



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Οστική νόσος στην Χρόνια νεφρική νόσο και στην αιμοκάθαρση

Όνοματεπώνυμο Συγγραφέα: Καζάκου Αλκμήνη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Δεκέμβριος, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

TITLE: Bone disease in chronic kidney disease and hemodialysis

Author's Name: Kazakou Alkmini

Examination committee:

- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology/Nephrology, University of Thessaly
Supervisor
- Eleftheriadis Theodoros, Associate Professor of Nephrology, University of Thessaly
- Liakopoulos Vassilios, Associate Professor of Nephrology, Aristotle University of
Thessaloniki

Larisa, December, 2022

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	iv
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	v
ABSTRACT	vi
ΣΧΗΜΑΤΑ	vii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	viii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Οστική Νόσος	3
1.1. Παθογένεση Μεταβολικής Νόσου των Οστών στη ΧΝΝ.....	3
1.1.1. Χρόνια Νεφρική Νόσος	3
1.1.2. Παθοφυσιολογία της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου – Διαταραχής Μετάλλων και Οστών	4
1.2. Κλινικά σημεία και συμπτώματα της μεταβολικής νόσου των οστών στη ΧΝΝ	8
1.3. Αλλοιώσεις των Οστών σε Ασθενείς με ΧΝΝ	13
1.4. Πρόληψη και Διαχείριση Μεταβολικής Νόσου των Οστών στη ΧΝΝ.....	19
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Διατροφικές Παρεμβάσεις	27
2.1. Πρόληψη της Οστεοπόρωσης.....	27
2.2. Δίαιτα χαμηλών φωσφορικών	31
2.3. Δίαιτα χαμηλής πρωτεΐνης	32
2.4. Άλλες Παρεμβάσεις.....	35
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Συμπεράσματα	38
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	40

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος - διαταραχή μετάλλων και οστών (Chronic kidney disease-mineral and bone disorder- CKD-MBD) είναι μια συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών που οφείλεται στη Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN). Οι διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μετάλλων παρουσιάζονται ανεξάρτητα με τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα που σχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο και κατάγματα σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση (HD) ή περιτοναϊκή κάθαρση (PD). Κατά τη διάρκεια της χρόνιας νεφρικής νόσου, μπορεί να αναπτυχθούν διάφορες διαταραχές της οστικής ανανέωσης ή της ανοργανοποίησης, συμπεριλαμβανομένων των αδυναμικών οστών, της οστεοδυστροφίας, υπερπαραθυρεοειδών, μικτής νεφρικής οστικής νόσου, οστεώματος-λακίας και οστεοπόρωσης. Όλα αυτά μπορεί να παρουσιάζουν μειωμένη οστική πυκνότητα (BMD) ή/και να σχετίζονται με κατάγματα ευθραυστότητας. Οι αλλαγές στον μεταβολισμό των οστών και των μετάλλων προχωρούν καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται. Καθώς η νεφρική ανεπάρκεια επιδεινώνεται, οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν πιο προχωρημένες διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μετάλλων, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής οστεοδυστροφίας (ROD) που εκδηλώνεται με πόνο στα οστά, ρήξη μυϊκού τένοντα, κνησμό και αυξημένη συχνότητα καταγμάτων και με XNN σχετιζόμενες οστικές διαταραχές ή CKD-MBD, η οποία περιγράφει μια συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών, και που οφείλεται σε XNN. Οι φαρμακευτικές και διατροφικές παρεμβάσεις των ασθενών με CKD-MBD, βρίσκονται ακόμα υπό συζήτηση.

Λέξεις κλειδιά: Χρόνια Νεφρική Νόσος, Οστική Νόσος στη ΧNN, Οστεοδυστροφία, Οστεοπόρωση.

ABSTRACT

Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) is a systemic disorder of mineral and bone metabolism due to Chronic Kidney Disease (CKD). Disturbances of bone and mineral metabolism are independently associated with cardiovascular disease and fracture-related mortality and morbidity in hemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD) patients. During CKD, various disorders of bone turnover or mineralization may develop, including adynamic bones, osteodystrophy, hyperparathyroidism, mixed renal bone disease, osteomalacia, and osteoporosis. All of which may present with reduced bone mineral density (BMD) and/or be associated with fragility fractures. Changes in bone and mineral metabolism progress as kidney function declines. As renal failure worsens, most patients develop more advanced disorders of bone and mineral metabolism, including renal osteodystrophy (ROD) manifested by bone pain, muscle tendon rupture, pruritus, and an increased incidence of fractures and CKD-related bone disorders or CKD-MBD, which describes a systemic disorder of mineral and bone metabolism, and is due to CKD. Pharmaceutical and nutritional interventions for patients with CKD-MBD are still under discussion.

Key words: Chronic Kidney Disease, Bone Disease in CKD, Osteodystrophy, Osteoporosis.

ΣΧΗΜΑΤΑ

Σχήμα 1.1: Παθογένεση διαταραγμένου μεταβολισμού μετάλλων στη ΧΝΝ: (Α) Παραδοσιακή άποψη των μηχανισμών που διατηρούν τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό σε προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο. (Β) Ενημερωμένη άποψη των μηχανισμών που εκκινούν τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό στη χρόνια νεφρική νόσο, τονίζοντας τον κεντρικό ρόλο του FGF23. Ανατύπωση από Isakova & Wolf (2010)..... 6

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

BMD= Bone Mineral Density/Οστική Πυκνότητα

CKD-MBD = Chronic kidney disease-mineral and bone disorder/ χρόνια νεφρική νόσος - διαταραχή μετάλλων και οστών

CVD= cardiovascular diseases /καρδιαγγειακές ασθένειες

DXA= Dual-Energy X-Ray Absorptiometry/ Απορροφησιμετρία Ακτίνων X διπλής ενέργειας

ESRD= End-stage renal disease/ Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου

FGF23= Fibroblast growth factor 23/ Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23

GFR= Glomerular Filtration Rate / σπειραματική διήθηση

KA= άλφα-κετοξύ

LPD=Low Protein Diet/ Δίαιτα Χαμηλής Πρωτεΐνης

MHD = Maintenance HD/Αιμοκάθαρση συντήρησης

PD= Peritoneal Dialysis/ περιτοναϊκή κάθαρση

PINP= amino-terminal propeptide of type procollagen/ αμινοτελικού προπεπτιδίου του τύπου προκολλαγόνου

PTH= Parathyroid hormone/Παραθορμόνη

RDA= Recommended Dietary Allowance/ Συνιστώμενη Διαιτητική Δόση

RIAs=Radioimmunoassays / ραδιοανοσοδοκιμασίες

ROD= Renal Osteodystrophy / νεφρικής οστεοδυστροφίας

RTC= Randomized Control Trial / Τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου

TAP=Total serum Alkaline Phosphatase /ολική αλκαλική φωσφατάση ορού

VDR= Vitamin D Receptor/ Υποδοχέας βιταμίνης D

VLPD= Very Low Protein Diet/ Δίαιτα Πολύ Χαμηλής Πρωτεΐνης

HD= Hemodialysis/Αιμοκάθαρση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νεφρικές παθήσεις συνδέονται με εξαιρετικά υψηλή θνησιμότητα, η οποία σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Η νεφρική νόσος που προκαλεί αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου επεκτείνεται ακόμη και στον διαβήτη τύπου 2, όπου η παρουσία ήπιας έως μέτριας νεφρικής νόσου αυξάνει τον κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου κατά 87% (Parademetriou et al., 2015). Τα αίτια του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζεται με τις νεφρικές παθήσεις εν μέρει εντοπίζονται στο σύνδρομο χρόνιας νεφρικής νόσου – διαταραχή μετάλλων και οστών (CKD-MBD) (Moe et al., 2006).

Τρεις βασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (υπερφωσφαταιμία, αγγειακή ασβέστωση και αυξημένα επίπεδα ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 23 (FGF23)) έχουν ανακαλυφθεί εντός της CKD-MBD (Delanaye et al., 2014) και η κατάσταση του παράγοντα κινδύνου τους επιβεβαιώθηκε στο γενικό πληθυσμό (Isakova & Wolf, 2010). Η CKD-MBD ξεκινά νωρίς στη ΧΝΝ (στάδιο 2), που αποτελείται από αγγειακή αποδιαφοροποίηση/ασβεστοποίηση, οστεοδυστροφία, και αυξημένη έκκριση FGF23 και έχει σημειωθεί πρόοδος στα αίτια της, αλλά είναι ως επί το πλείστον άγνωστα (Drueke & Massy, 2016).

Η χρόνια νεφρική νόσος - διαταραχή μετάλλων και οστών (Chronic kidney disease-mineral and bone disorder- CKD-MBD) είναι μια συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών που οφείλεται στη Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) που εκδηλώνεται είτε με ένα είτε με συνδυασμό των ακόλουθων:

- (i) Ανωμαλίες ασβεστίου, φωσφόρου, μεταβολισμού της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) ή της βιταμίνης D.
- (ii) Ανωμαλίες των οστών, την ανοργανοποίηση, τον όγκο, τη γραμμική ανάπτυξη ή τη δύναμη.
- (iii) Ασβέστωση αγγείων ή άλλων μαλακών ιστών (KDIGO, 2017).

Καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται, παρατηρείται προοδευτική επιδείνωση της ομοιόστασης των μετάλλων. Οι διαταραχές του μεταβολισμού των μετάλλων και η οστική νόσος είναι συχνές επιπλοκές σε ασθενείς με ΧΝΝ και σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα καθώς και μειωμένη ποιότητα ζωής (QoL) (Brown & Gilliland, 2020). Αυτές οι διαταραχές οδηγούν σε έναν καταρράκτη οστικών βλαβών, που παλαιότερα αναφερόταν ως νεφρική οστεοδυστροφία (renal osteodystrophy- ROD), με προσβεβλημένους ασθενείς που εκδήλωναν συμπτώματα όπως πόνος στα οστά, ρήξη μυϊκού τένοντα, κνησμό και υψηλή

συχνότητα καταγμάτων. Η ROD αποτελεί το οστικό συστατικό της CKD-MBD και ορίζεται ως αλλαγές στη μορφολογία των οστών που σχετίζονται με προοδευτική ΧΝΝ (Khan, 2018).

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μετάλλων παρουσιάζονται ανεξάρτητα με τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα που σχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο και κατάγματα σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση (HD) ή περιτοναϊκή κάθαρση (PD) (Iseri et al., 2020 · Slouma et al., 2020).

Οι παρεμβάσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία διαταραχών του μεταβολισμού των οστών/μετάλλων, περιλαμβάνουν διατροφικές παρεμβάσεις, φάρμακα και αιμοκάθαρση. Ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση εάν αυτές οι παρεμβάσεις δεν είναι επιτυχείς (Slouma et al., 2020).

1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Οστική Νόσος

1.1. Παθογένεση Μεταβολικής Νόσου των Οστών στη ΧΝΝ

1.1.1. Χρόνια Νεφρική Νόσος

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που οφείλεται στην οριστική αλλαγή στη λειτουργία ή/και δομή του νεφρού και χαρακτηρίζεται από μη αναστρεψιμότητα και από αργή και προοδευτική εξέλιξη. Μια άλλη σημαντική πτυχή είναι ότι η παθολογία αντιπροσωπεύει υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών και θνησιμότητας, ιδιαίτερα καρδιαγγειακά προβλήματα (National Kidney Foundation, 2002).

Ένας ενήλικος ασθενής ταυτίζεται με ΧΝΝ όταν παρουσιάζει, για περίοδο ίση ή μεγαλύτερη από τρεις μήνες, πειραματική διήθηση (GFR) μικρότερη από 60 ml/min/1,73 m², ή GFR μεγαλύτερη από 60 ml/min/1,73 m², αλλά με στοιχεία τραυματισμού της νεφρικής δομής. Μερικοί δείκτες νεφρικής βλάβης είναι η λευκωματουρία, αλλαγές στην νεφρική απεικόνιση, αιματουρία/λευκοκυτταριουρία, επίμονες υδροηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιστολογικές αλλαγές στη βιοψία νεφρού και προηγούμενη μεταμόσχευση νεφρού (National Kidney Foundation, 2002). Η λευκωματουρία ορίζεται από την παρουσία περισσότερων από 30 mg λευκωματίνης στα 24ωρα ούρα ή περισσότερα από 30 mg/g αλβουμίνης σε ένα απομονωμένο δείγμα ούρων προσαρμοσμένο με κρεατινίνη ούρων (Stevens & Levin, 2013).

Οι κύριες αιτίες της ΧΝΝ περιλαμβάνουν διαβήτη, υπέρταση, χρόνια πειραματονεφρίτιδα, χρόνια πυελονεφρίτιδα, χρόνια χρήση αντιφλεγμονωδών ως φαρμακευτική αγωγή, αυτοάνοσα νοσήματα, νόσο πολυκυστικού νεφρού, νόσο Alport, συγγενείς δυσπλασίες, και παρατεταμένη οξεία νεφρική νόσο. Η αιτιολόγηση για τη σταδιοποίηση ασυμπτωματικών ατόμων για ΧΝΝ είναι ότι η έγκαιρη ανίχνευση μπορεί να επιτρέψει την υλοποίηση θεραπευτικών παρεμβάσεων και να αποφύγει την ακατάλληλη έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες, οι οποίοι μπορούν να επιταχύνουν την εξέλιξη της ΧΝΝ σε τερματικό στάδιο. Μια άλλη σημαντική πτυχή είναι ότι η ανίχνευση της ΧΝΝ εντοπίζει επίσης έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα της έγκαιρης διάγνωσης είναι η διευκόλυνση της προσαρμογής της δόσης του φαρμάκου και η καλύτερη προετοιμασία για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, εάν ενδείκνυται (Pereira, 2000).

Η παρουσία των ακόλουθων παραγόντων κινδύνου καθορίζει τον έλεγχο για ΧΝΝ σε ενήλικες (Moyer, & U.S. Preventive Services Task Force, 2012):

- Ιστορικό διαβήτη, υπέρτασης, καρδιαγγειακών ασθενειών (CVD), ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C, κακοήθεια, αυτοάνοσα νοσήματα, νεφρολιθίαση ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.
- Οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου.

Οι ασθενείς που επιλέγονται για αξιολόγηση ΧΝΝ θα πρέπει να υποβάλλονται σε:

- Μέτρηση της κρεατινίνης ορού και της εκτίμησης GFR με μαθηματικούς τύπους.
- Προσδιορισμό λευκωματουρίας, για την οποία η προτιμώμενη μέθοδος είναι η μέτρηση της αναλογίας λευκωματίνης/κρεατινίνης στα ούρα ενός απομονωμένου δείγματος ούρων λόγω της ευκολίας και της καλής συσχέτισής του με την απέκκριση στα ούρα 24 ωρών (Ginsberg et al., 1983).
- Απεικονιστική εξέταση, ιδιαίτερα υπερηχογράφημα του νεφρού και του ουροποιητικού συστήματος.

Η ΧΝΝ είναι πολύ διαδεδομένη στον γενικό ενήλικο πληθυσμό. Στοιχεία από τις Ηνωμένες Πολιτείες υπολογίζουν ότι ο επιπολασμός είναι 13,1% μεταξύ των ενηλίκων, ο οποίος έχει αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου (Coresh et al., 2007). Μια πρόσφατη βιβλιογραφική μελέτη που ανασκόπησε τα στοιχεία που είναι διαθέσιμα στη βιβλιογραφία και διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός διέφερε ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στον ορισμό της νόσου, υπολόγισε, με πληθυσμιακά κριτήρια, ότι 3-6 εκατομμύρια άτομα στον κόσμο παρουσιάζουν ΧΝΝ (Kovesdy, 2022). Εκτός από το ότι είναι πολύ διαδεδομένο νόσημα, η ΧΝΝ σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου. Μάλιστα, παγκόσμια δεδομένα από το 2013 έδειξαν ότι η μείωση του GFR σχετίζεται με το 4% των θανάτων παγκοσμίως, δηλαδή 2,2 εκατομμύρια θανάτους. Περισσότεροι από τους μισούς από αυτούς τους θανάτους οφείλονταν σε καρδιαγγειακά αίτια, ενώ 0,96 εκατομμύρια σχετίζονται με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (Thomas et al., 2017).

1.1.2. Παθοφυσιολογία της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου – Διαταραχής Μετάλλων και Οστών

Πριν από την ανακάλυψη του αυξητικού παράγοντα 23 των ινοβλαστών (FGF23), η κατακράτηση φωσφορικών λόγω μείωσης της νεφρικής λειτουργίας είχε θεωρηθεί ως η κύρια αιτία δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Moe et al., 2007). Το κατακρατημένο φωσφορικό οδηγεί σε μια τριάδα υπερφωσφαταιμίας, χαμηλή 1,25 (OH)2D3 και υπασβεστιαμία που είναι γνωστά ερεθίσματα για την έκκριση της παραθορμόνης (PTH) που

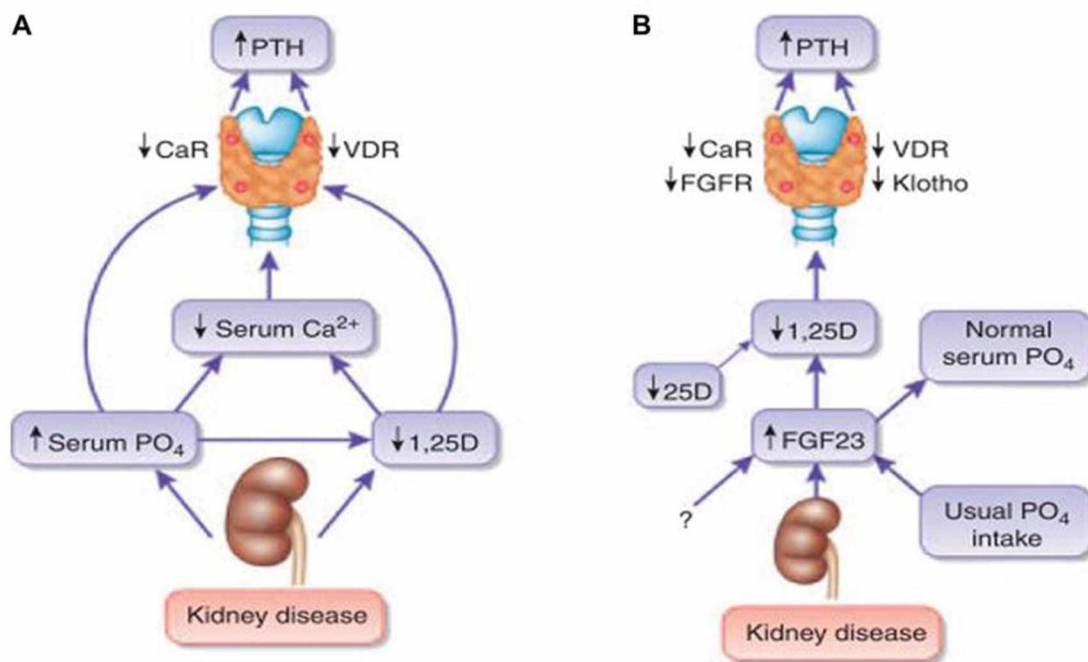
με τη σειρά της ενισχύει την απέκκριση φωσφορικών και την ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε προχωρημένη ΧΝΝ. Ωστόσο, το τι μετριάζει αυτή τη διαδικασία στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ συνέχισε να αποτελεί σημείο συζήτησης. Ορισμένοι επιστήμονες έχουν παρατηρήσει ότι η ανεπάρκεια καλσιτριόλης εμφανίζεται νωρίτερα από την υπερφωσφαταιμία και την υπασβεστιαίμια, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να είναι ο κύριος εκκινητής του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Επομένως, η παθοφυσιολογία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει μια αλληλεπίδραση μεταξύ πολλών παραγόντων. Στην κλασική υπόθεση, η αντιστάθμιση της για την ομαλοποίηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων είναι η ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Gutierrez, 2010). Ο ρόλος των φωσφορικών στην παθογένεση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού υποστηρίχθηκε περαιτέρω παλαιότερα από μελέτες που κατέδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ της δίαιτας υψηλών φωσφορικών δίαιτες και την υπερπλασία παραθυρεοειδούς (Laflamme & Jowsey, 1972 · Jowsey, Reiss, & Canterbury, 1974).

Ωστόσο, η παθοφυσιολογία του δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού έχει εξελιχθεί με νέες ανακαλύψεις. Για παράδειγμα, η εμφάνιση του FGF23 έφερε επανάσταση στην κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν την ανάπτυξη του δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού, οδηγώντας σε μια ενημερωμένη υπόθεση ανταλλαγής. Τα επίπεδα του FGF23 στο πλάσμα αυξάνονται με προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, που είναι πιθανό να συμβεί πριν παρατηρηθούν αλλαγές στα επίπεδα φωσφορικών και PTH (Isakova et al, 2011). Η ενημερωμένη υπόθεση αντιστάθμισης έναντι της κλασικής υπόθεσης συνοψίζεται στο Σχήμα 1 (Isakova & Wolf, 2010).

Ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF23) προέρχεται από οστεοκύτταρα και παίζει ζωτικό ρόλο στον μεταβολισμό της βιταμίνης D και των φωσφορικών αλάτων. Απαιτεί την πρωτεΐνη Κλωθώ (klotho) (μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη) για να μπορέσει να συνδεθεί με τον υποδοχέα FGF (FGFR) σε κλασικά όργανα στόχους όπως οι νεφροί και οι παραθυρεοειδείς αδένες (Kuro-o, M., 2010).

Ο FGF23 του πλάσματος ενισχύει την απέκκριση φωσφορικών στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο, μειώνοντας την έκφραση των μεταφορέων φωσφορικών που εξαρτώνται από το νάτριο του αυλού και μπορεί επίσης να μειώσει την εντερική απορρόφηση φωσφορικών, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα του συμμεταφορέα NaPi. Επιπλέον, μειώνει τη σύνθεση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D [1,25(OH)2D3] μειώνοντας τη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης και ενισχύοντας τη δραστηριότητα της 24-υδροξυλάσης (Pateinakis & Papagiannni, 2013). Στα

αρχικά στάδια της ΧΝΝ, τα υψηλά επίπεδα FGF23 εξασθενούν την υπερφωσφαταιμία εις βάρος της καταστολής της βιταμίνης D 1,25(OH)₂, ξεκινώντας έτσι την ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού (Shimada et al., 2004). Η μείωση του 1,25(OH)₂D₃ ορμού οδηγεί σε μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου. Η τριάδα των χαμηλών επιπέδων ασβεστίου, καλσιτριόλης και υπερφωσφαταιμίας ενισχύει περαιτέρω την υπερβολική έκκριση PTH. Αυτή η περίσσεια PTH οδηγεί σε κινητοποίηση του ασβεστίου από τα οστά και στην ινώδη οστίτιδα. Άλλες συνέπειες της προοδευτικής επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβάνουν υπο-ανταπόκριση του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) στον παραθυροειδή αδένα με περαιτέρω ενίσχυση της παραγωγής PTH και μειωμένη έκφραση του υποδοχέα αίσθησης ασβεστίου στον παραθυροειδή αδένα που οδηγεί σε υπερπλασία του παραθυροειδούς αδένα. Σε ορισμένες υποομάδες ασθενών, ο παραθυροειδής αδένας υφίσταται υπερτροφία και γίνεται αυτόνομος (Lewis, 2012).



Σχήμα 1.1: Παθογένεση διαταραγμένου μεταβολισμού μετάλλων στη ΧΝΝ: (Α) Παραδοσιακή άποψη των μηχανισμών που διατηρούν τον δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό σε προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο. (Β) Ενημερωμένη άποψη των μηχανισμών που εκκινούν τον δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό στη χρόνια νεφρική νόσο, τονίζοντας τον κεντρικό ρόλο του FGF23. Ανατύπωση από Isakova & Wolf (2010).

Η Κλωθώ (Klotho) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που προσδίδει εξειδίκευση στον ιστό στον FGF23. Η σημασία αυτού του συν-υποδοχέα αποδείχθηκε σε klotho null ποντίκια που εμφανίζουν φαινότυπο παρόμοιο με αυτόν των μηδενικών ποντικών FGF23, με χαρακτηριστικά πρόωρης γήρανσης, αγγειακής ασβεστοποίησης, αλλοιωμένου μεταβολισμού ασβεστίου/φωσφορικού με υπερφωσφαταιμία και βραχύτερη διάρκεια ζωής. Διαταραχή του άξονα FGF23 - Klotho, ο οποίος χαρακτηρίζεται από χαμηλό επίπεδο klotho στον ορό και υψηλό

FGF23, έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα πρώιμο χαρακτηριστικό της ΧΝΝ. Η Klotho παίζει θεμελιώδη ρόλο στην ομοιόσταση μετάλλων μέσω μιας αλληλεπίδρασης με άλλους δείκτες της CKD-MBD (παραθυρεοειδική ορμόνη, φωσφορικά, αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών-23 και 1,25-[OH]₂ βιταμίνη D₃) (Canalejo et al., 2010).

Η απώλεια της ικανότητας του FGF23, η ομαλοποίηση των επιπέδων φωσφορικών μέσω της φωσφατουρικής τους δράσης και η ρύθμιση της έκκρισης PTH αποδείχθηκε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, όπου τα υψηλότερα επίπεδα του FGF23 αντιστοιχούσαν στα υψηλότερα επίπεδα PTH. Αυτός ο απορυθμισμένος αντισταθμιστικός μηχανισμός από τον FGF23 αποδόθηκε σε μεγάλο βαθμό στην ανεπάρκεια klotho στη ΧΝΝ, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή έκφραση της klotho και του υποδοχέα FGF23 1 στον παραθυρεοειδή αδένα. Η Klotho είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή του FGFR1(IIIc) σε έναν ειδικό υποδοχέα για τον FGF23. Επιπλέον, η klotho ονομάζεται επίσης ασβεστοφωσφορρυθμιστική πρωτεΐνη, όπως αποδεικνύεται στην ικανότητά της να ενισχύει τη φωσφατουρία και να αποτρέπει την απώλεια ασβεστίου στα ούρα, ενώ η εξωγενής χορήγηση klotho μπορεί να βελτιώσει ή να αποτρέψει την ανάπτυξη CKD-MBD (Canalejo et al., 2010).

Μελέτες έχουν επίσης αναφέρει τη συμβολή των αναστολέων των γονιδίων Wnt (portmanteau of wingless και int) στην παθογένεση της CKD-MBD. Αυτοί οι αναστολείς Wnt που περιλαμβάνουν Dickkopf-1 (Dkk1) και σκληροτίνη εκκρίνονται συνήθως κατά τη διάρκεια τραυματισμού των νεφρών. Για παράδειγμα, σε μοντέλα ποντικών με ΧΝΝ, οι Fang et al (2014) ανέφεραν ότι σε σύγκριση με μάρτυρες με διαβήτη χωρίς ΧΝΝ, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα Dkk1, σκληροτίνης και Klotho σε ποντίκια χρόνιας νεφρικής νόσου-2 και η χρήση ενός μονοκλωνικού αντισώματος για τη μείωση των επιπέδων ασβέστωσης. Οι ρυθμοί σχηματισμού οστού ενισχυμένοι με Dkk1, ανέστρεψαν την επαγόμενη οστεοδυστροφία και την αγγειακή. Στο πρωτόκολλο θεραπείας τους, η συνδυαστική θεραπεία του μονοκλωνικού αντισώματος με φωσφορικά συνδετικά βρέθηκε ότι βελτιώνει πλήρως την επαγόμενη CKD-MBD. Ως εκ τούτου, αυτές οι παρατηρήσεις μπορεί να χρησιμεύσουν ως θεραπευτική επιλογή για τη διαχείριση της CKD-MBD (Fang et al., 2014).

Για να αποκαλυφθεί περαιτέρω η πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των εμπλεκόμενων βιοδεικτών της νεφρικής βλάβης στον παθογόνο ρόλο τους στη CKD-MBD, η ακτιβίνη A ανακαλύφθηκε επίσης ότι παίζει κρίσιμο ρόλο στα αγγειακά και σκελετικά συστατικά της CKD-MBD. Η ακτιβίνη A προέρχεται από περισωληνοειδή μυοϊνοβλάστες τραυματισμένων νεφρών και ασκεί τα αποτελέσματά της μέσω του υποδοχέα ακτιβίνης A τύπου 2 (ActRIIA). Σε ένα άλλο μοντέλο ποντικού, αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα της ενεργοποίησης του

υποδοχέα ακτιβίνης τύπου ΙΙΑ (ActRIIA) μέσω ανάλυσης σήματος και αναστολής του ActRIIA με χρήση παγίδας συνδέτη για τον υποδοχέα, RAP-011 (διαλυτή εξωκυτταρική περιοχή του ActRIIA συντηγμένη με IgG-Fc ποντικού θραύσμα) (Agarova et al., 2016). Οι ερευνητές ανέφεραν την ανάπτυξη CKD-MBD που χαρακτηριζόταν από οστεοδυστροφία, αγγειακή ασβέστωση, καρδιακή υπερτροφία, αυξημένα επίπεδα FGF23, PTH, υπερφωσφαταιμία και μειωμένη Κλωθώ με διέγερση του ActRIIA. Αναστροφή και εξασθένηση αυτών των χαρακτηριστικών της CKD-MBD παρατηρήθηκε με την αναστολή της σηματοδότησης ActRIIA (Sugatani, 2018).

1.2. Κλινικά σημεία και συμπτώματα της μεταβολικής νόσου των οστών στη ΧΝΝ

Το 1983, οι Sherrald et al (οπ αναφ Sherrald et al., 1993), πρότειναν μια ταξινόμηση για τη νεφρική οστεοδυστροφία με βάση τα ευρήματα της ιστομορφομετρίας των οστών, δηλαδή τη νόσο υψηλής ανακύκλωσης, τη χαμηλή ανακύκλωση και τη μικτή ουραιμική οστεοδυστροφία. Η έμφαση σε αυτή την ταξινόμηση δόθηκε στον κύκλο ανανέωσης των οστών. Ωστόσο, δεδομένου ότι η βιοψία οστού δεν χρησιμοποιείται συνήθως για την παρακολούθηση ασθενών, υπάρχει ανάγκη για αξιόπιστους βιοδείκτες για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση ασθενών με CKD-MBD. Ως εκ τούτου, οι οδηγίες του οργανισμού KDIGO (Kidney Diseases Guidelines Organization) συνιστούσαν τη χρήση της PTH ορού σε συνδυασμό με την ολική ή ειδική για τα οστά αλκαλική φωσφατάση (b-ALP), καθώς τα υψηλά ή χαμηλά επίπεδα αυτών των δεικτών συσχετίζονται με την υποκείμενη οστική ανανέωση. Για να υποστηρίξει περαιτέρω τη διαγνωστική χρησιμότητα αυτών των διάφορων βιοχημικών δεικτών των ανόργανων οστικών διαταραχών, η ομάδα KDIGO διεξήγαγε μία από τις μεγαλύτερες μελέτες βιοψίας οστών με τη συμμετοχή 492 ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Στην πολυπαραγοντική ανάλυσή τους, τόσο η άθικτη PTH όσο και η πλήρης PTH βρέθηκαν να παραμένουν σημαντικά προγνωστικά στη διαφοροποίηση της υψηλής από τη μη υψηλής οστικής ανανέωσης. Εκτός από την PTH, αξιολόγησαν επίσης την προσθετική αξία της ειδικής για τα οστά αλκαλικής φωσφατάσης και του αμινοτελικού προπεπτιδίου του προκολλαγόνου τύπου 1 (PINP) για την παροχή διαγνωστικής ακρίβειας. Παραδόξως, η συμπερίληψη ειδικού επιπέδου b-ALP προσέθεσε μόνο μη στατιστικά σημαντική αξία στην PTH ενώ η PINP όχι. Ωστόσο, λόγω περιορισμένων δειγμάτων ορού, δεν μπορούσαν να αξιολογήσουν τη

διαγνωστική χρησιμότητα του FGF23, της 25-OH βιταμίνης D και άλλων νεότερων βιοδεικτών στην CKD-MBD (Sprague et al., 2016).

Οι αναλύσεις PTH πρώτης γενιάς ήταν οι ραδιοανοσοδοκιμασίες (RIAs) που χρησιμοποίησαν ένα αντίσωμα για να εντοπίσουν έναν επίτοπο στο γ-τελικό ή στο μεσαίο τμήμα του μορίου της PTH. Οι αναλύσεις πρώτης γενιάς βρέθηκαν αργότερα ότι σχετίζονται με ορισμένα μειονεκτήματα όπως η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με άλλα θραύσματα της PTH (μεσαίο και καρβοξυλικό τερματικό). Αυτά τα θραύσματα παράγονται από το ήπαρ και απεκκρίνονται από τα νεφρά. Ως εκ τούτου, ως αποτέλεσμα της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας, τα επίπεδα της PTH που μετρώνται σε ασθενείς με ΧΝΝ με αυτές τις δοκιμές θα είναι σημαντικά αυξημένα (Souberbelle, Roth & Fouque, 2010). Στη συνέχεια, στη δεκαετία του 1980, ξεκίνησαν οι ανοσοραδιομετρικές αναλύσεις δύο θέσεων για την αντιμετώπιση των ανεπαρκειών που σχετίζονται με την πρώτη γενιά (Nussbaum et al., 1987). Η δοκιμασία δεύτερης γενιάς μετρά συγκεκριμένα την πλήρους μήκους PTH (άθικτη PTH). Αν και, πιο πρόσφατα, πιστεύεται ότι οι δοκιμές δεύτερης γενιάς μπορεί επίσης να αναγνωρίσουν άλλα θραύσματα όπως η PTH (7–84), εξακολουθεί να παραμένει η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη δοκιμασία. Οι δοκιμασίες τρίτης γενιάς που πιστεύεται τώρα ότι είναι ειδικές για την PTH (1–84) είναι επίσης διαθέσιμες (Souberbelle et al., 2006).

Ωστόσο, η βελτιωμένη διαγνωστική αξία της τρίτης γενιάς σε σύγκριση με τις αναλύσεις δεύτερης γενιάς δεν έχει τεκμηριωθεί (Sprague & Moe, 2013). Το 2001, οι Monier et al αξιολόγησαν εάν η χρήση της αναλογίας PTH πλάσματος (1–84)/C-PTH θραύσματος θα μπορούσε να προβλέψει την οστική ανανέωση καλύτερα από τα μεμονωμένα επίπεδα PTH που μετρήθηκαν με δοκιμές δεύτερης ή τρίτης γενιάς. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η αναλογία θραύσματος PTH-(1-84)/C-PTH ήταν ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης οστικής εναλλαγής, με αναλογία >1 που προέβλεπε υψηλή ή φυσιολογική ανανέωση των οστών (ευαισθησία 100%), ενώ μια αναλογία <1 έδειξε υψηλή πιθανότητα (ευαισθησία 87,5%) χαμηλής οστικής ανανέωσης (Monier-Faugere et al., 2001). Ωστόσο, οι μεταγενέστερες μελέτες δεν βρήκαν κανένα πλεονέκτημα στην εκτίμηση της οστικής εναλλαγής με αυτή την αναλογία σε σύγκριση με μία μόνο τιμή της PTH. Ως εκ τούτου, η ομάδα KDIGO είναι της γνώμης ότι και οι δύο δοκιμασίες δεύτερης και τρίτης γενιάς είναι συγκρίσιμες, χωρίς επαρκή στοιχεία που να προτείνουν τη μετάβαση στην ανάλυση τρίτης γενιάς. Παρομοίως, η χρήση και των δύο δοκιμασιών για την επίτευξη μιας αναλογίας θα οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του κόστους αξιολόγησης CKD-MBD. Παρά τους περιορισμούς που σχετίζονται με τη μέτρηση της PTH, παραμένει ο συνιστώμενος δείκτης για την παρακολούθηση της CKD-MBD.

Η επιλογή της PTH ως δείκτη για την παρακολούθηση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού έχει υποστηριχθεί από μελέτες που συσχέτισαν τα αυξημένα επίπεδα αυτών των ορμονών με κακή κλινική έκβαση. Το Σύστημα Νεφρικών Δεδομένων των ΗΠΑ αποκάλυψε μείωση του κινδύνου κατάγματος κατά 32% μετά την παραθυρεοειδεκτομή μετά από προσαρμογή για συγχυτικές μεταβλητές (Rudser et al., 2007). Σε άλλη μελέτη, ανεξάρτητα από την ηλικία και την κατάσταση του διαβήτη, τα αυξημένα επίπεδα PTH συσχετίστηκαν με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας και εμφράγματος του μυοκαρδίου (Hagström et al., 2009). Επιπλέον, σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη δοκιμή, τα μειωμένα επίπεδα PTH με θεραπεία με παρικαλσιτόλη συσχετίστηκαν σημαντικά με μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηλεία (Thadhani et al., 2012). Επίσης, η αναδιαμόρφωση των οστών είναι μια δυναμική διαδικασία με μέσο κύκλο αναδιαμόρφωσης 3-6 μηνών για μια περιοχή των οστών. Ως εκ τούτου, η χρήση πολλαπλών βιοψιών οστών ως χρυσού προτύπου για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της νεφρικής οστεοδυστροφίας είναι ανέφικτη. Σε κλινικά περιβάλλοντα, ένας ιδανικός βιοδείκτης για την παρακολούθηση της διαχείρισης της CKD-MBD θα πρέπει να είναι μη επεμβατικός και να μπορεί να μετράται επανειλημμένα (Seibel, 2005).

Η ολική αλκαλική φωσφατάση ορού (TAP) είναι δείκτης σχηματισμού οστεοειδών και ανοργανοποίησης και χρησιμοποιείται ευρέως ως δείκτης σχηματισμού οστού επειδή είναι άμεσα διαθέσιμη και φθηνή. Αν και η ειδική για τα οστά αλκαλική φωσφατάση (b-ALP) είναι πιο ειδική και καλύτερος υποκατάστατος δείκτης του σχηματισμού οστού, οι μελέτες έχουν αναφέρει καλή συσχέτιση μεταξύ TAP και (b-ALP). Ενώ η TAP είναι φθηνότερη από την b-ALP, είναι λιγότερο ειδική και βρίσκεται σε άλλους ιστούς όπως τα νεφρά, το συκώτι, την σπλήνα και το έντερο (Seibel, 2005).

Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ διαταραγμένων δεικτών CKD-MBD και φτωχών κλινικών αποτελεσμάτων τόσο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση όσο και σε ασθενείς πριν από το στάδιο της αιμοκάθαρσης (Waziri et al., 2019). Για παράδειγμα, τα αυξημένα επίπεδα φωσφορικών, ασβεστίου και PTH έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με καρδιαγγειακή ειδική θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ. Σε μια μεγάλη, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη κοόρτης (Ολλανδική Συνεταιριστική Μελέτη για την Επάρκεια της Αιμοκάθαρσης) στην οποία συμμετείχαν 1629 ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή διάλυση, σημειώθηκε σημαντική αύξηση στον λόγο κινδύνου (HR) 1,57 (1,07–2,30) σε ασθενείς με το υψηλότερο τεταρτημόριο αναφέρθηκαν φωσφορικά άλατα χρησιμοποιώντας τιμές βάσης και εξαρτώμενες από το χρόνο (Noordzij et al., 2005). Ομοίως, οι Block et al. (2004), ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο θανάτου με αυξανόμενα επίπεδα

φωσφορικών, RR 1,07, 1,25, 1,43, 1,67 και 2,02 για επίπεδα φωσφόρου ορού από 5,0 έως 6,0 έως 7,0, 7,0 έως 8,0, 8,0 έως 9,0 και >9,0 mg/dL, αντίστοιχα, σε 40.538 ασθενείς σε αιμοκάθαρση συντήρησης (maintenance hemodialysis, MDH). Η σταθερή συσχέτιση της υπερφωσφαταιμίας με την αυξημένη θνησιμότητα έχει συνδεθεί με την άμεση ασβεστοποιητική της επίδραση στα στεφανιαία αγγεία και στις καρδιακές βαλβίδες.

Μελέτες που σχετίζονται με την PTH έχουν δείξει μια συσχέτιση σχήματος «U» με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ακραίες τιμές της PTH. Η υψηλότερη τιμή της PTH που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου ποικίλλει μεταξύ των μελετών από >400 pg/mL⁵⁵ έως >500 pg/mL⁵⁸ και >600 pg/mL (Block et al., 2004). Στο χαμηλότερο άκρο της PTH, ορισμένες μελέτες έχουν συσχετίσει την PTH κάτω από το συνιστώμενο χαμηλότερο όριο K/DOQI (<150 pg/mL) με αυξημένο κίνδυνο θανάτου (Avram et al., 2001).

Παρά τις διαφορές στα σημεία αποκοπής που χρησιμοποιούνται από διάφορες μελέτες, η υπασβεστιαμία συσχετίζεται σταθερά με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση συντήρησης σε 25.588 ασθενείς με επίπεδα ασβεστίου μεγαλύτερα από 10,0 mg/dL (>2,5 mmol/L), που συσχετίστηκαν σημαντικά με μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία και καρδιαγγειακή νόσο τόσο στα βασικά όσο και στα χρονοεξαρτώμενα μοντέλα (Tentori et al., 2008). Οι λόγοι για αυτή η σταθερή συσχέτιση θα μπορούσε να συνδεθεί με την επιτάχυνση της αρτηριακής ασβεστοποίησης από υπασβεστιαμία (Block et al., 1998).

Μια τριάδα υψηλού ασβεστίου, αυξημένων επιπέδων φωσφορικών αλάτων και υψηλών ή χαμηλών επιπέδων PTH συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με MHD.⁶⁷ Η αλκαλική φωσφατάση, η οποία είναι ένας από τους δείκτες υψηλής οστικής εναλλαγής, συνιστάται να μετράται ετησίως από το KDIGO. Αυτό το σχετικά φθινό διαγνωστικό τεστ συσχετίζεται σταθερά με αυξημένη θνησιμότητα τόσο στους πληθυσμούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση όσο και στους υπό αιμοκάθαρση (Beddhu et al., 2010). Για παράδειγμα, μια πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης στις ΗΠΑ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ανέφερε ότι υψηλότερα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας και θανάτου (Blayne et al, 2008). Οι Beddhu et al. (2009), ανέφεραν παρόμοια συσχέτιση με υψηλότερα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης σε ασθενείς με XNN σταδίων 3 και 4. Τα ευρήματά τους πρότειναν ότι ανεξάρτητα από συγχυτικές μεταβλητές όπως η ηπατική λειτουργία, τα φωσφορικά άλατα και το ασβέστιο του ορού, η αλκαλική φωσφατάση ορού συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θάνατος σε ασθενείς με XNN πριν από την αιμοκάθαρση. Ο ρόλος των υψηλών επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης στην παθογένεση της

αγγειακής ασβεστοποίησης υποστηρίχθηκε από μια διαχρονική μελέτη που περιελάμβανε 134 ασθενείς σταδίων 4 και 5 με ΧΝΝ. Αυτή η προοπτική μελέτη διάρκειας 2 ετών αποκάλυψε ότι υψηλότερα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης ορού συσχετίστηκαν σημαντικά με προοδευτική αγγειακή ασβέστωση. Αυτή η σχέση ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα φετουΐνης-Α ορού, ασβεστίου, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και PTH (Sigrist et al., 2007).

Μελέτες που αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ του FGF23, της θνησιμότητας για όλες τις αιτίες και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ, με μεταμόσχευση νεφρού και υγιή πληθυσμό αποκάλυψαν μικτά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, ενώ ορισμένες μελέτες έχουν συνδέσει υψηλά επίπεδα FGF23 με αυξημένη θνησιμότητα, άλλες αποκάλυψαν έλλειψη σημαντικής συσχέτισης (Waziri et al., 2019). Στη μελέτη ομοκυστεΐνης (HOST), σε σύγκριση με ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα FGF23, οι ασθενείς στο υψηλότερο τεταρτημόριο της αρχικής τιμής FGF23 είχαν αναλογία κινδύνου 2,58 για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα σε μονοπαράγοντική ανάλυση. Τα υψηλά επίπεδα FGF23 παρέμειναν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της καρδιαγγειακής έκβασης, ενώ η βιταμίνη D, η καλσιτριόλη και η PTH όχι. Όσον αφορά το σύνθετο καρδιαγγειακό τελικό σημείο, ο αυξημένος FGF23 ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (Kendrick et al., 2011). Αυτές οι μελέτες έχουν επίσης δείξει συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων του FGF23 στη ΧΝΝ και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, της αγγειακής ασβεστοποίησης και της θνησιμότητας (Isakova et al., 2011).

Δεδομένου ότι οι συγκεντρώσεις φωσφόρου οδηγούν σε άλλες διαταραχές που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, τα συνδεδετικά φωσφορικών είναι η μόνη φαρμακολογική θεραπεία που έχει εγκριθεί για την υπερφωσφαταιμία. Τα άλατα αλουμινίου μειώνουν τη διαθεσιμότητα φωσφορικών αλάτων σχηματίζοντας ενώσεις συντονισμού με φωσφορικά ιόντα, δημιουργώντας αδιάλυτα ιζήματα φωσφορικού αργιλίου στην γαστρεντερική οδό. Αν και αποτελεσματική, η χρήση συνδεδετικών φωσφορικών με βάση το αλουμίνιο διακόπηκε σε μεγάλο βαθμό τη δεκαετία του 1980 λόγω νευροτοξικότητας, λόγω συσχέτισης με οστεομαλακία και αναιμία. Τα συνδεδετικά φωσφορικών με βάση το ασβέστιο εμφανίστηκαν για πρώτη φορά στα μέσα της δεκαετίας του 1980 ως πιθανή αντικατάσταση των συνδεδετικών φωσφορικών με βάση το αλουμίνιο. Όταν πρωτοεμφανίστηκαν, ήταν αποτελεσματικά, φθηνά και χρησιμοποιήθηκαν ευρέως. Ωστόσο, οι συνδεδετικές ουσίες με βάση το ασβέστιο αναγνωρίστηκαν σύντομα ως πιθανοί οδηγοί αγγειακής ασβεστοποίησης και ως εκ τούτου, συμβάλλουν στην αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Άλλα συνδεδετικά που δεν έχουν βάση το ασβέστιο είναι το υδροξείδιο του σιδήρου και ο κιτρικός σίδηρος. Το υδροξείδιο του

σιδήρου εγκρίθηκε το 2013. Μειώνει αποτελεσματικά τα επίπεδα φωσφόρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ο κιτρικός σίδηρος εγκρίθηκε το 2014 και μειώνει αποτελεσματικά το φώσφορο και τα προϊόντα φωσφόρου-ασβεστίου έναντι μη ενεργού θεραπείας, με συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με άλλα συνδυαστικά φωσφορικά. Ωστόσο, το φάρμακο προκάλεσε σημαντικά υψηλότερες παρενέργειες γαστρεντερικά (Doshi & Wish, 2022).

1.3. Αλλοιώσεις των Οστών σε Ασθενείς με ΧΝΝ

Η οστική ιστομορφομετρία ενημερώνει για τον οστικό κύκλο, την ανοργανοποίηση και τον όγκο των οστών και, έμμεσα, την ποιότητα οστού (Moorthi & Moe, 2013). Ωστόσο, τα ευρήματα από βιοψία οστού αντικατοπτρίζουν τη σκελετική κατάσταση σε ένα μόνο χρονικό σημείο. Επιπλέον, μια βιοψία που λαμβάνεται από την λαγόνια ακρολοφία δεν αντανακλά αναγκαστικά αλλαγές σε άλλες θέσεις του σκελετού. Ένα άλλο πρόβλημα είναι ότι ιστορικά η οστική ιστομορφομετρία έχει αξιολογήσει μόνο τις αλλαγές στο δοκιδώδες οστό, αν και το πάχος του φλοιού των οστών και το πορώδες είναι εξίσου σημαντικά για τον προσδιορισμό του κινδύνου κατάγματος. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην ΧΝΝ, καθώς ο υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να προκαλέσει αραίωση στον φλοιό. Ταυτόχρονα στις δοκίδες, μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη αναδιαμόρφωση και αυξημένος όγκος οστού, αν και οι νέες δοκίδες μπορεί να είναι ακανόνιστες και να μην έχουν συνδεσιμότητα και δύναμη. Παρά αυτά και άλλα ζητήματα, η βιοψία οστού παραμένει το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση των διαφορετικών τύπων νεφρικής οστεοδυστροφίας (Leonard, 2009).

Μελέτες ιστομορφομετρίας παραμέτρων στατικού και δυναμικού οστού έχουν εκτελεστεί πολύ λιγότερο συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ πριν από το στάδιο της ESRD σε σχέση με τους ασθενείς σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Το πιο σημαντικό όμως είναι ότι η γνώση των αρχικών αλλαγών της δομής των οστών στα στάδια 2 και 3 της ΧΝΝ είναι σπάνια και οι πιθανές επιρροές διαφορετικών τύπων νεφροπάθειας παραμένουν κακώς κατανοητές. Είναι γνωστό από παλιά ότι η βραδέως εξελισσόμενη νεφρική νόσος, όπως η χρόνια διάμεση νεφρίτιδα ή πυελονεφρίτιδα, σχετίζεται συχνότερα με οστεομαλακία ή μικτή νεφρική οστεοδυστροφία παρά οι περισσότερο ταχέως εξελισσόμενες μορφές σπειραματονεφρίτιδας (Mora Palma et al., 1983).

Ήδη από το 1976, οι Malluche et al. πραγματοποίησαν μια μελέτη οστικής ιστομορφομετρίας σε 50 Γερμανούς ασθενείς (19 άνδρες και 31 γυναίκες) σε διάφορα στάδια ΧΝΝ, και ηλικίες

20 έως 61 ετών. Οι τιμές κάθαρσης κρεατινίνης (ρυθμός σπειραματικής διήθησης) κυμαινόταν από 80 έως 6 ml/min ανά 1,73 m², δηλαδή, ΧΝΝ στάδια 2 έως 5 σύμφωνα με την παρούσα ονοματολογία. Οι υποκείμενες νεφρικές ασθένειες ήταν σπειραματονεφρίτιδα (19 ασθενείς), νεφρική δυσπλασία, πυελονεφρίτιδα ή και τα δύο (21 ασθενείς), πολυκυστική νεφρική νόσος (6 ασθενείς), και άλλες ή άγνωστες αιτίες (4 ασθενείς). Οι βιοψίες οστών ασθενών με αρχόμενη ΧΝΝ παρουσίασαν στοιχεία περίσσειας PTH, με άδεια οστεοκλαστικά κενά και πολύ αυξημένο οστικό μεταβολισμό με εικόνα «υφαντού» οστού (woven bone). Σημειωτέων, ακόμη και ορισμένοι ασθενείς με GFR τιμές τόσο υψηλές όσο 60 έως 80 παρουσιάζουν εικόνα «υφαντού» οστεοειδούς. Η οστεοκλαστική επιφανειακή απορρόφηση ήταν ασυνήθιστα υψηλή όταν ο GFR έπεσε κάτω 50 και η ενδοστική ίνωση εμφανίστηκε κάτω από 30 ml/min ανά 1,73 m². Χρησιμοποιώντας διπλή επισήμανση τετρακυκλίνης οι συγγραφείς βρήκαν ακόμα στοιχεία ελαττώματος ανοργανοποίησης, γεγονός που παραπέμπει σε οστεομαλακία σε πολλούς αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς. Ωστόσο, από τότε που η οστεομαλακία, που παλαιότερα πιστευόταν ότι προηγείτο της ινώδους οστεΐτιδας, δεν παρατηρήθηκε σταθερά σε όλους τους ασθενείς, αυτή η υπόθεση δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί, αν και δεν θα μπορούσε επίσης να αποκλειστεί οριστικά.

Τελικά, οι συγγραφείς δεν μπόρεσαν να αναγνωρίσουν μια συσχέτιση μεταξύ της φύσης της νεφρικής νόσου και της σοβαρότητας των ιστολογικών βλαβών. Κατέληξαν έτσι, ότι παρά την απουσία αυξημένων αριθμών οστεοκλαστών, η συσσώρευση κενών κοιλοτήτων απορρόφησης, καθώς και η εμφάνιση υφαντού οστεοειδούς ακόμη και στα πρώιμα στάδια ΧΝΝ, ήταν συμβατή με μια πρώιμη διεγερτική δράση της PTH στον σκελετό (Malluche et al., 1976).

Το 1996, οι Coen et al. (1996) ανέφεραν ευρήματα μιας διατομικής, αναδρομικής μελέτης οστικής ιστομορφομετρίας σε 76 μη επιλεγμένους Ιταλούς ασθενείς με ΧΝΝ σε συντηρητική θεραπεία σε ηλικίες 18 έως 72 ετών, 44 άνδρες και 32 γυναίκες, με επίπεδα κρεατινίνης ορού που κυμαίνονται από 1,2 έως 11,4 mg/dl και με μέση κάθαρση SD κρεατινίνης 20 12 ml/min ανά 1,73 m². Τα αίτια της ΧΝΝ ήταν η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα σε 43 ασθενείς, η σωληναριακή νεφρίτιδα σε 16, πολυκυστική νεφρική νόσος σε 7, και άλλες ή άγνωστες σε 9 μεταξύ αυτών. Έντεκα ασθενείς είχαν μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Κανένας δεν είχε λάβει κορτικοστεροειδή τους προηγούμενους 12 μήνες. Κανένας δεν λάμβανε αντιπηκτικά και αντισπασμωδικά φάρμακα ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα τη στιγμή της βιοψίας των οστών. Σε κανένα από αυτούς τους ασθενείς δεν είχε συνταγογραφηθεί με φυσική βιταμίνη D, καλσιτριόλη ή φωσφορικά συνδετικά που περιέχουν αλουμίνιο.

Τα κύρια ευρήματα ήταν φυσιολογικό οστό σε 10 ασθενείς, μειωμένη οστική ανακατασκευή (low turnover) με αδυναμική νόσο των οστών σε 9 ασθενείς (όλα αρνητικά για ιστοχημική χρώση αλουμινίου), ήπια μικτή οστεοδυστροφία σε 26, κυρίαρχη οστεομαλακία σε 7, προχωρημένη μικτή οστεοδυστροφία σε 22, και κυρίαρχο υπερπαραθυρεοειδισμό σε 2. Σημειωτέων, ασθενείς με αδυναμική νόσο των οστών παρουσίαζαν λιγότερο σοβαρό βαθμό ΧΝΝ από τις άλλες υποομάδες, με ανέπαφες τιμές PTH πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο και φυσιολογικό ασβέστιο ορού. Διαπιστώθηκε οστεομαλακία σε ασθενείς με πιο προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, μαζί με μία τάση για υπασβεστιαίμια και πιο σοβαρή μεταβολική οξέωση αίματος. Ένα GFR 20 ml/min ήταν ενδεικτικό μιας οριοθέτησης μεταξύ των ασθενών με οστεομαλακία και εκείνων με αδυναμική νόσο των οστών. Με βάση αυτά τα ευρήματα οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η αδυναμική νόσος των οστών σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΧΝΝ αντιστοιχεί σε μια μορφή νεφρικής οστεοδυστροφίας διακριτή από την οστεομαλακία, η οποία εμφανίζεται με την ανάπτυξη σκελετικής αντίστασης στην PTH. Μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα παροδικό στάδιο κατά την εξέλιξη της ασθένειας του υπερπαραθυρεοειδισμού και της φλεγμονώδους απώλειας οστού, κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ.

Οι 2 παραπάνω αναφορές φαίνεται να είναι αντιφατικές, τουλάχιστον όσον αφορά τον επιπολασμό της οστεομαλακίας και της αδυναμικής οστικής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν έχουν ακόμη υποβληθεί σε αιμοκάθαρση. Οι αναφορές άλλων ερευνητικών ομάδων εκείνης της εποχής δεν είχαν επιτρέψει περαιτέρω διευκρίνιση αυτού του ζητήματος. Έτσι οι Dahl et al. (1988) ανέφεραν ότι η οστεομαλακία ήταν εξαιρετικά σπάνια στο στάδιο της προδιάλυσης, ενώ οι Mora Palma et al. (1983) βρήκαν υψηλό ποσοστό περιπτώσεων με οστεομαλακία, κυρίως σε σχέση με τη χρόνια σωληναριακή διάμεση νεφρίτιδα και την επικρατούσα μεταβολική οξέωση αίματος. Οι τύποι της υποκείμενης νεφροπάθειας που ευθύνονται για μία περισσότερο ή λιγότερο ταχεία εξέλιξη της ΧΝΝ και των συνοδών μεταβολικών και ενδοκρινικών ανωμαλιών, πιθανώς εξηγούν αυτές τις διαφορές στον επιπολασμό. Εάν η από του στόματος λήψη αλουμινίου που περιέχουν τα φωσφορικά έχει συμβάλει στην οστεομαλακία, σε τουλάχιστον μερικούς από αυτούς τους ασθενείς είναι ασαφές. Τέλος, διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της οστεομαλακίας μπορεί επίσης να ευθύνονται για την παρατηρούμενη διαφορά (Coen et al., 1996).

Το αδυναμικό οστό ορίζεται κυρίως από χαμηλό ή καθόλου σχηματισμό οστού, σε συνδυασμό με λεπτές οστεοειδείς ραφές, μειωμένη κυτταρική δραστηριότητα (οστεοβλάστες και οστεοκλάστες) και ελάχιστη ίνωση μυελού (Andress, 2008 · Brandenburg & Floege, 2008). Ο πραγματικός

επιπολασμός της αδυναμικής κατάστασης των οστών στη ΧΝΝ είναι άγνωστος λόγω έλλειψης συναίνεσης στον ορισμό και τη διάγνωσή του, με αναφορές ενός εύρους επιπολασμού από 5% έως 50% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Ng et al., 2014). Σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, οι Hutchison et al. (1993) και οι Hernandez et al. (1994) παρατήρησαν επικράτηση 28% και 30%, αντίστοιχα, άρα υψηλότερα από τους Coen et al. (1996). Οι ασθενείς τους είχαν επίσης χαμηλότερα άθικτα επίπεδα ΡΤΗ στον ορό από εκείνα με άλλους τύπους νεφρικής οστεοδυστροφίας και λάμβαναν θεραπεία ανθρακικού ασβεστίου για τον έλεγχο της υπερφωσφαταιμίας. Η αδυναμική οστική νόσος σε ασθενείς με ΧΝΝ αποδόθηκε κυρίως στην υπερθεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού με παράγοντες μείωσης της ΡΤΗ ή σε σχετικό ή απόλυτο υποπαραθυρεοειδισμό μετά από χειρουργική παραθυρεοειδεκτομή.

Οι Cohen-Solal et al. Το 1992 πρότειναν ότι η απουσία υπερφόρτωσης αλουμινίου, η νεφρική οστεοδυστροφία αυτού του τύπου μπορεί να οφείλεται σε υπερθεραπεία με βιταμίνη D (ή το παράγωγό της καλσιδιόλη), μια επακόλουθη αύξηση της καλσιτριόλης ορού και υπερβολική μείωση της ΡΤΗ ορού. Αφού τα κυκλοφορούντα επίπεδα ΡΤΗ έχουν γενικά βρεθεί ότι είναι υψηλότερα από το φυσιολογικό ακόμη και σε ασθενείς με ΧΝΝ με αδυναμική νόσο των οστών, αν και σε μικρότερο βαθμό από ό,τι σε ασθενείς με ΧΝΝ με ινώδη οστεΐτιδα ή μικτή οστική νόσο (Coen et al., 1996), η αντίσταση στη σκελετική δράση της ΡΤΗ είναι μια άλλη δυνατή εξήγηση (Marie et al., 1989), λόγω μείωσης της ρύθμισης του υποδοχέα ΡΤΗ/ΡΤΗr σε ΧΝΝ (Ureña et al., 1996) ή άλλες αιτίες. Στο παρελθόν, η από του στόματος θεραπεία με φωσφορικά συνδετικά που περιέχουν αλουμίνιο θεωρήθηκε ότι είναι ένα άλλο αίτιο, ιδιαίτερα καθώς η εντερική απορρόφηση αλουμινίου παρουσιάζεται ενισχυμένη σε ουραιμικούς αουραϊούς σε σύγκριση με τους αουραϊούς χωρίς ΧΝΝ (Drüeke, 2002).

Αν και σαφώς εμπλέκεται σε μια μειοψηφία ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των πολύ νέων, εκείνων με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και εκείνων που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες φρούτων ή υπό θεραπεία με κιτρικό (Gupta et al., 2014), όπως επίσης αποδεικνύεται σε πειράματα σε ζώα (Doshi & Wish, 2022), η σημασία της από του στόματος υπερφόρτωσης αλουμινίου σε άτομα με ΧΝΝ που δεν έχουν ακόμη υποβληθεί σε αιμοκάθαρση, είναι πιθανότατα υπερεκτιμημένη. Άλλοι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση της νόσου των οστών με μειωμένη οστική ανακατασκευή, είναι η προχωρημένη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η μεταβολική οξέωση και ο αλκοολισμός. Αυτό σημαίνει ότι στο δείγμα ασθενών του Coen et al. (1992), η οστική νόσος μειωμένης οστικής ανακατασκευής, προφανώς δεν οφειλόταν σε καμία από αυτές τις αιτίες, εκτός ίσως από τον διαβήτη, αφού 3 από τους 9 ασθενείς με αυτό το είδος οστεοπάθειας είχαν σακχαρώδη διαβήτη.

Το 2014, οι Barreto et al. προχώρησαν σε μια post hoc ανάλυση μίας προηγούμενης αναφερθείσας συγχρονικής μελέτης σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 2 έως 5 που είχαν υποβληθεί σε βιοψία οστού και παρουσίαζαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού σχηματισμού οστού και της ασβεστοποίησης της στεφανιαίας αρτηρίας. Η post hoc ανάλυση περιελάμβανε 49 ασθενείς, με μέση ηλικία 52 ετών, 66% άνδρες, 49% καυκάσιους. Η μέση εκτιμώμενη GFR (eGFR) ήταν 36 ± 17 ml/min ανά $1,73 \text{ m}^2$, με το 10% των ασθενών σε ΧΝΝ στάδιο 2, 49% σε ΧΝΝ στάδιο 3, 35% ΧΝΝ στάδιο 4, και 6% στο στάδιο 5 της ΧΝΝ. Η πιο συχνή διάγνωση της υποκείμενης νεφροπάθειας ήταν η «υπερτασική νεφροσκλήρωση» (39%), ακολουθούμενη από διαβητική νεφροπάθεια (31%) και άλλες νεφρικές ασθένειες. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 60% των ασθενών είχαν κανονικά επίπεδα ορού 25 OH βιταμίνης D (30 ng/ml). Μόνο το 10% είχε βιοχημικά στοιχεία ανεπάρκειας βιταμίνης D (25 OH βιταμίνη D $\leq 15 \text{ ng/ml}$). Οι συγγραφείς συνέκριναν τα ευρήματα της ιστομορφομετρίας οστών των ασθενών με ΧΝΝ με αυτά του φυσιολογικού πληθυσμού για στατικές παραμέτρους και με βιβλιογραφικές αναφορές για δυναμικές παραμέτρους. Το πιο εντυπωσιακό εύρημα ήταν ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 2 και 3 είχαν αξιοσημείωτα χαμηλό ρυθμό οστικού σχηματισμού με χαμηλό όγκο οστεοειδών, χαμηλή οστεοβλαστική επιφάνεια, και πολύ παρατεταμένο χρόνο υστέρησης ανοργανοποίησης. Αντίθετα, οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 4 και 5 είχαν υψηλότερες τιμές όγκου οστεοειδούς, επιφάνειας οστεοβλαστών και ρυθμό σχηματισμού οστού, και επιπλέον υψηλότερη τιμή επιφάνειας οστεοκλαστών, όγκου ίνωσης και τάση προς χαμηλότερο χρόνο καθυστέρησης ανοργανοποίησης. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων στον δοκιδωτό όγκο οστού. Είναι σημαντικό ότι κανένας από τους συμμετέχοντες στη μελέτη δεν παρουσίασε χρώση αλουμινίου στην επιφάνεια των οστών, σύμφωνα με το γεγονός ότι κανένας από τους ασθενείς δεν είχε λάβει φωσφορικά συνδετικά με βάση το αλουμίνιο. Επίσης δεν είχαν λάβει συνδετικά φωσφορικά που περιέχουν ασβέστιο, παράγωγα βιταμίνης D ή φάρμακα που σχετίζονται με χαμηλό οστικό μεταβολισμό. Η διατροφική κατάσταση φάνηκε να είναι καλή συνολικά. Περίπου το 50% από τους ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν δείκτη μάζας σώματος πάνω από 25%, και κανένας δεν είχε δείκτη μάζας σώματος κάτω από 18%, όπως φαίνεται στην πρωτογενή αναφορά (Tomiyama et al., 2010). Κατά την εξέταση πιθανών συσχετισμών μεταξύ των δεδομένων της οστικής ιστομορφομετρίας και των παραμέτρων της κυκλοφορίας αίματος, οι συγγραφείς βρήκαν, όπως αναμενόταν, μια άμεση σχέση του ρυθμού σχηματισμού οστού, του όγκου των οστεοειδών, της επιφάνειας των οστεοβλαστών και του όγκου οστικής ίνωσης με την ανέπαφη PTH ορού, σε μονομεταβλητή ανάλυση. Συγκεκριμένα, βρήκαν πανομοιότυπες θετικές συσχετίσεις με την ουραιμική τοξίνη και το θεικό ινδοξύλιο. Το πιο σημαντικό είναι τα μοντέλα πολυμεταβλητής παλινδρόμησης έδειξε θετική συσχέτιση του

θεικού ινδοξυλίου με την επιφάνεια των οστεοβλαστών και τον όγκο της ίνωσης των οστών, ανεξάρτητα από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τις βιοχημικές παραμέτρους που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των ανόργανων συστατικών, όπως η άθικτη PTH ορού, ο FGF23, η 25 OH βιταμίνη D και τα διττανθρακικά. Μια παρόμοια τάση παρατηρήθηκε για το ρυθμό σχηματισμού οστού.

Η παρατήρηση θετικής συσχέτισης των επιπέδων του θεικού ινδοξυλίου ορού με την επιφάνεια των οστεοβλαστών και τον ρυθμό σχηματισμού οστών, φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με μια πειραματική *in vitro* μελέτη από τους Mozar et al. (2012), και μια *in vivo* μελέτη από τους Iwasaki et al., (2006) οι οποίοι αναφέρουν μια ανασταλτική επίδραση του θεικού ινδοξυλίου στον σχηματισμό οστών, στην έκφραση γονιδίων που σχετίζεται με τους οστεοβλάστες και στη βιωσιμότητα των κυττάρων των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών. Οι Nii-Kono et al. (2007), έδειξαν περαιτέρω ότι το θεικό ινδοξύλιο προκάλεσε μια κατάσταση αντίστασης στην PTH, που συνίσταται σε μείωση της επαγόμενης από PTH κυκλικής αδενοσίνης παραγωγής μονοφωσφορικών, της έκφρασης του γονιδίου υποδοχέα PTH/PTHrP και της βιωσιμότητας των πρωτογενών οστεοβλαστών που διατηρούνται σε καλλιέργεια. Είναι πιθανό ότι οι ουραιμικές τοξίνες όπως το θεικό ινδοξύλιο, προκαλούν χαμηλό οστικό μεταβολισμό στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ, στα οποία η PTH ορού είναι μόνο μέτρια αυξημένη και η ανθεκτικότητα στη δράση της είναι ήδη παρούσα. Επιπλέον, στην πρώιμη ΧΝΝ άλλες καταστάσεις όπως ανεπάρκεια σεξουαλικής ορμόνης, χαμηλά επίπεδα καλσιτριόλης, ο διαβήτης, μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση και ο υποσιτισμός μπορεί επίσης να ευνοούν την εμφάνιση νόσου χαμηλής ανανέωσης των οστών. Σε μεταγενέστερα στάδια ΧΝΝ, η προοδευτική αύξηση των επιπέδων της PTH του ορού, θα μπορούσε στη συνέχεια να παρακάμψει τις άμεσες ανασταλτικές επιδράσεις του θεικού ινδοξυλίου στην ανανέωση των οστών (Barreto et al., 2014). Επιπλέον, οι ουραιμικές τοξίνες θα μπορούσαν να διεγείρουν την έκκριση PTH έμμεσα, μειώνοντας τη σύνθεση και τη δράση της καλσιτριόλης. Αυτή η υπόθεση βασίζεται στην παρατήρηση ότι το ουραιμικό πλάσμα χωρίς φωσφορικά άλατα μπορεί άμεσα να αναστέλλει τη δράση της υδροξυλάσης της βιταμίνης D 1α-25 OH και έτσι να μειώσει τη διαθεσιμότητα της καλσιτριόλης, και το ουραιμικό υπερδιήθημα να αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) για να αναστείλει τη δυνατότητα δέσμευσης DNA εντός κυττάρων όπως στα κύτταρα του παραθυρεοειδούς αδένου (Patel et al., 1995). Αυτό με τη σειρά του θα μείωνε τη φυσιολογική ανασταλτική δράση της καλσιτριόλης στη σύνθεση της PTH στη ΧΝΝ. Η παρατήρηση των Barreto et al. (2014) υψηλού επιπολασμού της χαμηλής ανανέωσης οστού, της αδυναμικής νόσου των οστών σε πρώιμα στάδια ΧΝΝ είναι σε

συμφωνία με τα ευρήματα που αναφέρουν οι Coen et al. (1992), περισσότερο από 2 δεκαετίες νωρίτερα. Έτσι, σε αντίθεση με την κοινή πεποίθηση, η υψηλή ανανέωση των οστών δεν είναι μία απαραίτητως συνεχής διαδικασία που ξεκινά με την έναρξη της ΧΝΝ, σε άμεση σχέση με μια προοδευτική αύξηση της PTH ορού. Μάλλον φαίνεται ότι στα πρώιμα στάδια ΧΝΝ επικρατεί χαμηλή οστική εναλλαγή σε μεγάλο αριθμό ασθενών.

1.4. Πρόληψη και Διαχείριση Μεταβολικής Νόσου των Οστών στη ΧΝΝ

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών της χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD-MBD) περιλαμβάνουν όπως είδαμε παραπάνω: α) βιοχημικές αλλοιώσεις (ασβέστιο, φώσφορο, παραθυρεοειδική ορμόνη [PTH] και βιταμίνη D), β) αλλοιώσεις στην ανανέωση των οστών, την ανοργανοποίηση, τον όγκο, τη γραμμική ανάπτυξη και δύναμη και γ) την παρουσία ασβετώσεων των αγγείων και των μαλακών ιστών. Ο όρος νεφρική οστεοδυστροφία θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τον ορισμό των αλλαγών στην ιστολογία των οστών που συμβαίνουν σε ασθενείς με ΧΝΝ (KDIGO, 2017).

Καθώς εξελίσσεται η ΧΝΝ, η νεφρική απέκκριση του φωσφόρου μειώνεται, γεγονός που οδηγεί στην κατακράτηση του στον οργανισμό. αναστέλλει τη συμμεταφορά Na/P στο εγγύς σπειροειδές σωληνάριο, με αποτέλεσμα αυξημένη νεφρική απέκκριση φωσφόρου. Ο FGF-23 αναστέλλει την 1-α-υδροξυλάση, η οποία μειώνει την παραγωγή καλσιτριόλης από τους νεφρούς και κατά συνέπεια αυξάνει την παραγωγή PTH (Perwad et al., 2007) Ο προκύπτων υπερπαραθυρεοειδισμός αυξάνει την νεφρική απέκκριση φωσφόρου. Αν και ο FGF-23 δρα στους παραθυρεοειδείς καταστέλλοντας την παραγωγή PTH, η αύξηση της τελευταίας, παρά τα υψηλά επίπεδα FGF-23 σε ασθενείς με ουραιμία, υποδηλώνει αντίσταση των παραθυρεοειδών στην κατασταλτική δράση της PTH από τον FGF-23 (Canalejo et al., 2010).

Ενώ υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του φωσφόρου στον ορό και της αυξημένης παραγωγής FGF-23, ορισμένα πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι αυτός ο παράγοντας αυξάνεται στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ, όταν ακόμη δεν υπάρχει υπερφωσφαταιμία. Στην πραγματικότητα, η υπερφωσφαταιμία είναι ασυνήθιστη με ρυθμό σπειραματικής διήθησης άνω των 20 ml/min. Οι μηχανισμοί που αυξάνουν τον FGF-23 σε αυτά τα στάδια είναι ασαφείς. Μια μελέτη έδειξε την παρουσία του FGF-23 σε οστεοκύτταρα σε ασθενείς με στάδια 2-4 ΧΝΝ (Pereira et al., 2009). Η έκφραση του FGF-23 στα οστεοκύτταρα δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ πρώιμου σταδίου και ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ωστόσο, τα επίπεδα στον ορό ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, πιθανώς ως αποτέλεσμα της νεφρικής κάθαρσης του FGF-23.

Σε πιο προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ, τα επίπεδα καλσιτριόλης στον ορό μειώνονται περαιτέρω, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης ασβεστίου, αποτελώντας έτσι ένα επιπλέον ερέθισμα για τη σύνθεση της PTH (Lewis, 2012). Η μείωση της καλσιτριόλης είναι επίσης αποτέλεσμα της μείωσης του αριθμού των λειτουργικών νεφρώνων και η άμεση επίδραση της υπερφόρτωσης φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο (Slatopolsky, 2011) Πρόσθετοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην υπερβολική παραγωγή PTH περιλαμβάνουν μείωση του αριθμού των υποδοχέων βιταμίνης D και του υποδοχέα ασβεστίου στα παραθυροειδή και μεγαλύτερη αντίσταση στην επίδραση του PTH στο οστό λόγω της μείωσης των υποδοχέων του (Kumar & Thompson, 2011).

Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός τείνει να διατηρεί την ασβεστιαίμια διεγείροντας την υποπεριστική απορρόφηση, τη νεφρική παραγωγή 1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλης και τη σωληναριακή επαναρρόφηση ασβεστίου. 14 Μια άλλη πιθανή επιπλοκή είναι η ανεπαρκής ασβεστοποίηση των οστών (οστεομαλάκυνση) που προκύπτει από ανεπάρκεια καλσιτριόλης. Η βιοψία οστών καθιστά δυνατή τη διάκριση μεταξύ διαφορετικών τύπων νεφρικής οστεοδυστροφίας (Vrist et al., 2022).

Αν και η νεφρική οστεοδυστροφία μπορεί να είναι παρούσα στους περισσότερους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, πολύ λίγοι έχουν συμπτώματα πριν από την έναρξη θεραπείας με αιμοκάθαρση (KDIGO, 2017) Η νεφρική οστεοδυστροφία μπορεί να προληφθεί ή να ανακουφιστεί με τον κατάλληλο έλεγχο του ασβεστίου, του φωσφόρου και της PTH από τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ (Vrist et al., 2022).

Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός χαρακτηρίζεται από ταχεία εναλλαγή των οστών, υψηλότερο αριθμό και δραστηριότητα οστεοκλαστών και οστεοβλαστών και αυξημένη οστική απορρόφηση, με αποτέλεσμα την τυπική ινώδη κυστική οστείτιδα (Ott, 2008). Μπορεί να παρουσιαστεί κλινικά ως οστικός πόνος και οι ακτινογραφίες μπορεί να εμφανίσουν υποπεριστική απορρόφηση, η οποία είναι πιο εμφανής στο ακτινωτό άκρο των μεσαίων φαλάγγων του δείκτη και του μέσου δακτύλου, στο περιφερικό άκρο της κλείδας και της ηβικής σύμφυσης. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθούν κύστες σε μακριά ή επίπεδα οστά, καθώς και σκληρωτικές βλάβες στους άνω και κάτω σπονδύλους. Βλάβες «εικόνας αλατοπίπερου» μπορούν επίσης να παρατηρηθούν στο κρανίο λόγω συνδυασμού περιοχών

οστεοπενίας και οστεοσκλήρωσης, αν και δεν περιορίζονται στον υπερπαραθυρεοειδισμό (Jevtic, 2003).

Η οστεομαλάκυνση στα στάδια ΧΝΝ 3-5 είναι σπάνια στις μέρες μας. Χαρακτηρίζεται από χαμηλό οστικό μεταβολισμό, μείωση του αριθμού οστεοβλαστών και οστεοκλαστών και αυξημένο όγκο οστεοειδών λόγω ελαττώματος στην ανοργανοποίηση. Μπορεί να παρουσιαστεί κλινικά ως οστικός πόνος και κατάγματα. Αν και η προέλευση της οστεομαλακίας στα στάδια 3-5 της ΧΝΝ σχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης D, η συσσώρευση αλουμινίου στα οστά μπορεί να εμπλέκεται όταν χρησιμοποιούνται συνδυαστικά φωσφόρου που περιέχουν αυτό το στοιχείο (Mazzaferro et al., 2010).

Η αδυναμική νόσος των οστών είναι ένας άλλος τύπος νεφρικής οστεοδυστροφίας χαμηλής οστικής ανανέωσης, αλλά σε αντίθεση με την οστεομαλακία, η συσσώρευση οστεοειδών δεν είναι παρούσα. Αυτή η διαταραχή είναι η πιο κοινή στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ. Μπορεί να εμφανιστεί κλινικά ως υπασβεστιαμία λόγω μειωμένης πρόσληψης ασβεστίου στα οστά, χαμηλή συγκέντρωση PTH και αλκαλικής φωσφατάσης, στον ορό καθώς και με καταστάσεις αυξημένου κινδύνου καταγμάτων και αγγειακής ασβεστοποίησης (Brandenburg & Floege, 2008).

Ένα άλλο συστατικό της CKD-MBD είναι οι αγγειακές, μη αγγειακές και εξωοστικές αποτιτανώσεις. Η αρτηριακή ασβεστοποίηση συνήθως ανιχνεύεται ακτινολογικά και μπορεί να επηρεάσει οποιαδήποτε αρτηρία του οργανισμού (Honkanen et al., 2008). Οι δερματικές αποτιτανώσεις μπορεί να εμφανιστούν ως μικρές ωχρές κηλίδες ή συμπαγείς βλατίδες. Η ασβεστοποίηση είναι μια σπάνια αλλά ιδιαίτερα σοβαρή μορφή, που χαρακτηρίζεται από έσω ασβεστοποίηση των αρτηριών, περιφερική ισχαιμία, προοδευτική ανάπτυξη νέκρωσης και ελκών στο δέρμα των δακτύλων των ποδιών και των δακτύλων, των μηρών, των ποδιών και των αστραγάλων. Αυτή η επιπλοκή, σπάνια παρατηρείται σε πρώιμα στάδια της ΧΝΝ, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε προχωρημένη ΧΝΝ κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης (Abe, Kudo, & Jodo, 2021)

Η ανίχνευση βιοχημικών αλλοιώσεων στον μεταβολισμό των ανόργανων συστατικών είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της CKD-MBD. Αυτές οι αλλαγές συμβαίνουν συνήθως από το στάδιο 3 της ΧΝΝ. Για το λόγο αυτό, συνιστάται η έναρξη του προσδιορισμού των επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου και PTH ορού από το προαναφερθέν στάδιο. Ωστόσο, η σοβαρότητα και ο ρυθμός εξέλιξης των βιοχημικών αλλοιώσεων του μεταβολισμού των μετάλλων είναι εξαιρετικά μεταβλητή και ως εκ τούτου, η συχνότητα μέτρησης πρέπει να καθορίζεται από την

παρουσία, τη διάρκεια και την έκταση των αλλαγών που συναντώνται καθώς και από το βαθμό και την εξέλιξη της ΧΝΝ και τη χρήση φαρμακευτική αγωγή για τη διόρθωση των ανωμαλιών. Έτσι, σε μια μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση, τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό αυξήθηκαν κατά τους πρώτους έξι μήνες της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (Lewis, 2012).

Αν και υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές συγχρονικών μελετών για τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και iPTH ορού στον πληθυσμό 5^{ου} σταδίου ΧΝΝ, η μελέτη DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) παρέχει την καλύτερη επισκόπηση του επιπολασμού του ασβεστίου (διορθωμένη με αλβουμίνη), διαταραχών φωσφόρου και PTH. (Tentori et al., 2008). Δυστυχώς, δεν υπάρχει παγκόσμια τυποποίηση των δοκιμών PTH

Υψηλά επίπεδα ολικής αλκαλικής φωσφατάσης ορού έχουν αναγνωριστεί ως μια πιθανή ανεξάρτητη μεταβλητή που σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο (RR) θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5D. Οι Regidor et al. (2008) (Regidor et al., 2008) περιέγραψαν μια σχέση μεταξύ των επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης του συνολικού ορού και της θνησιμότητας μεταξύ των πληθυσμών που επικρατούν στην αιμοκάθαρση (HD), επιπλέον των καμπυλών U ή J για ασβέστιο, φώσφορο και PTH, υπογραμμίζοντας περαιτέρω την πολυπλοκότητα της σχέσης μεταξύ αυτών των εργαστηριακών ανωμαλιών και των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η μείωση αυτών των επιπέδων θα οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα.

Αν και οι συστάσεις για τη συχνότητα των μετρήσεων ασβεστίου, φωσφόρου και iPTH βασίζονται σε περιορισμένα στοιχεία, αποτελούν ένα γενικό πλαίσιο που είναι χρήσιμο στην κλινική πράξη. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν ότι ο καθορισμός ρουτίνας βελτιώνει τα κλινικά αποτελέσματα στους ασθενείς. Ωστόσο, μπορεί να προταθεί η εύλογη συχνότητα για εργαστηριακές μετρήσεις αυτών των παραμέτρων σε CKD-MBD. Οι ιατροί θα πρέπει να προσαρμόζουν τη συχνότητα των πρώτων ανάλογα με την έκταση των ανωμαλιών και τον ρυθμό εξέλιξης της ΧΝΝ. Η συχνότητα των μετρήσεων πρέπει να εξατομικεύεται για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για CKD-MBD, με στόχο την παρακολούθηση τόσο των ευεργετικών επιδράσεων της θεραπείας όσο και των παρενεργειών (Lucca et al., 2021).

Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5, συνιστάται οι αποφάσεις θεραπείας να βασίζονται στην τάση και όχι σε μία μόνο εργαστηριακή τιμή και όλες οι διαθέσιμες αξιολογήσεις της CKD-MBD θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Η ερμηνεία των βιοχημικών και ορμονικών τιμών στη διάγνωση της CKD-MBD απαιτεί γνώση του τύπου της δοκιμής και της ακρίβειάς της, της

μεταβλητότητας μεταξύ των δοκιμών, της διαχείρισης του δείγματος αίματος και των φυσιολογικών μεταγευματικών, ημερήσιων και εποχικών διακυμάνσεων. Εξαιτίας αυτών των διαφοροποιήσεων στη δοκιμή θεωρούμε ότι οι τάσεις που βρέθηκαν στις εργαστηριακές τιμές και όχι στις μεμονωμένες τιμές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση, προκειμένου να καθοριστεί πότε θα ξεκινήσει και/ή θα προσαρμοστεί η θεραπεία (Lucca et al., 2021).

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός που συνοδεύει τη ΧΝΝ είναι μια προσαρμοστική απόκριση σε αλλαγές στον μεταβολισμό των ανόργανων συστατικών που σχετίζονται με μειωμένη σπειραματική διήθηση. Αυτή η απόκριση επιτρέπει την προσωρινή διατήρηση μιας κατάστασης ομοιόστασης. Ωστόσο, όταν η ανταπόκριση των παραθυρεοειδών είναι υπερβολική ή ακατάλληλη, έχει δυσμενείς κλινικές συνέπειες. Επί του παρόντος, δεν είναι σαφές πώς να διαφοροποιηθεί με ακρίβεια μια αντισταθμιστική αύξηση των επιπέδων PTH από μια υπερβολική ανταπόκριση και δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές που να αξιολογούν τα οφέλη και τους κινδύνους από την καταστολή μέτρια αυξημένων επιπέδων αυτής της ορμόνης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΧΝΝ που δεν έχουν ακόμα ξεκινήσει αιμοκάθαρση. Επομένως, δεν υπάρχουν δεδομένα που να καθορίζουν ένα βέλτιστο επίπεδο PTH σε αυτούς τους ασθενείς και τα διάμεσα επίπεδα PTH αυξάνονταν σταθερά σε περισσότερο από το διπλάσιο της βασικής τιμής, από 74,1 σε 156,5 pg/mL (Brandenburg & Ketteler, 2022).

Αν και τα στοιχεία είναι περιορισμένα, με βάση την παθοφυσιολογία, είναι εύλογο να προταθεί η αναζήτηση και διόρθωση τροποποιήσιμων παραγόντων που μπορεί να συμβάλλουν στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (υπασβεστιαμία, υπερφωσφαταιμία και ανεπάρκεια βιταμίνης D) σε ασθενείς με επίπεδα PTH πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο για τη δοκιμασία που χρησιμοποιείται. Ορισμένες μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5 υποδηλώνουν ότι η χοληκαλσιφερόλη και τα συμπληρώματα ασβεστίου μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις PTH (Kooienga et al., 2009).

Για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5D και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, τα ανάλογα καλσιτριόλης και βιταμίνης D έχουν αποδειχθεί χρήσιμα για τη μείωση των επιπέδων της PTH στο αίμα και τη βελτίωση της ιστολογίας των οστών. Ως εκ τούτου, προτείνεται η χρήση του σε άτομα που συνεχίζουν να έχουν επίπεδα πάνω από το ανώτατο όριο της χρησιμοποιούμενης μεθόδου (Kooienga et al., 2009).

Τόσο η καλσιτριόλη όσο και τα ανάλογα βιταμίνης D μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ, και συνεπώς, είναι σκόπιμο να ανασταλεί η χρήση της εάν η υπασβεστιαμία ή η υπερφωσφαταιμία δεν ανταποκρίνονται στα συνδεδειγμένα

φωσφόρου. Σε πειραματικές μελέτες που συνέκριναν τη χρήση καλσιτριόλης και διαφόρων συνθετικών ανάλογων βιταμίνης D, βρέθηκαν διαφορές στον βαθμό καταστολής της PTH, στην ιστολογία των οστών και στη συχνότητα εμφάνισης υπερασβεστιαμίας, υπερφωσφαταιμίας και αγγειακών ασβεστώσεων (Cardús et al., 2007). Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία υπέρ των συνθετικών ανάλογων σε καμία από αυτές τις μελέτες (Sprague & Coyne, 2010).

Τα ασβεστιομιμητικά δρουν ως αλλοστερικοί ρυθμιστές του υποδοχέα ασβεστίου, αυξάνοντας την ευαισθησία του υποδοχέα ασβεστίου στο παραθυρεοειδικό κύτταρο στο εξωκυττάριο ασβέστιο. Η χορήγηση ασβεστιομιμητικών μειώνει τη σύνθεση και την έκκριση της PTH, μειώνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του παραθυρεοειδούς αδένου και ρυθμίζει τη ρύθμιση των κυττάρων του παραθυρεοειδούς αδένου στην υπερέκφραση υποδοχέα ασβεστίου. Ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες σχετικά με την επίδραση της χρήσης ασβεστιομιμητικών στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ. Το Cinacalcet είναι το μόνο ασβεστιομιμητικό που διατίθεται για κλινική χρήση και δεν αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου στο έντερο. Αυτό το χαρακτηριστικό το διακρίνει από τις στερόλες της βιταμίνης D, καθώς μπορεί να μειώσει τα επίπεδα PTH χωρίς να αυξήσει τις συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου. Συνεπώς, η ένωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό με υπασβεστιαμία (De Boer, Rue & Kestenbaum, 2009).

Η διόρθωση των βιοχημικών ανωμαλιών που παρουσιάζονται σε ασθενείς με ΧΝΝ συνοδευόμενη από σωστή διατροφική καθοδήγηση και μέτρα για την πρόληψη των πτώσεων είναι καθοριστικής σημασίας για τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών των διαταραχών των οστών (Lima et al., 2014). Μελέτες σχετικά με τον αντίκτυπο της κατανάλωσης συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων, και μικροθρεπτικών συστατικών στην ευθραυστότητα των οστών, αποκάλυψαν ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης 1g/kg σωματικού βάρους την ημέρα θα πρέπει να πληρούνται, εκτός από ασθενείς με νεφρική νόσο και ανεπάρκειες βιταμινών θα πρέπει να αποφεύγεται σε προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αδυναμίας (Feart, 2019). Η εμφάνιση ευθραυστότητας έχει συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να προταθεί ότι ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος και αδυναμίας που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΝ θα μπορούσε να συσχετιστεί με ακατάλληλη διατροφή καθώς και με την παρουσία διαταραχών των ορυκτών των οστών. Η σωστή διαχείριση του CKD-MBD στοχεύει στην πρόληψη των δυσμενών συνεπειών που σχετίζονται με τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η κατευθυντήρια γραμμή KDIGO συνιστά θεραπεία με

βάση τη σειριακή μέτρηση υποκατάστατων δεικτών του διαταραγμένου μεταβολισμού των ανόργανων οστών, συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου ορού, των φωσφορικών, της άθικτης παραθυρεοειδούς ορμόνης και της 25-υδροξυ βιταμίνης D (Tomasello, 2008),

Η υπερφωσφαταιμία έχει επίσης αποδειχθεί ότι σχετίζεται με ανεπιθύμητες κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με ΧΝΝ, ωστόσο, η ομαλοποίηση των επιπέδων φωσφορικών αλάτων με φάρμακα δεν φαίνεται να βελτιώνει τα αποτελέσματά τους. Η χορήγηση θεραπείας μείωσης των φωσφορικών σε μια κλινική δοκιμή μείωσε σημαντικά τα φωσφορικά στον ορό και μείωσε ασήμαντα το επίπεδο του FGF23 στον ορό, ωστόσο, επιδείνωσε τις βαθμολογίες ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αρτηριών στους ασθενείς (Block et al., 2012). Ως εκ τούτου, οι οδηγίες του KDIGO προτείνουν ότι η πρόληψη της υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου G3a έως G5D είναι πολύ πιο ουσιαστική από την ομαλοποίηση των επιπέδων φωσφορικών ή τη μείωση των επιπέδων τους (KDIGO, 2017). Η ημερήσια πρόσληψη φωσφορικών αλάτων θα πρέπει να περιορίζεται σε λιγότερο από 800 mg μέσω του ελέγχου της πρόσληψης προϊόντων που περιέχουν υψηλή περιεκτικότητα σε φωσφορικά και ανθρακούχων ποτών με πρόσθετα φωσφορικών. Οι ασθενείς με ΧΝΝ σε προχωρημένο στάδιο θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να αποφευχθεί ο υποσιτισμός, καθώς τα περισσότερα προϊόντα πλούσια σε φωσφορικά άλατα είναι επίσης πηγής ζωτικής σημασίας πρωτεΐνης. Τα συνδεδεμένα φωσφόρου που περιέχουν ασβέστιο (ανθρακικό, οξικό) μπορούν να συνταγογραφηθούν σε ασθενείς χωρίς υπασβεστιαϊμία, ωστόσο, το προϊόν ασβεστίου x φωσφόρου και ο κίνδυνος έκτοπης ασβεστοποίησης θα πρέπει να αξιολογούνται. Ο περιορισμός της πρωτεΐνης φαίνεται να είναι επαρκής για τη διατήρηση των βέλτιστων επιπέδων φωσφόρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προ-αιμοκάθαρση, ωστόσο, σε αυτούς με υπερφωσφαταιμία ανθεκτικούς σε διαιτητικά μέτρα ενδείκνυται η χρήση φωσφοροδεσμευτών (Stevens & Levin, 2013).

Σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), η πρόσληψη πρωτεϊνών θα πρέπει να περιορίζεται σε 0,8 g/kg/ημέρα, με το 50–60% των πρωτεϊνών να πρέπει να είναι υψηλής βιολογικής αξίας. Η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη στη διατροφή δεν μπορεί να είναι πολύ υψηλή καθώς θα μπορούσε να οδηγήσει στη συσσώρευση ουρεμιτοξινών και στην επίσπευση της νεφρικής βλάβης, αλλά επίσης δεν μπορεί να είναι πολύ χαμηλή για να αποφευχθεί ο υποσιτισμός, η μεταβολική οξέωση, η απώλεια μυϊκής μάζας και η ευθραυστότητα των οστών (Stevens & Levin, 2013). Η εντερική απορροφητική ικανότητα διαφόρων πηγών φωσφορικών αλάτων θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη κατά τη λήψη διατροφικών συστάσεων, καθώς το εντερικό ποσοστό απορρόφησης των ανόργανων φωσφορικών που περιέχονται σε πρόσθετα και ποτά είναι 80%–100%, ενώ στα φυτικά

φωσφορικά, 40% (Cupisti & Kalantar-Zadeh, 2013). Επιπλέον, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-4, συνιστάται η διατήρηση των επιπέδων της PTH κάτω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο του κανόνα και οι συγκεντρώσεις ασβεστίου, φωσφόρου και 25OHD ορού εντός του φυσιολογικού εύρους. Οι πολύ υψηλές συγκεντρώσεις των επιπέδων της PTH σχετίζονται με ινώδη οστίτιδα, με αποτέλεσμα αυξημένο ρυθμό οστικής απορρόφησης και κινδύνου κατάγματος, ενώ πολύ χαμηλό επίπεδο PTH προκαλεί αδυναμική νόσο των οστών, που εκδηλώνει μεγαλύτερο κίνδυνο καταγμάτων λόγω του χαμηλού σχηματισμού οστών (Stevens & Levin, 2013).

Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό. Δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές οστεοπόρωσης σε ασθενείς με CKD-MBD. Σε περίπτωση οστεοπόρωσης και χαμηλής ανανέωσης των οστών σε έναν ασθενή με CKD-MBD εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης ενός αναβολικού παράγοντα και σε περίπτωση φυσιολογικού ή υψηλού οστικού μεταβολισμού εξετάζεται το ενδεχόμενο ενός αντι-απορροφητικού παράγοντα. Πολλές σημαντικές δοκιμές οστεοπόρωσης στον γενικό πληθυσμό περιελάμβαναν ασθενείς με ΧΝΝ. Τα αποτελέσματα των post hoc αναλύσεων αυτών των δοκιμών είναι ενθαρρυντικά και επιτρέπουν την εξατομικευμένη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ (Tinawi, 2022).

2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Διατροφικές Παρεμβάσεις

2.1. Πρόληψη της Οστεοπόρωσης

Η Οστεοπόρωση, όπως ορίζεται από το NIH Consensus Conference, είναι μια συστηματική σκελετική νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αντοχής των οστών (αντανάκλαση της οστικής πυκνότητας και της ποιότητας των οστών – αρχιτεκτονική, κύκλος οστού και μικροκατάγματα) που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Κλινικά, η οστεοπόρωση ορίζεται από την εμφάνιση κατάγματος ευθραυστότητας ή/και κριτήρια από τον ΠΟΥ, που χρησιμοποιούν απορρόφηση ακτίνων X διπλής ενέργειας (DXA): T-score από -2,5 τυπική απόκλιση ή χαμηλότερη. Παγκοσμίως, μία στις τρεις γυναίκες και ένας στους πέντε άνδρες θα έχει κάταγμα οστεοπόρωσης το οποίο σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, θνησιμότητα και κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Για παράδειγμα, το ποσοστό θνησιμότητας ενός έτους μετά από το κάταγμα του ισχίου είναι έως και 20%. Από αυτούς που επιζούν, η μέση διάρκεια παραμονής σε νοσοκομείο οξείας φροντίδας μετά από κάταγμα ισχίου είναι 3 εβδομάδες. Ένας στους τέσσερις ασθενείς πρέπει να παραμείνουν σε ιδρύματα μακροχρόνιας περίθαλψης για τουλάχιστον 1 έτος και ενός στους τρεις η επιστροφή στο σπίτι πρέπει να εξαρτάται από άλλους ανθρώπους ή συσκευές για κινητικότητα (NIH, 2001).

Υπάρχουν δύο βασικοί λόγοι για τους οποίους η οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι ιδιαίτερα συχνά σε άνδρες και γυναίκες με ΧΝΝ. Πρώτα, από όλα, όπως αναφέρθηκε, ο οστική νόσος που παρουσιάζεται κατά τη ΧΝΝ, αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης της οστεοπόρωσης. Στοιχεία από το Nutrition Examination Survey ανέφερε ότι η συχνότητα της οστεοπόρωσης μαζί με μέτριες έως σοβαρές βλάβες στη νεφρική λειτουργία (που ορίζεται ως εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] που υπολογίστηκε από την Cockcroft–Gault εξίσωση [CG] <35 ml/min) είναι 0% μεταξύ γυναικών ηλικίας 50–59 ετών, 7,3% μεταξύ ατόμων ηλικίας 60–69 ετών, 21,3% μεταξύ των ηλικιωμένων 70–79 ετών και 53,9% μεταξύ των ηλικιωμένων 80 ετών και άνω (Klawansky et al., 2003).

Δεύτερον, άνδρες και γυναίκες με ΧΝΝ συχνά έχουν σχετιζόμενες ιατρικές καταστάσεις ή/και λαμβάνουν φάρμακα που τους θέτουν σε κίνδυνο οστεοπόρωσης. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται: στη χρήση γλυκοκορτικοειδών και/ή ηπαρίνης, σε ταυτόχρονο υπογοναδισμό, υπερπρολακτιναιμία, μη βέλτιστη διατροφή, ανεπάρκεια βιταμίνης D, υπερπαραθυρεοειδισμό, μεταβολική οξέωση, διαταραχή της νευρομυϊκής λειτουργίας και φυσική αδράνεια. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτοί οι παράγοντες

κινδύνου μπορεί να συμβάλλουν σε κατάγματα, ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα (BMD) που προκύπτει από την DXA. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στους άνδρες και γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που, αν και οι τιμές BMD παρουσιάζονται υψηλότερες από το κανονικό, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Ο λόγος για αυτό δεν είναι γνωστό, αλλά οι εξηγήσεις περιλαμβάνουν αλλαγές στην ποιότητα των οστών (ίσως λόγω αυξήσεων σε τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης) ή έναν αυξημένο κίνδυνο πτώσεων (ίσως λόγω περιφερειακής νευροπάθειας) (Morrison et al., 2012).

Σε γενικές γραμμές, μεμονωμένες μειώσεις μάζας στα οστά ή οστεοπόρωση αναπτύσσονται νωρίς στην πορεία της ΧΝΝ – τυπικά στα στάδια 1–3 – πριν παρατηρηθούν διαταραχές στον μεταβολισμό των μετάλλων (δηλαδή, CKD-MBD). Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι οι διαταραχές στον μεταβολισμό των μετάλλων μπορεί να συμβεί ήδη από το στάδιο 3 της ΧΝΝ. Υπενθυμίζεται ότι η υπερφωσφαταιμία, η ανεπάρκεια βιταμίνης D και ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ, αλλά στα αρχικά στάδια της ασθένειας, οι μεταβολές στον μεταβολισμό των μετάλλων είναι τυπικά ήπιες και εύκολα αντιμετωπιζόμενες και δεν έχουν ως αποτέλεσμα την CKD-MBD (National Kidney Foundation, 2003).

Δεν αποτελεί έκπληξη ότι η μειωμένη οστική μάζα, ανεξάρτητα από εμφανείς διαταραχές στον μεταβολισμό των μετάλλων σε ασθενείς με πρώιμα στάδια ΧΝΝ, καταλήγει σε κατάγματα. Αναλύσεις που χρησιμοποιούν δεδομένα από το SOF, μια προοπτική μελέτη κοόρτης που έχει σχεδιαστεί για να αξιολογήσει τους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση και κατάγματα σε περιπατητικές γυναίκες που κατοικούν στην κοινότητα ηλικίας 65 ετών και άνω, απέδειξε ότι σε σύγκριση με γυναίκες με CrCl ≥ 60 ml/min, ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου αυξήθηκε κατά 1,5 φορές μεταξύ εκείνων με CrCl μεταξύ 45 και 50 ml/min, και διπλασιάστηκε σε γυναίκες με CrCl < 45 ml/min (Ensrud et al., 2007). Συνεπή με τα ευρήματα της SOF, στοιχεία από τη Γ' Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής, ανέφερε κατά προσέγγιση διπλάσιο αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου μεταξύ εκείνων με εκτιμώμενη GFR (υπολογίζεται με την τροποποίηση της δίαιτας στην εξίσωση νεφρικής νόσου) < 60 ml/min/1,73 m² σε σύγκριση με εκείνους με εκτιμώμενο GFR ≥ 60 ml/min/1,73m² (Nickolas, McMahon & Shane, 2006).

Ασθενείς με πιο προχωρημένα στάδια ΧΝΝ έχουν συχνά παρατεταμένες και επίμονες ανωμαλίες του μεταβολισμού των μετάλλων. Με τον καιρό αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα οστεομαλακία, οστική ασθένεια υπερπαραθυρεοειδούς (κυστική ινώδη οστείτιδα), χαμηλή οστική ανανέωση (AD) ή μικτή ουραιμική οστεοδυστροφία (ένας συνδυασμός ιστολογικών χαρακτηριστικών). Παγκοσμίως αυτές οι προϋποθέσεις αποτυπώνονται εντός του όρου CKD-

MBD. Το CKD-MBD σχετίζεται με την αύξηση του κινδύνου κατάγματος και ο εντοπισμός του συγκεκριμένου τύπου οστικής νόσου απαιτεί βιοψία οστού (Brown & Gilliland, 2020).

Οι αναλύσεις δεδομένων από το σύστημα νεφρικών δεδομένων των ΗΠΑ ανέφεραν ότι ο σχετικός κίνδυνος (RR) του κατάγματος ισχίου ήταν αυξημένο και στους άνδρες (RR: 4,44) και στις γυναίκες (RR: 4,40) με στάδιο 5 CKD σε αιμοκάθαρση (στάδιο 5D) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Alem et al., 2000). Εκτός από την οστεοπόρωση και τη νεφρική οστεοδυστροφία, άνδρες και γυναίκες με ΧΝΝ μπορεί να έχουν κατάγματα λόγω πτώσεων από μυοπάθεια, νευροπάθεια και ορθοστατική υπόταση, και αν πέσουν, η πτώση είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε τραυματισμό λόγω αλλοιώσεων στα ορθοστατικά αντανακλαστικά ή/και μείωσης της επένδυση μαλακών ιστών λόγω μη βέλτιστης διατροφής. Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι άνδρες και γυναίκες με ΧΝΝ μπορεί να έχουν περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου για κάταγμα (δηλαδή, τόσο οστεοπόρωση όσο και μια μορφή νεφρικής οστεοδυστροφίας) και ότι ο παράγοντας κινδύνου για κάταγμα μπορεί να αλλάξει με την πάροδο του χρόνου (Jamal et al., 2007).

Είναι σαφές από την παραπάνω συζήτηση ότι, μεταξύ ανδρών και γυναικών με μεταγενέστερα στάδια ΧΝΝ που υποστεί κάταγμα, ο κλινικός ιατρός πρέπει να εξετάσει όχι μόνο την οστεοπόρωση αλλά και να αξιολογήσει την παρουσία CKD-MBD και τον τύπο της νεφρικής οστεοδυστροφίας. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο εντοπισμός της αιτίας του κατάγματος στους άνδρες και στις γυναίκες με ΧΝΝ δεν είναι απλώς ακαδημαϊκή ερώτηση, αλλά μπορεί να επηρεάσει τις θεραπευτικές αποφάσεις. Για παράδειγμα, η κατάλληλη θεραπεία για την ινώδη οστεϊτίδα θα ήταν θεραπεία του υπερπαραθυρεοειδισμού, η θεραπεία για την οστεομαλακία θα περιελάμβανε υποκατάστατο της βιταμίνης D, ενώ η αντιπορροφητική θεραπεία, η οποία καταστέλλει την οστική απώλεια, μπορεί να μην είναι κατάλληλη σε ασθενείς με ΧΝΝ (KDIGO, 2017).

Πώς τότε ο κλινικός ιατρός αξιολογεί τον κίνδυνο κατάγματος σε άνδρες και γυναίκες με ΧΝΝ; Οι δοκιμές που μπορεί να είναι χρήσιμες περιλαμβάνουν τη δοκιμή BMD από το DXA, που θα αξιολογήσει 1 για οστεοπόρωση, περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (pQCT), η οποία παρέχει πληροφορίες για, μεταξύ άλλων, για τα φλοιώδη και συστατικά δοκιδωτών οστών και την μικροαρχιτεκτονική, δοκιμές νευρομυϊκής λειτουργίας για εκτίμηση του κινδύνου πτώσης, και βιοψία οστού για τον προσδιορισμό του τύπου και της παρουσίας νεφρικής οστεοδυστροφίας (Brown & Gilliland, 2020).

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, η BMD που μετράται με DXA είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς με XNN προ αιμοκάθαρσης (στάδια 1-3) απουσία επίμονων μεταβολικών διαταραχών που θα υποδηλώνουν CKD-MBD. Μεταξύ ασθενών με οστεοπόρωση (δηλαδή, BMD που μετράται με DXA T-score $\leq -2,5$ και/ή κατάγματα ευθραυστότητας) μπορεί κανείς να συνταγογραφήσει θεραπείες που έχουν εγκριθεί για χρήση στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση χωρίς προσαρμογή της δόσης. Η θεραπεία της νόσου των οστών σε ασθενείς με XNN σταδίου 4-5D σε υψηλό κίνδυνο κατάγματος απαιτεί τουλάχιστον δύο σκέψεις. Πρώτα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι σε περιπτώσεις με σοβαρό δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, που παρατηρείται συνήθως στο στάδιο 5 XNN υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος κατάγματος (Danese et al., 2006). Αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένα δεδομένα δοκιμών, θα ήταν σκόπιμο να ελέγχεται η PTH ορού. Οι προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη διασφάλιση υποκατάστατου βιταμίνης D (25-υδροξυβιταμίνη D και 1,25-διυδροξυβιταμίνη D), χρήση ασβεστιομιμητικών και παραθυρεοειδεκτομή. Οδηγίες για την αντιμετώπιση του υπερπαραθυρεοειδισμού σε XNN έχουν δημοσιευτεί και τεκμηριωθεί (KDIGO, 2017).

Δεύτερο θα πρέπει να εξετάσει τη χρήση ενός φαρμακευτικού παράγοντα. Τα από του στόματος διφωσφονικά που περιέχουν άζωτο απεκκρίνονται από τα νεφρά, και ως εκ τούτου η FDA των ΗΠΑ δεν συνιστά τη χρήση αυτών των παραγόντων στα στάδια 4, 5 και 5D XNN. Επιπλέον, θα πρέπει να τονιστεί ότι με τη χρήση ενδοφλεβίων διφωσφονικών υπήρξαν σπάνιες περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτεί αιμοκάθαρση και/ή θανατηφόρα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με οστεοπόρωση με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, τονίζοντας περαιτέρω την ανησυχία σχετικά με τη χρήση διφωσφονικών σε αυτούς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που ανέφεραν την αποτελεσματικότητα των από του στόματος διφωσφονικών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συχνά τυχαιοποιούσαν γυναίκες που είχαν υπολογίσει το CrCl_s που κυμαίνονταν από το στάδιο 1 έως το 4 XNN. (KDIGO, 2017).

Η ετικέτα FDA για το denosumab για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης δεν έχει χαμηλότερο όριο για τη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για τη χρήση του denosumab σε άνδρες και γυναίκες με XNN με αλλοιώσεις στον μεταβολισμό των μετάλλων, απαιτούνται σε προχωρημένη XNN (στάδια 5 και 5D) (Miller, 2011).

2.2. Δίαιτα χαμηλών φωσφορικών

Η συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών αποκάλυψε ότι ο φώσφορος ορού μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που ακολουθούσαν δίαιτα χαμηλής πρόσληψης φωσφόρου σε σύγκριση με την κανονική δίαιτα (Liu et al., 2015). Με τη σειρά του, οι Isakova et al. (2013), έδειξαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις PTH με χαμηλή πρόσληψη φωσφόρου (MD 25,60 pg/mL, 95% CI 5,13 έως 46,07). Ωστόσο, ο περιορισμός των φωσφορικών με την προσθήκη ενός συνδετικού φαίνεται να είναι καλύτερος από την περιοριστική διατροφή. Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 3-4 και φυσιολογικά επίπεδα φωσφορικών ορού έδειξε ότι η κατανάλωση προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε φωσφόρο και η προσθήκη συνδετικών φωσφορικών ήταν πιο αποτελεσματικές στη μείωση του FGF-23 ορού από οποιαδήποτε προσέγγιση μόνη της (Isakova et al., 2013).

Άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που αξιολογεί την επίδραση της ειδικής για φωσφορική δίαιτα θεραπείας στα φωσφορικά του ορού σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αποκάλυψε ότι οι μηνιαίες συνεδρίες θεραπείας διαίτας (διάρκειας περίπου 20-30 λεπτών) θα μπορούσαν να μειώσουν σημαντικά τα φωσφορικά ορού σε ενήλικες σε HD με υπερφωσφαταιμία σε διάστημα 6 μηνών (δύο RCTs ενώ μία μόνο συνεδρία θεραπείας διαίτας θα μπορούσε να μειώσει τη φωσφατεΐνη ορού σε ενήλικες με υπερφωσφαταιμία για έως και 3 μήνες (μία RCT) (St-Jules et al., 2021). Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η επίδραση της διαίτας στα φωσφορικά άλατα του ορού θα μπορούσε να συσχετιστεί με μειωμένο διαιτητικό φορτίο φωσφορικών. Οι ασθενείς σε δίαιτες ειδικές για φωσφορικά ισχυρίστηκαν ότι συμμορφώνονται με συγκεκριμένες στρατηγικές που περιλαμβάνουν την αποφυγή πρόσθετων φωσφορικών και τον περιορισμό της πρόσληψης τροφών πλούσιων σε φωσφορικά.

Ο διαιτητικός περιορισμός φωσφορικών χρησιμοποιείται συνήθως για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων, αλλά το γεγονός ότι η πρόσληψη φωσφορικών συνήθως είναι παράλληλη με την πρόσληψη πρωτεϊνών κάνει την κατάσταση πιο περίπλοκη καθώς οι ασθενείς με ΧΝΝ πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα διαιτητικών πρωτεϊνών για να αποφύγουν τον υποσιτισμό (Elder, Malik & Lambert, 2018).

Μυϊκή εξασθένηση λόγω ΧΝΝ έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της ΧΝΝ και ως εκ τούτου υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με πιθανές καταβολικές και καχεκτικές επιδράσεις του LPD/VLPD (Δίαιτα χαμηλής Πρωτεΐνης/Δίαιτα πολύ χαμηλής Πρωτεΐνης). Ως εκ τούτου, πρόσφατα προσφέρθηκε μια προσέγγιση που λαμβάνει υπόψη την αναλογία πρωτεΐνης

φωσφατετοειδούς PPR (η περιεκτικότητα σε φώσφορο ανά γραμμάριο πρωτεΐνης). Μια τέτοια στρατηγική έχει πολλά πλεονεκτήματα όπως η διατροφική διαχείριση για ασθενείς με ΧΝΝ με υπερφωσφαταιμία. Πρώτον, εστιάζει ταυτόχρονα τόσο σε πρωτεΐνες όσο και σε φωσφορικά άλατα, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για τη διατροφική θεραπεία της CDK και είναι ανεξάρτητη από το μέγεθος της μερίδας ή τη μερίδα. Η υπολογισμένη αναλογία επιτρέπει στους ασθενείς να επιλέξουν από δύο παρόμοιες επιλογές με διαφορετικές ποσότητες φωσφόρου αλλά σχεδόν ίσες ποσότητες πρωτεΐνης. Η χρήση αυτής της προσέγγισης επιτρέπει τη διατήρηση της σωστής πρόσληψης πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των τροφών με χαμηλό PPR, την αποφυγή υψηλού φορτίου φωσφορικών, καθώς και την κατάλληλη συμπερίληψη λαχανικών, φρούτων και δημητριακών χαμηλών φωσφορικών στη διατροφή (Palafox-Serdán et al., 2020).

2.3. Δίαιτα χαμηλής πρωτεΐνης

Σύμφωνα με μελέτες, ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ (στάδια 4 και 5) που ακολουθούν δίαιτα μειωμένης πρόσληψης φωσφορικών και πρωτεϊνών παρουσιάζουν βελτιωμένο βραχυπρόθεσμο έλεγχο του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Η προσαρμογή της διατροφικής πρόσληψης πρωτεϊνών αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της διατροφικής θεραπείας σε ασθενείς με ΧΝΝ (KDIGO, 2017). Η σύσταση συχνά ποικίλλει μεταξύ δίαιτας πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (VLPD) που περιέχουν 0,3-0,4 g πρωτεΐνης/kg/ημέρα συμπληρωμένα με ανάλογα άλφα-κετοξέος (KA) βασικών αμινοξέων, και δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (LPD) που περιλαμβάνουν 0,6-0,8 g πρωτεΐνης/ kg/ημέρα και συνήθως χωρίς συμπλήρωμα KA (Beto, Ramirez & Bansal, 2014). Η ανάλυση των δεδομένων NHANES αποκάλυψε ότι η διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης που παρατηρήθηκε στα περισσότερα στάδια των ασθενών με ΧΝΝ πριν από την αιμοκάθαρση υπερέβη τη συνιστώμενη διατροφική δόση (RDA) (0,8 g/kg/ημέρα πρωτεΐνης) (Kalantar-Zadeh et al, 2016). Για να διευκολυνθεί η μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης, οι Foiss et al. (2019), πρότειναν σταδιακή προσέγγιση που περιλαμβάνει την προκαταρκτική μείωση της πρόσληψης διατροφικών πρωτεϊνών σε RDA ακολουθούμενη από τη μετάβαση σε LPD μέσα σε μια περίοδο 2 έως 6 εβδομάδων και τελειώνει με τη μετάβαση σε (εάν ενδείκνυται) δίαιτα VLPD + KA αναλογική. Πολύαριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι το LPD ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα στους δείκτες της CKD-MBD, ειδικά όταν συνδυάζεται με συμπλήρωμα KA. Σε μακροχρόνια προοπτική, η μείωση της πρόσληψης φωσφορικών και πρωτεϊνών επέτρεψε

σε ορισμένους ασθενείς να επιτύχουν έναν φυσιολογικό ρυθμό σχηματισμού οστού (Stremke, Biruete & Hill Gallant, 2020).

Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι ο εντατικός περιορισμός της πρόσληψης πρωτεϊνών και φωσφορικών μείωσε τα επίπεδα FGF-23 και φωσφόρου ορού σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες (Di Iorio et al., 2012). Μια δευτερεύουσα ανάλυση της μελέτης τροποποίησης της διαίτας στη νεφρική νόσο (Modification of Diet in Renal Disease -MDRD) αποκάλυψε ότι μια χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης (0,87 g πρωτεΐνης/kg/ημέρα) συσχετίστηκε με μια ελαφρά μείωση του φωσφόρου ορού που διατηρήθηκε για μια περίοδο τριών ετών σε σύγκριση με την τυπική πρωτεΐνη πρόσληψης (1,12 g protein/kg/ημέρα) (Newsome et al., 2013). Με τη σειρά τους, οι Liu et al. (2015) έδειξαν ότι η πολύ χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση του επιπέδου της PTH σε σύγκριση με τη χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης. Ωστόσο, παρατήρησαν επίσης ότι η πολύ χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης δεν ήταν ανώτερη από τη συμβατική χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών όσον αφορά την επίδραση στον φώσφορο ορού, το ασβέστιο ορού, ή την αλκαλική φωσφατάση. Επιπλέον, οι Herselman et al. (1995) διαπίστωσαν ότι η πολύ χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης (0,4 g πρωτεΐνης/kg/ημέρα) και η χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης (0,6 g πρωτεΐνης/kg/d) δεν επηρέασαν σημαντικά τον Δείκτη μάζας σώματος, την περιοχή μυών του βραχίονα, και το ποσοστό σωματικού λίπους. Επίσης, δεν είχαν καμία επίδραση στα επίπεδα της παραθυρεοειδούς ορμόνης και της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό, στη σωληναριακή επαναρρόφιση των φωσφορικών αλάτων και στο θεωρητικό νεφρικό κατώφλι για τα φωσφορικά.

Η επίδραση διαφόρων περιεχομένων πρωτεΐνης στη δίαιτα στην οστική πυκνότητα (BMD) ή στο T σκορ αναλύθηκε επίσης από τους Lee et al. (2020) σε 12.812 ασθενείς από τη βάση δεδομένων National Health and Nutrition Examination Survey. Στην ανάλυσή τους, οι υψηλότερες βαθμολογίες BMD και T οστών αναφέρθηκαν στην ομάδα με την υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης ($p < 0,0001$). Στην περίπτωση της BMD του μηριαίου, οι υψηλότερες πρωτεϊνικές δίαιτες συσχετίστηκαν με υψηλότερη BMD στον αυχένα του μηριαίου, στον τροχαντήρα, στο διατροχαντήριο και στις ολικές μηριαίες περιοχές αλλά μόνο σε ασθενείς χωρίς ΧΝΝ (Lee & Tsai, 2020). Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι οι δίαιτες που περιέχουν υψηλότερες ποσότητες πρωτεΐνης έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερη BMD του μηριαίου οστού μόνο σε άτομα χωρίς ΧΝΝ. Γενικά, φαίνεται ότι η LPD μπορεί να αποδειχθεί ευεργετική στον μεταβολισμό μετάλλων και των οστών σε σύγκριση με δίαιτες με κανονική ή υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες λόγω της σχετικής πρόσληψης φωσφόρου από τη διατροφή.

Η συμπλήρωση με ανάλογα κετοξέων (KA) μπορεί όχι μόνο να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία, αλλά και να αποτρέψει τον υπερπαραθυρεοειδισμό, τη συσσώρευση ουραιμικών ουσιών κατακράτησης και την αντίσταση στην ινσουλίνη (Korpe, Cassani de Oliveira & Fouque, 2019). Παραμένει άγνωστο εάν το συμπλήρωμα KA από μόνο του έχει ευεργετικές επιδράσεις στις μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με τη ΧΝΝ. Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ασθενών με μη διαβητικούς ΧΝΝ σταδίου 3b-4 που αποδόθηκε είτε στη δίαιτα LPD (0,6 g/kg of σωματικού βάρους/ημέρα) μόνη της είτε με τη συμπλήρωση KA, έδειξε ότι η τελευταία δίαιτα μείωσε σημαντικά τον φώσφορο ορού, την PTH και την PTH ορού και την FGF23, και αύξησε την Klotho ορού σε ασθενείς (Milovanova et al., 2018).

Οι Lineadeau et al. (1990) έδειξαν βελτίωση στις οστεοϊνώδεις και οστεομαλακικές αλλαγές στις βιοψίες οστών μετά από 12 μήνες θεραπείας με KA, η οποία ήταν ανεξάρτητη από την πρόσληψη ασβεστίου. Με τη σειρά της, η μελέτη ασθενών σε πρώιμο (eGFR > 60 mL/min/1,73 m²) και προχωρημένα στάδια ΧΝΝ (< 30 mL/min/1,73 m²) σε LPD έδειξε ότι αυτή η δίαιτα μείωσε τα άθικτα επίπεδα FGF23 και στις δύο ομάδες, ενώ η μείωση στον φώσφορο ορού και την PTH παρατηρήθηκε μόνο σε προχωρημένη ΧΝΝ (Goto et al., 2014). Το συμπλήρωμα KA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με μία LPD. Ωστόσο, συνήθως συνταγογραφείται με VPLD (Stremke, Biruete & Hill Gallant, 2020).

Υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που αξιολογούν την επίδραση του VLPD + KA στους βιοχημικούς δείκτες της CKD-MBD. Η μετα-ανάλυση 17RCT και 1459 συμμετεχόντων που αξιολογούσε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μιας περιορισμένης πρωτεϊνικής διαίτας συμπληρωμένης με KA σε σύγκριση με κανονική δίαιτα ή δίαιτα χαμηλής πρωτεΐνης (LPD) χωρίς KA σε ασθενείς με ΧΝΝ αποκάλυψε ότι η πρώτη όχι μόνο διατήρησε το eGFR αλλά και μείωσε την πρωτεϊνουρία, τον ορό επίπεδο φωσφορικών, παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) [100]. Μόνο η VLPD με KAs βελτίωσε σημαντικά την PTH ορού, ενώ μόνο η LPD με KAs αύξησε σημαντικά τη λευκοματίνη και το ασβέστιο ορού (Chewcharat et al., 2020).

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση πέντε κλινικών δοκιμών που αξιολογούσαν τα αποτελέσματα του VLPD + KA σε ασθενείς με ESKD αιμοκάθαρσης έδειξε μείωση του φωσφόρου ορού -1,14 mg/dl και μέση μείωση της PTH -212,35 ng/mL με VLPD + KA (Jiang et al., 2018). Η σύγκριση του VLPD + KA (για 3 μήνες) και της μεσογειακής διαίτας ή της συνήθους διαίτας σε ασθενείς με ΧΝΝ σε μέτριο στάδιο (στάδια 3b-4, eGFR 15-45 mL/min/1,73 m²) αποκάλυψε ότι η πρώτη δίαιτα συσχετίστηκε με μείωση στον φωσφόρο ορού και PTH καθώς και στα επίπεδα FGF23. Ωστόσο, ορισμένες άλλες μελέτες διαπίστωσαν

ότι η πολύ χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών δεν ήταν ανώτερη από τη συμβατική διαίτα χαμηλής πρωτεΐνης όσον αφορά την επίδραση στα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και αλκαλικής φωσφατάσης ορού (Di Iorio et al., 2012). Η χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης συμπληρωμένη με κετοξέα αποδείχθηκε ότι μειώνει τον φώσφορο ορού σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε σύγκριση με την κανονική πρόσληψη πρωτεΐνης. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της PTH και της αλκαλικής φωσφατάσης όταν οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση υιοθέτησαν υπολιπιδαιμική διαίτα σε σύγκριση με τις στατίνες (Sharma et al., 2002).

Οι Chauveau et al. (2003) απέδειξαν ότι το VLPD + KA μπορεί επίσης να ασκήσει επίδραση στην οστική πυκνότητα. Σε ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο, ασθενείς με XNN πριν από αιμοκάθαρση (eGFR $15 \pm 4,7$ mL/min/1,73 m²) η κατανάλωση VLPD + KA για χρόνια προκάλεσε αρχική μείωση της άλιπης μάζας σώματος (μετά από 3 μήνες) ακολουθούμενη από σταθεροποίηση στους 6 μήνες και στη συνέχεια σημαντική αύξηση από 6 σε 24 μήνες. Επιπλέον, παρατήρησαν σημαντική μείωση της συνολικής οστικής μάζας, της οστικής μάζας του οσφυϊκού ισχίου και του Z-score από T0 σε 1 και 2 έτη ($p < 0,05$). Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση της άμεσης επίδρασης των LPD και VLPD στα οστικά αποτελέσματα σε ασθενείς με XNN (Chauveau et al., 2003).

Γενικά, πολλές δοκιμές έχουν δείξει ότι η VLPD + KA μπορεί να επηρεάσει ευεργετικά τους βιοχημικούς δείκτες της CKD-MBD. Ωστόσο, λόγω του γεγονότος ότι το KA παρέχεται με τη μορφή αλάτων ασβεστίου, υπάρχει δυνητικά αυξημένος κίνδυνος κατακράτησης ασβεστίου που σχετίζεται με υψηλή επιβάρυνση ασβεστίου. Η μείωση των πρωτεϊνών της διατροφής έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων που σχετίζονται με δίαιτες πλούσιες σε φωσφορικά, όπως η νεφρική οστεοδυστροφία, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η εξέλιξη της XNN. Ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει ότι μπορεί επίσης να βοηθάει στη μείωση των αυξημένων επιπέδων FGF-23 που σχετίζονται με ενισχυμένα καρδιαγγειακά συμβάντα και κίνδυνο θνησιμότητας (Isakova et al., 2011).

2.4. Άλλες Παρεμβάσεις

Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η πηγή των φωσφορικών αλάτων στη διατροφή (φυτική έναντι ζωικής προέλευσης), όχι μόνο το περιεχόμενό τους, είναι σημαντική. Οι φυτικές δίαιτες έχουν αποδειχθεί ότι είναι επωφελείς καθώς συμβάλλουν στη μείωση των παραγόντων κινδύνου για πολλές χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της XNN. Το να ακολουθούν

οι ασθενείς με ΧΝΝ μια τέτοια διαίτα, σχετίζεται με χαμηλότερη κατανάλωση πρωτεϊνών και επομένως αμινοξέων που περιέχουν φώσφορο και θείο και με όξινο φορτίο. Η διόρθωση πιθανής μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ που προκύπτει από μειωμένο όξινο φορτίο μεταφράζεται σε οφέλη για τα οστά (Stremke et al., 2020).

Οι Goraya et al. (2019), έδειξαν ότι η αυξανόμενη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών βελτίωσε (μέσα σε ένα χρόνο) τους δείκτες μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ. Τα διαιτητικά φωσφορικά άλατα φυτικής προέλευσης έχουν ως επί το πλείστον τη μορφή λιγότερο εύπεπτων (στον άνθρωπο) φυτικών και επομένως, μετά την πρόσληψή τους, είναι λιγότερο βιοδιαθέσιμα σε σύγκριση με τα φωσφορικά που προέρχονται από ζωικές πηγές. Μια μικρή μελέτη ασθενών με διαγνωσμένη ΧΝΝ (μέσος όρος eGFR 32 mL/min/1,73 m²) έδειξε ότι μετά από μία εβδομάδα της διατροφικής παρέμβασης (κατανάλωση χορτοφαγικών διατροφών έναντι του κρέατος με ισοδύναμη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και φωσφορικά άλατα) η χορτοφαγική διατροφή είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου ορού και FGF-23 σε σύγκριση με διαίτα με βάση το κρέας (Moe et al., 2011).

Με τη σειρά τους, οι Moorthi et al. (2014) παρατήρησαν ότι η μετατροπή από μια διατροφή βασισμένη σε ζωικές πρωτεΐνες σε μια διαίτα 70% φυτικών πρωτεϊνών συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της απέκκρισης φωσφόρου στα ούρα, αλλά όχι των επιπέδων φωσφόρου ορού ή FGF-23 σε ασθενείς με στάδια 3-5 ΧΝΝ.

Από την άλλη πλευρά, η υψηλότερη πρόσληψη φυτικών αλάτων μπορεί να οδηγήσει σε ελλείψεις ορισμένων μετάλλων όπως ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος και το ασβέστιο. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες φυτικών διατροφών στη ΧΝΝ για να αναλυθούν τα ευεργετικά τους αποτελέσματα όσον αφορά την υγεία των οστών (Palafox-Serdán et al., 2020).

Ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της παχυσαρκίας, των ενεργειακά πυκνών διαιτών και του μεταβολισμού των μετάλλων στη ΧΝΝ (Rodriguez & Aguilera-Tejero, 2018). Σύμφωνα με αυτούς, τα ενεργειακά πυκνά τρόφιμα γενικά τείνουν να περιέχουν χαμηλά επίπεδα Ca και επίσης να μειώνουν την εντερική απορρόφησή τους ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ Ca και λιπιδίων στον εντερικό αυλό και του επακόλουθου σχηματισμού σαπώνων Ca. Ως εκ τούτου, οι δίαιτες πυκνής ενέργειας μπορεί να οδηγήσουν σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου και τελικά να επιδεινώσουν την υπασβεστιαμία σε ασθενείς με CRD-MBD. Επιπλέον, τέτοια προϊόντα είναι συνήθως πλούσια σε ανόργανο P (πρόσθετο τροφίμων) το οποίο απορροφάται πιο εύκολα σε σύγκριση με το οργανικό P που

περιέχεται στη φύση. στο φαγητό. Και πάλι, η υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά στη διατροφή ενισχύει την πεπτικότητα του P, επιβαρύνοντας περαιτέρω το φορτίο P (Frommelt et al., 2014).

Η προαναφερθείσα παγίδευση του Ca σε σάπωνες Ca μειώνει τον σχηματισμό αδιάλυτων συμπλοκών Ca-P, επιτρέποντας έτσι την απορρόφηση υψηλότερων επιπέδων ιόντων P. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα φαίνεται να επιβεβαιώνουν ότι οι ενεργειακά πυκνές δίαιτες θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην κατακράτηση του P σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η υπερφόρτωση φωσφόρου είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για τους ασθενείς με CRD-MBD, λόγω του κινδύνου δυσμενών συνεπειών, συμπεριλαμβανομένης της μεταλλοποίησης των μαλακών ιστών και της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Επομένως, εκτός από τα υποσιτισμένα άτομα, οι ενεργειακά πυκνές δίαιτες είναι ανεπαρκείς για ασθενείς με CRD-MBD λόγω της επίδρασής τους στον μεταβολισμό του P. Η προαναφερθείσα μείωση του φορτίου Ca που σχετίζεται με την ενεργειακή πυκνότητα και η αύξηση του φορτίου P θα μπορούσε να ασκήσει άμεσο αντίκτυπο στους παραθυροειδείς αδένες, οδηγώντας σε αυξημένη έκκριση PTH καθώς επίσης επηρεάζοντας έμμεσα τη συγκέντρωση της PTH μέσω της προαγωγής της υπερλιπιδαιμίας και της υπερλεπτιναιμίας. Η χρήση μιας δίαιτας με πολλές θερμίδες/υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις του FGF23 στο πλάσμα και το αποτέλεσμα ήταν ανεξάρτητο από την παχυσαρκία (Rios et al., 2018).

Φαίνεται ότι ο μηχανισμός για αυξημένο FGF23 μετά από πρόσληψη ενεργειακά πυκνής δίαιτας μπορεί να σχετίζεται με τη μείωση της νεφρικής Klotho και την επακόλουθη σωληναριακή αντίσταση στον FGF23. Σε αυτήν την περίπτωση απαιτείται περισσότερος FGF23 για τη διατήρηση της φωσφατουρίας, η οποία, κατά συνέπεια, οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του FGF23 στην κυκλοφορία. Επιπλέον, η υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος και η παχυσαρκία μπορεί να διεγείρουν συστηματική φλεγμονή και νεφρική βλάβη που θα μπορούσε επίσης να επηρεάσει το FGF23. Ωστόσο, επί του παρόντος, οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές απέτυχαν να καταλήξουν σε πλήρη συμφωνία σχετικά με τη βέλτιστη ποσότητα διατροφικών πρωτεϊνών για ασθενείς με XNN. Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή παρείχε προκαταρκτικά στοιχεία ότι σε ασθενείς με XNN μια πρόσληψη πρωτεΐνης 0,55 g/kg/ημέρα εγγυάται καλύτερο μεταβολικό έλεγχο και μειωμένη ανάγκη για φάρμακα, χωρίς ουσιαστικό κίνδυνο υποσιτισμού, σε σύγκριση με πρόσληψη 0,8 g/kg/ημέρα (Cianciaruso et al., 2008).

3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Συμπεράσματα

Τα νεφρά είναι το όργανο-στόχος πολλών ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της παραθορμόνης (PTH) και του αυξητικού παράγοντα-23 των ινοβλαστών (FGF-23), αλλά και η βιταμίνη D ενεργοποιείται εκεί. Κατά τη διάρκεια της χρόνιας νεφρικής νόσου, μπορεί να αναπτυχθούν διάφορες διαταραχές της οστικής ανανέωσης ή της ανοργανοποίησης, συμπεριλαμβανομένων των αδυναμικών, υπερπαραθυρεοειδών, μικτής νεφρικής οστικής νόσου, οστεώματος-λακίας και οστεοπόρωσης. Όλα αυτά μπορεί να παρουσιάζουν μειωμένη οστική πυκνότητα (BMD) ή/και να σχετίζονται με κατάγματα ευθραυστότητας. Οι αλλαγές στον μεταβολισμό των οστών και των μετάλλων προχωρούν καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται. Στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ, η διαταραχή των μετάλλων και η διαταραχή των οστών (CKD-MBD) χαρακτηρίζεται από οστικό πόνο, κατάγματα οστών, σκελετικές παραμορφώσεις σε παιδιά που μεγαλώνουν καθώς και μειωμένη ταχύτητα στην ανάπτυξη των οστών, οστεοπόρωση και ασβεστοποίηση των αγγείων και άλλων μαλακών ιστών. Ακόμη και ασυμπτωματικά άτομα μπορεί να παρουσιάσουν αλλοιώσεις στην ιστολογία των οστών, όπως ινώδη οστίτιδα, αδυναμική οστική νόσο και οστεομαλακία (που σχετίζεται με ανεπαρκή σχηματισμό οστών και ανοργανοποίηση). Καθώς η νεφρική ανεπάρκεια επιδεινώνεται, οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν πιο προχωρημένες διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μετάλλων, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής οστεοδυστροφίας (ROD) που εκδηλώνεται με πόνο στα οστά, ρήξη μυϊκού τένοντα, κνησμό και αυξημένη συχνότητα καταγμάτων και με ΧΝΝ σχετιζόμενες οστικές διαταραχές. CKD-MBD), η οποία περιγράφει μια συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών, και που οφείλεται σε ΧΝΝ.

Σε ασθενείς ΧΝΝ με διαγνωσμένη αγγειακή ασβεστοποίηση, η συνολική ποσότητα στοιχειακού ασβεστίου δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1,5 g ημερησίως και θα ήταν βέλτιστο εάν περιλαμβανόταν στη διατροφή. Συνιστάται η χορήγηση βιταμίνης D (εργοκαλσιφερόλη ή χοληκαλσιφερόλη) για τη διόρθωση της υποβιταμίνωσης D και τη μείωση του κινδύνου υπερπαραθυρεοειδισμού. Ωστόσο, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και μειωμένα επίπεδα ενζύμου 1α-υδροξυλάσης, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκατάστασης ergo ή χοληκαλσιφερόλης είναι χαμηλότερη και ως εκ τούτου μπορεί μερικές φορές να απαιτείται η χρήση καλσιτριόλης. Η καλσιτριόλη επιτρέπει την αποκατάσταση των βέλτιστων επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου και μειώνει τον κίνδυνο υπερπαραθυρεοειδισμού, αλλά ταυτόχρονα θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο

υπερφωσφαταιμίας, υπερασβεστιαμίας, αγγειακής ασβεστοποίησης και αδυναμικής νόσου των οστών, επομένως θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή.

Η διατροφική θεραπεία ασθενών με προχωρημένα στάδια ΧΝΝ στοχεύει στην πρόληψη ή διόρθωση σημείων, συμπτωμάτων νεφρικής ανεπάρκειας, καθυστέρηση ή πρόληψη της εμφάνισης διαταραχών μετάλλων/οστών και καθυστέρηση της έναρξης αιμοκάθαρσης. Τα αποτελέσματα των μελετών υποδηλώνουν ότι ο προοδευτικός πρωτεϊνικός περιορισμός είναι ευεργετικός με την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας. Ωστόσο, και άλλες πτυχές της διατροφικής διαχείρισης των ασθενών με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στην πρόσληψη νατρίου, φωσφόρου και ενέργειας, καθώς και η πηγή πρωτεϊνών και λιπιδίων (ζωική ή φυτική) θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά. Η ενεργειακή πρόσληψη πρέπει να καλύπτει την ενεργειακή απαίτηση των ασθενών, προκειμένου να επιτραπεί η σωστή μεταβολική προσαρμογή στην πορεία των πρωτεϊνικών περιορισμένων σχημάτων και να αποτραπεί το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και η σπατάλη πρωτεΐνης-ενέργειας.

Ωστόσο, απαιτούνται μεγάλες κλινικές δοκιμές και μελέτες πληθυσμού για να επιβεβαιωθεί ο αντίκτυπος της δίαιτας στη CKD-MBD, την ευθραυστότητα και τον κίνδυνο καταγμάτων που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η ανάλυση των μοριακών μηχανισμών αλλοιώσεων που προκαλούνται από τη χρήση κατάλληλης δίαιτας θα ήταν ενδιαφέρουσα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των διατροφικών παρεμβάσεων είναι δύσκολο να εκτιμηθούν λόγω της μεταβλητότητας των διαιτητικών προϊόντων. Η στοχευμένη στα οστά φαρμακοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι δεν έχει σχεδόν καθόλου αποτελέσματα στον τομέα της πρόληψης καταγμάτων. Οι ασθενείς με ΧΝΝ επωφελούνται διαφορετικά από εξατομικευμένα μέτρα κλασικής θεραπείας, όπως η συμπλήρωση βιταμίνης D, ο έλεγχος των επιπέδων φωσφορικών με συνδεδετικά φωσφορικών, η χρήση αντι-απορροφητικών παραγόντων, η αιμοκάθαρση και η ιατρική και χειρουργική παραθυρεοειδεκτομή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abe, N., Kudo, T., & Jodo, S. (2021). Calcific uraemic arteriolopathy. *Postgraduate Medical Journal*, *97*(1143).
- Agapova, O.A., Fang, Y., Sugatani, T., Seifert, M.E., & Hruska, K.A. . (2016). Ligand trap for the activin type IIA receptor protects against vascular disease and renal fibrosis in mice with chronic kidney disease. *Κιδνευ Ιντερνατιοναλ*, *89*(6), pp. 1231-1243.
- Alem, A.M., Sherrard, D.J., Gillen, D.L., Weiss, N.S., Beresford, S.A., Heckbert, S.R., Wong, C., & Stehman-Breen, C. (2000). Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney International*, *58*(1), pp. 396-399.
- Andress, DL. (2008). Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*, *73*(12), pp. 1345-1354.
- Avram, M.M., Mittman, N, Myint, M.M., & Fein, P. (2001). Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *American Journal of Kidney Diseases*, *38*(6), pp. 1351-1357.
- Barreto, F.C., Baretto, D.V., Canziani, M.E.F., ...& de Carvalho, A.B. (2014). Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Brazilian Journal of Nephrology*, *36*(3), pp. 289-296.
- Beto, J.A., Ramirez, W.E., & Bansal, V.K. . (2014). Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: Integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian nutritionist. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *114*(7), pp. 1077-1087.
- Block, G.A., Hulbert-Shearon, T.E., Levin, N.W., Port, F.K. (1998). Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *American Journal of Kidney Diseases*, *31*(4), pp. 607-617.
- Block, G.A., Klassen, P.S., Lazarus, J.M., Ofsthun, N., Lowrie, E.G., Chertow, G.M. (2004). Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, *15*(8), pp. 2208-2218.
- Block, G.A., Wheeler, D.C., Persky, M.S., ...& Chertow, G.M. (2012). Effects of phosphate binders in moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, *23*(8), pp. 1407-1415.
- Brandenburg, V., & Floege, J. (2008). Adynamic bone disease—bone and beyond. *NDT Plus*, *1*(3), pp. 135-147.

- Brandenburg, V., & Ketteler, M. (2022). Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Critical Appraisal of the Past, Present, and the Future. *Nutrients*, *14*(15), p. 3009.
- Brown, J., & Gilliland, M. (2020). Chronic kidney disease. In C. S. Counts, *Core Curriculum for Nephrology Nursing (7th ed)* (pp. 329-332). American Nephrology Nurses Association.
- Canalejo, R., Canalejo, A., Martinez-Moreno, J.M., ...& Rodriguez, M. . (2010). FGF23 Fails to Inhibit Uremic Parathyroid Glands. *Journal of the American Society of Nephrology (JASN)*, *21*(7), pp. 1125-1135.
- Cardús, A., Panizo, S., Parisi ,E., Fernandez, E., & Valdivielso, J.M. . (2007). Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *Journal of Bone and Mineral Research*, *22*(6), pp. 860-866.
- Chauveau, P., Vendrely, B., El Haggan, W., Barthe, N., Rigalleau, V., Combe, C.,& Aparicio, M. . (2003). Body composition of patients on a very low-protein diet: A two-year survey with DEXA. *Journal of Renal Nutrition*, *13*(4), pp. 282-287.
- Chewcharat, A.; Takkavatakarn, K.; Wongrattanakorn, S., Panrong, K., Kittiskulnam, P., Eiam-Ong, S., & Susantitaphong, P. . (2020). The Effects of Restricted Protein Diet Supplemented With Ketoanalogue on Renal Function, Blood Pressure, Nutritional Status, and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Renal Nutrition*, *30*(3), pp. 189-199.
- Cianciaruso, B., Pota, A., Pisani, A., Torraca, S., Anecchini, R., Lombardi, P., Capuano, A., Nazzaro, P., Bellizzi, V., & Sabbatini, M. (2008). Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4–5—A randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *23*(2), pp. 636-644.
- Coen, G., Mazzaferro, S., Ballanti, P., Sardella, D., Chicca, S., Manni, M., Bonucci, E., & Taggi, F. (1996). Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: a cross-sectional study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *11*(5), pp. 813-819.
- Cohen-Solal, M.E., Sebert, J.L., Boudailliez, B., Westeel P.F., Morinière, P.H., Marie, A., Garabedian, M., & Fournier, A. (1992). Non-aluminic adynamic bone disease in non-dialyzed uremic patients: A new type of osteopathy due to overtreatment? *Bone*, *13*(1).
- Coresh, J., Selvin, E., Stevens, L.A., Manzi, J., Kusek, J.W., Eggers, P., Van Lente, F., & Levey, A.S. (2007). Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, *298*(17), pp. 2038-2047.
- Cupisti, A. & Kalantar-Zadeh, K. (2013). Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease. *Seminars in Nephrology*, *33*(2), pp. 180-190.

- Dahl, E., Nordal, K.P., Attramadal, A., Halse, J., Flatmark, A. (1988). Renal Osteodystrophy in Predialysis Patients without Stainable Bone Aluminum. *Acta Medica Scandinavica*, 224(2), pp. 157-164.
- Danese, M.D., Kim, J, Doan, Q.V., Dylan, M., Griffiths, R., & Chertow, G.M. (2006). PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 47(1), pp. 149-156.
- De Boer, I.H., Rue, T.C., & Kestenbaum, B. . (2009). Serum phosphorus concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) . *American Journal of Kidney Diseases*, 53(3), pp. 399-407.
- Delanaye, P., Souberbielle, J.C., Lafage-Proust, M.H., Jean, G., & Cavalier, E. (2014). Can we use circulating biomarkers to monitor bone turnover in CKD haemodialysis patients? Hypotheses and facts. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(5), pp. 997-1004.
- Di Iorio, B., Di Micco, L., Torraca, S., Sirico, M.L., Russo, L., Pota, A., Mirengi, F., & Russo, D. . (2012). Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: A randomized study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(4), pp. 581-587.
- Doshi, S.M., & Wish, J.B. (2022). Past, Present, and Future of Phosphate Management. *Kidney International Reports*, 7(4)688-698.
- Drüeke, T.B. . (2002). Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(Suppl 2), p. 13016.
- Drueke, T.B., & Massy, Z.A. . (2016). Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney International*, 89(2), pp. 289-302.
- Elder, G.J., Malik, A., & Lambert, K. . (2018). Role of dietary phosphate restriction in chronic kidney disease. *Nephrology*, 23, pp. 1107-1115.
- Ensrud, K.E., Lui L.Y., Taylor, B.C....& Cummings, S.R., Osteoporotic Fractures Research Group. (2007). Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Archives of Internal Medicine*, 167(2), pp. 133-139.
- Fang, Y., Ginsberg, C., Seifert, M.,& Hruska, K.A. . (2014). CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(8), pp. 1760-1773.
- Feart, C. (2019). Nutrition and frailty: Current knowledge. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 95, p. 109703.

- Fois, A., Chatrenet, A., Cataldo, E....& Piccoli, G.B. (2019). Moderate Protein Restriction in Advanced CKD: A Feasible Option in An Elderly, High-Comorbidity Population. A Stepwise Multiple-Choice System Approach. *Nutrients*, 11(1), p. 36.
- Frommelt, L., Bielohuby, M., Stoehr, B.J., Menhofer, D., Bidlingmaier, M., Kienzle, E. (2014). Effects of low-carbohydrate, high-fat diets on apparent digestibility of minerals and trace elements in rats. *Nutrition*, 30(7), pp. 869-875.
- Ginsberg, J.M., Chang, B.S., Matarese, R.A., & Garella, S. (1983). Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *The New England Journal of Medicine*, 309(25), pp. 1543-1546.
- Gupta, A. (2014). Ferric Citrate Hydrate as a Phosphate Binder and Risk of Aluminum Toxicity. *Pharmaceuticals*, 7(10).
- Gutierrez, O.M. (2010). Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the “trade-off” hypothesis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(9), pp. 1710-1716.
- Hagström, E., Hellman, P., Larsson, T.E,...& Arnlöv, J. . (2009). Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*, 119(21), pp. 2765-2771.
- Hernandez, D., Conception, M.T., Lorenzo, V., ...Torres, A. (1994). Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 9(5), pp. 517-523.
- Herselman, M.G. Albertse, E.C. Lombard, C.J., Swanepoel, C.R., & Hough, F.S. . (1995). Supplemented low-protein diets—are they superior in chronic renal failure? . *South African Medical Journal*, 85(5), pp. 361-365.
- Honkanen, E., Kauppila, L., Wikström, B...& Volck, B, CORD study group. (2008). Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 23(12), pp. 4009-4015.
- Hutchison, A.J., Whitehouse, R.W., Boulton, R.W., Adams, J.E., Mawer, E.B., Freemont, T.J., & Gokal, R. (1993). Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney International*, 44(5), pp. 1071-1077.
- Isakova, T., & Wolf, M. (2010). FGF23 or PTH: which comes first in CKD ? *Kidney International*, 78(10), pp. 947-949.
- Isakova, T., Barchi-Chung, A., Enfield, G., ...& Wolf, M. (2013). Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD1009. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(6), pp. 1009-1018.

- Isakova, T., Wahl, P., Vargas, G.S.,...& Wolf, M. (2011). Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney International*, 79(12), pp. 1370-1380.
- Iseri, K., Dai, L., Chen, Z., Qureshi, A.R., Brismar, T.B., Stenvinkel, P., & Lindholm, B. (2020). Bone mineral density and mortality in end-stage renal disease patients. *Clinical Kidney Journal*, 13(3), pp. 307-321. Retrieved from Clinical Kidney Journal, 13(3).
- Iwasaki Y, Yamato, H., Nii-Kono, T., Fujieda, A., Uchida, M., Hosokawa, A., Motojima, M., & Fukagawa, M. (2006). Administration of oral charcoal adsorbent (AST-120) suppresses low-turnover bone progression in uraemic rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(10), pp. 2768-2774.
- Jamal, S.A., Bauer, D.C., Ensrud, K.E., Cauley, J.A., Hochberg, M., Ishani, A., & Cummings, SR. (2007). Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *The Journal of Bone and Mineral Research (JBMR)*, 22(4), pp. 503-508.
- Jevtic, V. (2003). Imaging of renal osteodystrophy. *European Journal of Radiology*, 46(2), pp. 85-95.
- Jiang, Z., Tang, Y., Yang, L., Mi, X., & Qin, W. . (2018). Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in end-stage renal disease: A systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology*, 50(4), pp. 687-694.
- Jowsey, J., Reiss, E., & Canterbury, J.M. . (1974). Long-term effects of high phosphate intake on parathyroid hormone levels and bone metabolism. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 45(6), pp. 801-808.
- Kalantar-Zadeh, K., Moore, L.W., Tortorici, A.R.....& Kovesdy, C.P. (2016). North American experience with Low protein diet for Non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, 17(1), p. 90.
- KDIGO (Kidney Diseases Guidelines Organization). (2017). KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, 7(1).
- Khan, A.N. (2018). *Imaging in Osteomalacia and Renal Osteodystrophy*. Retrieved from Medscape: <https://emedicine.medscape.com/article/392997-overview>
- Klawansky, S., Komaroff, E., Cavanaugh, P.F. Jr, Mitchell, D.Y., Gordon, M.J., Connelly, J.E, & Ross, S.D. . (2003). Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporosis International*, 14(7), pp. 570-576.

- Kooienga, L., Fried, L., Scragg, R., Kendrick, J., Smits, G., & Chonchol, M. (2009). The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 53(3), pp. 408-416.
- Koppe, L., Cassani de Oliveira, M., & Fouque, D. (2019). Ketoacid Analogues Supplementation in Chronic Kidney Disease and Future Perspectives. *Nutrients*, 11(9), p. 2071.
- Kovesdy, C.P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*, 12, pp. 7-11.
- Kumar, R., & Thompson, J.R. . (2011). The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(2), pp. 216-224.
- Kuro-o, M. (2010). Overview of the FGF23-klotho axis. *Pediatric Nephrology*, 25(4), pp. 583-590.
- Laflamme, G.H., & Jowsey, J. (1972). Bone and soft tissue changes with oral phosphate supplements. *Journal of Clinical Investigation*, 5 (11), pp. 2834-2840.
- Lee, C.L. & Tsai, S.F. (2020). The impact of protein diet on bone density in people with/without chronic kidney disease: An analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey database. *Clinical Nutrition*, 39(11), pp. 3497-3503.
- Leonard, M.B. (2009). A Structural Approach to Skeletal Fragility in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, pp. 133-143.
- Lewis, R. (2012). Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Clinical Biochemistry*, 49(Pt 5), pp. 432-440.
- Lima, G.A., Paranhos Neto Fde, P., Pereira, G.R., Gomes, C.P., & Farias, M.L. (2014). Osteoporosis management in patient with renal function impairment. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(5), pp. 530-539.
- Lindenau, K., Abendroth, K., Kokot, F., Vetter, K., Rehse, C., & Fröhling, P.T. . (1990). Therapeutic effect of keto acids on renal osteodystrophy. A prospective controlled study. *Nephron*, 55, pp. 133-135.
- Liu, Z., Su, G., Guo, X....& M, W. (2015). Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD010350.
- Lucca, L.J., Moysés, R.M.A, Hernandez, F.R., Gueiros, J.E.B. (2021). CKD-MBD diagnosis: biochemical abnormalities. *Brazilian Journal of Nephrology*, 43(Suppl 1), pp. 615-620.
- Malluche, H.H., Ritz, E., Lange, H.P., Kutschera, L., Hodgson, M., Seiffert, U., & Schoeppe, W. . (1976). Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney International*, 9(4), pp. 355-362.

- Marie, P.J., Lomri, A., de Vernejoul, M.C., Morieux, C., Graulet, A.M., Guéris, J., Llach, F. (1989). Relationships between histomorphometric features of bone formation and bone cell characteristics in vitro in renal osteodystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 69(6), pp. 1166-1173.
- Mazzaferro, S., Pasqualia, M., Pirrò, G., Rotondi, S., & Tartaglione, L. (2010). The bone and the Kidney. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 503(1), pp. 95-102.
- Miller, P.D. (2011). A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 3(6), pp. 271-282.
- Milovanova, L., Fomin, V., Moiseev, S.,& Reshetnikov, V. (2018). Effect of essential amino acid ketoanalogues and protein restriction diet on morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in 3b-4 stages chronic kidney disease patients: A randomized pilot study. *Clinical and Experimental Nephrology*, 22(6), pp. 1351-1359.
- Moe, S., Drücke, T., Cunningham, J.,, & Eknoyan, G. (2006). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 69(1), pp. 1945-1953.
- Moe, S.M., Druke, T., Lameire, N., & Eknoyan, G. (2007). Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: a new paradigm. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 14(1), pp. 3-12.
- 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 the American Society of Nephrology*, 6(2), pp. 257-264.
- Monier-Faugere, M.C., Geng, Z., Mawad, H., Friedler, R.M., Gao, P., Cantor, T.L., & Malluche, H.H. (2001). Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney International*, 60(4), pp. 1460-1468.
- Moorthi, R.N., & Moe, S.M. (2013). Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney International*, 84(5), pp. 886-894.
- Mora Palma, F.J., Ellis, H.A., Cook, D.B., Dewar, J.H., Ward, M.K., Wilkinson, R., Kerr, D.N. (1983). Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Quarterly Journal of Medicine*, 52(207), pp. 332-348.
- Morrison, S., Colberg, S., Parson, H., & Vinik, A. . (2012). Relation between risk of falling and postural sway complexity in diabetes. *Gait & Posture*, 35(4), pp. 662-668.

- Moyer, V.A., & U.S. Preventive Services Task Force. (2012). Screening for chronic kidney disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 157(8), pp. 567-570.
- Mozar, A., Louvet, L., Godin, C., Mentaverri, R., Brazier, M., Kamel, S., Massy, Z.A. (2012). Indoxyl sulphate inhibits osteoclast differentiation and function. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(6), pp. 2176-2181.
- National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(2Suppl 1), pp. S1-266.
- National Kidney Foundation. (2003). KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 42(4 Suppl. 3), pp. S1-S201.
- Newsome, B., Ix, J.H., Tighiouart, H., Sarnak, M.J., Levey, A.S., Beck, G.J., & Block, G. . (2013). Effect of protein restriction on serum and urine phosphate in the modification of diet in renal disease (MDRD) study. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(6), pp. 1045-1046.
- Ng, A.H., Willett, T.L., Alman, B.A., & Grynblas, M.D. (2014). Development, validation and characterization of a novel mouse model of Adynamic Bone Disease (ABD). *Bone*, 68, pp. 57-66.
- Nickolas, T.L, McMahon, D.J, & Shane, E. (2006). Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(11), pp. 3223- 3232.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Journal of the American Medical Association*, 285(6), pp. 785-795.
- Nii-Kono, T., Uchida, I.M., Fujieda, A., ...& Fukagawa, M. (2007). Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney International*, 71(8), pp. 738-743.
- Noordzij, M., Korevaar, J.C., Boeschoten, E.W., Dekker, F.W., Bos, W.J., & Krediet R.T., Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. (2005). The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 46(5), pp. 925-932.

- Nussbaum, S.R., Zahradnik, R.J., Lavigne, J.R.,...& Serge, G.V. (1987). Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clinical Chemistry*, 33(8), pp. 1364-1367.
- Ott, S.M. (2008). Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(Suppl3), pp. S151-156.
- Palafox-Serdán, F., Luna-Montiel, O.A., Pablo-Franco, S.E.& Ortega-Régules, A.E. (2020). Nutritional Guideline for the Management of Mexican Patients with CKD and Hyperphosphatemia. *Nutrients*, 12(11), p. 3289.
- Papademetriou, V., Lovato, L., Doumas, M.,....& Cushman, W.C., ACCORD Study Group. (2015). Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney International*, 87(3), pp. 649-659.
- Pateinakis, P., & Papagianni, A. (2013). Fibroblast growth factor-23 and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *OA Nephrology*, 1(1).
- Patel, S.R., Ke, H.Q., Vanholder, R., Koenig, R.J., & Hsu, C.H. (1995). Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D response elements by uremic toxins. *The Journal of Clinical Investigation*, 96(1), pp. 50-59.
- Pereira, B.J. (2000). Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcomes. *Kidney International*, 57(1), pp. 351-365.
- Pereira, R.C., Juppner, H., Azucena-Serrano, C., Yadin, O., Salusky, I.B., & Wesseling-Perry, K. (2009). Patterns of FGF-23, DMP1 and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone*, 45(6), pp. 1161-1168.
- Perwad, F., Zhang, M.Y., Tenenhouse, H.S., & Portale, A.A. (2007). Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase expression in vitro. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 293(5), pp. 577-583.
- Regidor, D.L., Kovesdy, C.P., Mehrota, R., ...& Klantar-Zadeh, K. (2008). Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(11), pp. 2193-2203.
- Rios, R., Pineda, C., Lopez, I., Muñoz-Castañeda, J., Rodriguez, M., Aguilera-Tejero, E., & Raya, A.I. (2018). Phosphorus restriction does not prevent the increase in fibroblast growth factor 23 elicited by high fat diet. *PLoS ONE*, 13, p. e0198481.

- Rodriguez, M., & Aguilera-Tejero, E. (2018). Energy-Dense Diets and Mineral Metabolism in the Context of Chronic Kidney Disease-Metabolic Bone Disease (CKD-MBD). *Nutrients*, *10*(12), p. 1840.
- Rudser, K.D., de Boer, I.H., Dooley, A., Young, B., Kestenbaum, B. (2007). Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, *18*(8), pp. 2401-2407.
- Seibel, M.J. (2005). Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clinical Biochemist Reviews*, *26*(4), pp. 97-122.
- Sharma, M., Rao, M., Jacob, S., & Jacob, C.K. (2002). A controlled trial of intermittent enteral nutrient supplementation in maintenance hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*, *12*(4), pp. 229-237.
- Sherrard, D.J., Hercz, G., Pei, Y., Segre, G.V. . (1993). The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – an evolving disorder. *Kidney International*, *43*(2), pp. 436-442.
- Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., & Yamashita. T. . (2004). FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, *19*(3), pp. 429-435.
- Slatopolsky, E. (2011). The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney International*, *79*(121), pp. S3-8.
- Slouma, M., Sahli, H., Bahlous, A.,.....& Cheour, E. (2020). Mineral bone disorder and osteoporosis in hemodialysis patients. *Advances in Rheumatology* *60*(1), p. 15.
- Souberbielle, J.C., Boutten, A., Carlier, M.C.,...Houllier, P. (2006). Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney International*, *70*(2), pp. 345-350.
- Souberbielle, J.C., Roth, H., & Fouque, D.P. (2010). Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney International*, *77*(2), pp. 93-100.
- Sprague, S.M, & Coyne, D. (2010). Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *5*(3), pp. 512-518.
- Sprague, S.M., & Moe, S.M. (2013). The case for routine parathyroid hormone monitoring. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *8*(2), pp. 313-318.

- Sprague, S.M., Bellorin-Font, E., Jorgetti, V., ...& Moe, S.M. (2016). Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(4), pp. 559-566.
- Stevens, P.E., & Levin, A. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*, 158(11), pp. 825-830.
- St-Jules, D.E., Rozga, M.R., Handu, D., & Carrero, J.J. (2021). Effect of Phosphate-Specific Diet Therapy on Phosphate Levels in Adults Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(1), pp. 107-120.
- Stremke, E.R., Biruete, A., & Hill Gallant, K.M. (2020). Dietary Protein Intake and Bone Across Stages of Chronic Kidney Disease. *Current Osteoporosis Reports*, 18(3), pp. 247-253.
- Stremke, E.R., Biruete, A., & Hill Gallant, K.M. (2020). Dietary Protein Intake and Bone Across Stages of Chronic Kidney disease. *Current Osteoporosis Reports*, 18(3), pp. 247-253.
- Sugatani, T. . (2018). Systemic activation of activin a signaling causes chronic kidney disease-mineral bone disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), p. 2490.
- Tentori, F., Blayney, M.J., Albert, J.M., ...& Port, F.K. (2008). Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*, 52(3), pp. 519-530.
- Thadhani, R., Appelbaum, E., Pritchett, Y,....& Solomon, S.D. (2012). Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*, 307(7), pp. 674-684.
- Thomas, B., Matsushita, K., Abate, K.H., ...& Vos, T., Global Burden of Disease 2013 GFR Collaborators, CKD Prognosis Consortium, Global Burden of Disease Genitourinary Expert Group. (2017). Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(7), pp. 2167-2179.
- Tinawi, M. (2022). Osteoporosis Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Archives of Internal Medicine Research*, 5(2), pp. 161-171.
- Tomasello, S. (2008). Secondary Hyperparathyroidism and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Spectrum*, 21(1), pp. 19-25.
- Tomiyama, C., Carvalho, A.B., Higa, A., Jorgetti, V., Draibe, S.A., & Canziani, M.E. (2010). Coronary calcification is associated with lower bone formation rate in CKD patients not yet in dialysis treatment. *Journal of Bone and Mineral Research (JBMR)*, 25(3), pp. 499-504.

- Ureña, P., Ferreira, A., Morieux, C., Drüeke, T., & de Vernejoul, M.C. (1996). PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uraemic rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *11(10)*, pp. 2008-2016.
- Vrist, M.H., Østergaard, A.M.H., Langaa, S.S.,...& Bech, J.N. (2022). Bone Turnover, Mineralization, and Volume Estimated by ¹⁸F-Sodium Fluoride PET/CT and Biomarkers in Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder Compared with Bone Biopsy. *American Journal of Nephrology*, *53(6)*, pp. 490-502.
- Waziri, B., Musenge, E., Duarte, R., Dickens, C., Dix-Peek, T., Rekhviashvili, V., Paget, G., & Naicker, S. (2019). Associations of plasma fibroblast growth factor 23 and other markers of chronic kidney disease-mineral and bone disorder with all-cause mortality in South African patients on maintenance dialysis: a 3-year prospective cohort study. *PLoS One*, *14(5)*, p. e0216656.