



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“Μελέτη των παραγόντων που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του
οστίτη ιστού σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια”**



Φρειδερίκη Σακκά

AM 214089

ΑΘΗΝΑ, 2019



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Τέντα Ρωξάνη (επιβλέπουσα)

Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Σχολή
Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Κοντογιάννη Μερόπη

Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Σχολή
Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Παπανικολάου Γεώργιος

Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Σχολή
Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Εγώ, η Σακκά Φρειδερίκη, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
2. Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα Ρωξάνη Τέντα, Επίκουρη Καθηγήτρια του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής, για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε καθ' όλη τη διάρκεια της ενασχόλησης με την παρούσα εργασία, για την εμπιστοσύνη και την υπομονή που μου έδειξε αλλά και για τις νέες γνώσεις που μου πρόσφερε. Επίσης, της οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ που ήταν κοντά μου, διαθέσιμη να ασχοληθεί μαζί μου και να μου λύσει οποιαδήποτε απορία.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους μου για την υπομονή, την στήριξη και την αγάπη που μου δίνουν όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	8
Abstract.....	9
Εισαγωγή.....	10
Κεφάλαιο 1 ^ο :Οστίτης ιστός.....	10
1.1 Οστίτης ιστός.....	10
1.2 Λειτουργίες οστίτη ιστού.....	10
1.3 Φυσιολογία οστίτη ιστού.....	10
1.3.1 Οστεοπρογονικά.....	11
1.3.2. Οστεοβλάστες.....	12
1.3.3. Οστεοκύτταρα.....	14
1.3.4. Οστεοκλάστες.....	15
1.3.5.Θεμέλια ουσία.....	16
1.4 Περίοστεο και Ενδόστεο.....	17
1.5 Τύποι οστών.....	17
1.6 Βασική δομή του συμπαγούς οστού:Οστεώνας.....	18
1.7 Οστεογέννηση.....	19
1.8 Οστική αναδόμηση.....	21
1.9 Άξονας RANK/RANKL/OPG.....	22
1.10 Οστική ανάπτυξη.....	22
1.11 Παράγοντες που επηρεάζουν τον οστίτη ιστό	22
1.11.1 Βιταμίνη D και οστίτης ιστός	22
1.11.2 Ασβέστιο και οστίτης ιστός	26
1.11.3. Παραθορμόνη και οστίτης ιστός.....	29
1.11.4. Καλσιτονίνη και οστίτης ιστός	32
1.11.5. Πρωτεΐνες και οστίτης ιστός	33
1.11.6. Ορμόνες του φύλου και οστίτης ιστός	34
1.11.7. Σωματική δραστηριότητα και οστίτης ιστός.....	36

1.11.8. Παχυσαρκία και οστίτης ιστός	37
1.12 Ασθένειες των οστών	38
1.12.1 Οστεοπόρωση	38
1.12.2. Οστεομαλάκυνση και Ραχίτιδα	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : Νεφροί	43
2.1 Νεφρικές λειτουργίες	43
2.2 Δομή των νεφρών	44
2.3 Νεφρική απέκκριση	46
2.4 Κάθαρση κρεατινίνης και ρυθμός σπειραματικής διήθησης	46
2.5 Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης	49
2.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την νεφρική λειτουργία	50
2.6.1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II	51
2.6.2 Αρτηριακή πίεση	53
2.6.3 Παχυσαρκία	54
2.7 Ασθένειες των νεφρών	56
2.7.1 Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια	56
2.7.2 Χρόνια Νεφρική Νόσος	60
2.7.3 Νεφρική ανεπάρκεια (Renal failure)	62
2.8 Μέθοδοι νεφρικής υποκατάστασης	62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : Χρόνια Νεφρική Νόσος- Διαταραχή Οστών και Μετάλλων	65
3.1 Χρόνια Νεφρική Νόσος- Διαταραχή Οστών και Μετάλλων	65
3.2 Παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του οστίτη ιστού σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια	67
3.2.1. Βιταμίνη D	67
3.2.2 Φώσφορος	70
3.2.3. Υπερπαραθυρεοειδισμός	72
3.2.4. Αυξητικός παράγοντας των νοβολαστών-23 (FGF-23)	76
3.2.5. Σκληροστίνη	79
3.2.6. Πρωτεΐνη DKK1	83
3.2.7. Ακτιβίνη A	86
3.2.8. Υπογοναδισμός	89

4. Συζήτηση	93
5. Βιβλιογραφία	95

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία ασχολείται με τη μελέτη των παραγόντων που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του οστίτη ιστού σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) είναι ένα παγκοσμίως αναγνωρισμένο πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς επηρεάζει το 5-10% του γενικού πληθυσμού. Οι ασθενείς με XNN έχει βρεθεί ότι αντιμετωπίζουν συχνά οστικά προβλήματα καθώς οι νεφροί αποτελούν ένα από τα κύρια όργανα ρύθμισης της ομοιόστασης πολλών στοιχείων, απαραίτητων για την υγεία των οστών. Μερικά από αυτά τα στοιχεία είναι το ασβέστιο, ο φώσφορος και η βιταμίνη D. Επομένως, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας οδηγεί στην εγκατάσταση οστικών παθήσεων που στο παρελθόν ήταν γνωστές με τον όρο Νεφρική Οστεοδυστροφία.

Στις μέρες μας, χρησιμοποιείται ο όρος Χρόνια Νεφρική Νόσος- Διαταραχή Οστών και Μετάλλων (XNN-ΔΟΜ) ή στη ξένη βιβλιογραφία με τον όρο ChronicKidneyDisease-Mineral and BoneDisorder (CBD-MBD). Η XNN-ΔΟΜ χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα ευρύτερο κλινικό σύνδρομο που αναπτύσσεται ως συστηματική διαταραχή των οστών και των μετάλλων και εκδηλώνεται με ανωμαλίες του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών ή/και με εξωσκελετικές ασβετώσεις.

Η παρακάτω εργασία στο πρώτο και δεύτερο μέρος αναφέρεται στη δομή και λειτουργία των οστών και των νεφρών, αντίστοιχα, προκειμένου να αναδειχθεί η αλληλεπίδραση αυτών των οργάνων. Στο τρίτο μέρος δε, δίνεται έμφαση στην ανάδειξη των παραγόντων που φαίνεται να παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της XNN-ΔΟΜ. Η παθογένεια της δεν είναι πλήρως κατανοητή όμως συνεχώς εμφανίζονται στο προσκήνιο νέοι παράγοντες που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της XNN-ΔΟΜ, όπως ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-23 (FGF-23), η ακτιβίνη A, η σκληροσίνη και η πρωτεΐνη DKK1.

Λέξεις - κλειδιά : οστίτης ιστός, Χρόνια Νεφρική Νόσος- Διαταραχή Οστών και Μετάλλων, Χρόνια Νεφρική Νόσος, παραθορμόνη, σκληροσίνη

Abstract

The following study is focused on the investigation of the factors that are connected with the pathophysiology of the bone tissue of patients with kidney failure. The Chronic Kidney Disease (CKD) is a worldwide noted problem of public health which affects about 5 to 10% of the world's population. It has been discovered that people who have a case of CKD usually suffer from bone problems, as their kidneys are one of the main body factors that regulate the homeostasis of many elements that are essential for their bones' health. Some of those elements are calcium, phosphorus and vitamin D. As a consequence, the kidney malfunctions usually lead to bone diseases which were known as Renal Osteodystrophy. Nowadays in the medical field, experts use the term Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) so as to describe kidney disorders. CKD-MBD is used to describe a wider clinical syndrome which is developed as a systematic disorder of bones and minerals that is displayed with abnormalities of the minerals and bones' metabolism and with exoskeletal calcifications. The following study analyzes the structure and the function of human bones and kidneys so as to explain the interaction of these body parts in its first and second part. Furthermore, on the third part the study elaborates the factors that usually cause the CKD-MBD pathogenesis. Last but not least, this pathogenesis is not quietly comprehensible as of right now. However new data come to light regarding the factors that cause the CKD-MBD, like Fibroblast growth factor 23 (FGF-23), sclerostin, activin A and the protein DKK1.

Λέξεις – κλειδιά : bone tissue , Chronic Kidney Disease, Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, parathyroid hormone, sclerostin

Κεφάλαιο 1° : Οστίτης ιστός

Εισαγωγή

Ο οστίτης ιστός αποτελεί έναν εξειδικευμένο τύπο σθηρικτικού-συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από σκληρή σύσταση και ακαμψία. Αποτελείται από κύτταρα και θεμέλια ουσία και εμφανίζει μία σειρά σπουδαίων λειτουργιών, οι κυριότερες των οποίων είναι : η στήριξη των μαλακών ιστών, η προστασία των ζωτικών οργάνων (π.χ εγκέφαλος), η παραγωγή αίματος και η λειτουργία τους ως μοχλοί για τις διάφορες κινήσεις. Η ανάπτυξη και διατήρηση του οστίτη ιστού εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ομαλή λειτουργία των νεφρών. Οι νεφροί ρυθμίζουν την ομοιοστάση του ασβεστίου, του φωσφόρου και άλλων στοιχείων απαραίτητων για την επιμετάλλωση των οστών και επομένως για την απόκτηση της αντοχής και ακαμψίας τους. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας διαταράσσει την ισορροπία των επιπέδων των μετάλλων με αποτέλεσμα την απώλεια οστού και την πρόκληση οστικών διαταραχών.

1.1 Οστίτης ιστός

Ο οστίτης ιστός αποτελεί έναν εξειδικευμένο τύπο συνδετικού ιστού, του οποίου η εξωκυττάρια ουσία είναι ασβεστοποιημένη, παρέχοντας στον ιστό μεγάλη ακαμψία και αντοχή και αποτελείται από τρεις τύπους κυττάρων. Αν και ο οστίτης ιστός (bone) αποτελεί ένα από τα πιο σκληρά στοιχεία του σώματος, είναι δυναμικός ιστός δεδομένου ότι συνεχώς αλλάζει σχήμα, ανάλογα με τις δυνάμεις που ασκούνται πάνω του (Junqueira 2015).

1.2 Λειτουργίες του οστίτη ιστού

Ως το κύριο συστατικό του σκελετού ο οστίτης ιστός προσδίδει μηχανικές και μεταβολικές λειτουργίες σε αυτόν και είναι σχεδιασμένος έτσι ώστε να εκτελεί τέσσερις βασικές λειτουργίες :

- i. Παρέχει μηχανική στήριξη.
- ii. Προστατεύει ζωτικά όργανα όπως αυτά της κρανιακής και θωρακικής κοιλότητας.

- iii. Χρησιμεύει ως αποθήκη ασβεστίου, φωσφόρου και άλλων ιόντων, τα οποία είναι δυνατόν να απελευθερώνονται με ελεγχόμενο τρόπο, ώστε να διατηρείται σταθερή η συγκέντρωση τους στο σώμα.
- iv. Τα οστά διαμορφώνουν ένα σύστημα μοχλών το οποίο πολλαπλασιάζει τις δυνάμεις που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της μυϊκής συστολής και τις μετατρέπει σε σωματικές κινήσεις (Junqueira 2015).

1.3 Φυσιολογία του οστίτη ιστού

Ο οστίτης ιστός αποτελείται από μεσοκυττάριο ασβεστοποιημένο υλικό, τη θεμέλια ουσία του οστίτη ιστού και από τρεις τύπους κυττάρων : τα οστεοκύτταρα, τα οποία βρίσκονται μέσα σε κοιλότητες της θεμέλιας ουσίας (βοθρία), τους οστεοβλάστες, που συνθέτουν τα οργανικά συστατικά της θεμέλιας ουσίας και τους οστεοκλάστες, που είναι πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα τα οποία συμμετέχουν στην απορρόφηση και την ανακατασκευή των οστών. Όλα τα οστά επενδύονται τόσο στην εσωτερική όσο και στην εξωτερική τους επιφάνεια από στιβάδες συνδετικού ιστού που περιέχουν οστεοπρογονικά κύτταρα, το ενδόστεο, που επενδύει την εσωτερική επιφάνεια γύρω από την κοιλότητα του μυελού και το περίοστεο που επενδύει την εξωτερική επιφάνεια (Junqueira 2015).

Κύτταρα	Εξωκυττάρια ουσία
➤ Στηρικτικά κύτταρα Οστεοπρογονικά Οστεοβλάστες Οστεοκύτταρα ➤ Κύτταρα αποδόμησης του οστού Οστεοκλάστες	➤ Οργανική εξωκυττάρια ουσία Οστεοειδές (κολλαγόνο τύπου Ι , γλυκοπρωτεΐνες, πρωτεογλυκάνες) ➤ Ανόργανη εξωκυττάρια ουσία Κατά βάση άλατα υδροξυαπατίτη

1.3.1 Οστεοπρογονικά κύτταρα

Τα οστεοπρογονικά κύτταρα κατάγονται από πρώιμα εμβρυϊκά μεσεγχυματικά κύτταρα που διατηρούν την ικανότητα τους να υφίστανται μιτώσεις. Συναντώνται στην κυτταροβριθή έσω στιβάδα του περιόστεου, στο ενδόστεο και τέλος επενδύουν αβέρσιους σωλήνες. Τα εν λόγω κύτταρα, προερχόμενα από το μεσέγχυμα του πρώιμου εμβρύου, είναι ικανά να προβούν σε μιτωτική διαίρεση και να διαφοροποιηθούν σε οστεοβλάστες. Τα οστεοπρογονικά κύτταρα είναι ατρακτοειδή με ωοειδή ελαφροχρωματικό πυρήνα και είναι περισσότερο ενεργά σε περιόδους έντονης αύξησης του οστού (Junqueira2015).

1.3.2 Οστεοβλάστες

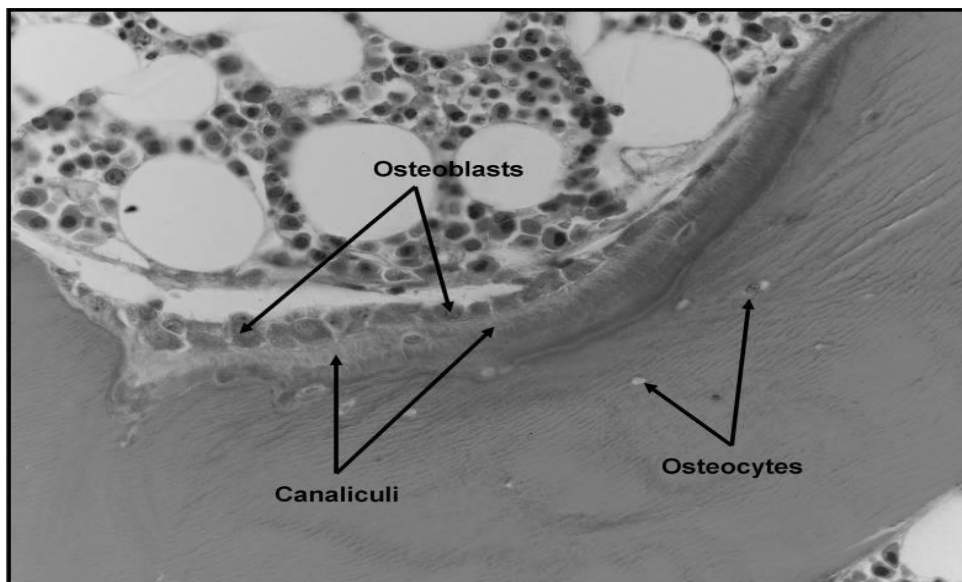
Οι οστεοβλάστες είναι κύτταρα τα οποία προέρχονται από τα οστεοπρογονικά κύτταρα και η κύρια λειτουργία τους είναι να συνθέτουν και να εκκρίνουν τα οργανικά συστατικά της θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού στα οποία συμπεριλαμβάνονται το κολλαγόνο τύπου Ι, πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες όπως η οστεονεκτίνη. Εκτός αυτού, οι οστεοβλάστες διαθέτουν υποδοχείς για την παραθορμόνη, ορμόνη που εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Επίσης, οι οστεοβλάστες παράγουν ένα πλήθος ουσιών όπως είναι :

- 1) Οπαράγοντας RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-Bligand)
- 2) Η οστεοκαλσίνη (για την εφalaάτωση των οστών)
- 3) Η οστεοποντίνη (απαραίτητη για τον σχηματισμό σφαγιστικής ζώνης μεταξύ οστεοκλαστών και του υποστεοκλαστικού διαμερίσματος)
- 4) Η οστεονεκτίνη (σχετίζεται με την εφalaάτωση των οστών)
- 5) Η οστική σιαλοπρωτεΐνη (σχετίζεται με την επιμετάλλωση των οστών)
- 6) Ο παράγοντας που διεγείρει τις αποικίες των μακροφάγων (M-SCF)

Οι οστεοβλάστες εντοπίζονται στις επιφάνειες του οστίτη ιστού και διατάσσονται με τέτοιο τρόπο ώστε να θυμίζει μονόστιβο επιθήλιο. Όταν όμως ασχολούνται ενεργώς με την σύνθεση της θεμέλιας ουσίας αποκτούν ένα κυβοειδές προς κυλινδρικό σχήμα. Μερικοί οστεοβλάστες περιβάλλονται βαθμιαία από νεοσχηματιζόμενη θεμέλια ουσία και μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα. Κατά τη διάρκεια αυτής της διεργασίας διαμορφώνεται ένας χώρος που λέγεται κοιλότητα (βοθρίο). Οι κοιλότητες αυτές καταλαμβάνονται από τα

οστεοκύτταρα και τις αποφυάδες τους, μαζί με ένα μικρό ποσό εξωκυττάριας, μη ασβεστοποιημένης θεμέλιας ουσίας.

Κατά τη διάρκεια σύνθεσης της θεμέλιας ουσίας, οι οστεοβλάστες εκκρίνουν τα συστατικά της από την κυτταρική επιφάνεια, που είναι σε επαφή με την παλαιότερη θεμέλια ουσία, δημιουργώντας ένα νέο στρώμα μη ασβεστοποιημένης θεμέλιας ουσίας που ονομάζεται οστεοειδές, μεταξύ της στιβάδας των οστεοβλαστών και του προσχηματισμένου οστού. Αυτή η διαδικασία που ονομάζεται αποθετική οστική αύξηση, συμπληρώνεται με την επακόλουθη εναπόθεση αλάτων ασβεστίου μέσα στην νεοσχηματιζόμενη θεμέλια ουσία (Junqueira 2015) (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Οι οστεοβλάστες δημιουργούν το οστεοειδές και ακολουθεί η επιμετάλλωσή του για τον σχηματισμό της ασβεστοποιημένης πλέον θεμέλιας ουσίας (Clarke 2008).

Προέχουσα σημασία μεταξύ των μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών που εκκρίνονται από τους οστεοβλάστες έχει ένα μικρό πολυπεπτίδιο, η οστεοκαλσίνη, η οποία μαζί με άλλες γλυκοπρωτεΐνες συνδέονται με ιόντα Ca^{2+} αυξάνοντας έτσι την τοπική συγκέντρωση αυτών των ιόντων. Ταυτόχρονα, οι οστεοβλάστες εκκρίνουν μικρά κυστίδια θεμέλιας ουσίας τα οποία περιβάλλονται από μεμβράνη και περιέχουν αλκαλική φωσφατάση και άλλα ένζυμα. Τα ένζυμα αυτά υδρολύουν τα ιόντα PO_4^- από διάφορα μακρομόρια αυξάνοντας την συγκέντρωσή τους. Σε υψηλές συγκεντρώσεις αυτών των ιόντων, τα κυστίδια λειτουργούν

ως εστίες για τη δημιουργία κρυστάλλων υδροξυαπατίτη $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, το πρώτο βήμα για την ασβεστοποίηση. Οι κρύσταλλοι αυτοί αυξάνονται ταχέως με εναπόθεση περισσότερων αλάτων και παράγεται μία συρρέουσα μάζα ασβεστοποιημένου υλικού που εγκλείει ίνες κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνες (Junqueira 2015).

1.3.3 Οστεοκύτταρα

Τα οστεοκύτταρα είναι ώριμα οστικά κύτταρα, προερχόμενα από οστεοβλάστες, τα οποία εγκαθίστανται σε οστικές κοιλότητες μέσα στην ασβεστοποιημένη θεμέλια ουσία του οστίτη ιστού. Αποτελούν το 90-95% των οστικών κυττάρων και υπάρχουν ούτε λίγο ούτε πολύ 20.000-30.000 οστεοκύτταρα ανά mm^3 οστίτη ιστού. Από την οστική κοιλότητα εκπορεύονται ακτινωτά προς όλες τις κατευθύνσεις στενοί, όμοιοι με σήραγγες χώροι, που καλούνται μικροσωληνίσκοι, οι οποίοι περιέχουν κυτταροπλασματικές αποφυάδες των οστεοκυττάρων. Οι εν λόγω αποφυάδες έρχονται σε επαφή με παρόμοιες αποφυάδες γειτονικών οστεοκυττάρων σχηματίζοντας χασματικές συνδέσεις μέσω των οποίων μπορούν να διακινηθούν ιόντα και άλλες μικρομοριακές ουσίες. Επίσης, οι μικροσωληνίσκοι περιέχουν εξωκυττάριο υγρό, το οποίο μεταφέρει θρεπτικές ουσίες στα οστεοκύτταρα.

Παρόλο που τα οστεοκύτταρα παρουσιάζουν την εικόνα ανενεργών κυττάρων, εκκρίνουν ουσίες απαραίτητες για την διατήρηση του οστίτη ιστού. Τα εν λόγω κύτταρα ασκούν ρόλο στην μηχανοεπαγωγή. Με άλλα λόγια αποτελούν τον μηχανικό αισθητήρα του οστού, καθώς αντιλαμβάνονται τις μηχανικές φορτίσεις που ασκούνται συνεχώς σε όλα τα σημεία του σκελετού και αντιδρούν εκκρίνοντας ουσίες. Μερικές από τις ουσίες που εκκρίνουν είναι η οστεοκαλσίνη, ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας καθώς και κυκλική μονοφωσφορικήαδενοσίνη (cAMP). Η απελευθέρωση αυτών των ουσιών προάγει την οστική παραγωγή (Junqueira 2015).

Επίσης, κάποιες από τις βασικές ουσίες που εκκρίνουν τα οστεοκύτταρα είναι η προσταγλανδίνη (PGE_2) και η σκληροστίνη. Συγκεκριμένα, η προσταγλανδίνη (PGE_2) ασκεί αναβολική δράση επάγοντας την οστική παραγωγή και αυτό επιτυγχάνεται με την ενεργοποίηση του συστήματος Wnt/ β -catenin. Αντιθέτως, η σκληροστίνη αναστέλλει τη

λειτουργία του συστήματος αυτού αναστέλλοντας ταυτόχρονα και την οστική παραγωγή (Robinson JA et al. 2006).

1.3.4 Οστεοκλάστες

Οι οστεοκλάστες είναι ευμεγέθη πολυπύρρηνα κύτταρα διαμέτρου 150mm που συμβάλλουν στην απορρόφηση του οστίτη ιστού. Οι οστεοκλάστες διαθέτουν από κοινού πρόδρομο κύτταρο στο μυελό των οστών, το προγονικό κύτταρο κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CFU, granulocyte-macrophageprogenitorcell). Η ανάπτυξη των οστεοκλαστών απαιτεί δύο πολυπεπτίδια που παράγονται από οστεοβλάστες : 1) τον παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων (macrophagecolonystimulatingfactor M-CSF) και 2) τον συνδέτη του υποδοχέα ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα Κβ (RANKL).

Οι οστεοκλάστες εντοπίζονται σε αβαθή κοιλώματα, τις κοιλότητες του Howship, οι οποίες αποτελούν περιοχές απορρόφησης του οστίτη ιστού. Κάθε οστεοκλάστης μπορεί να διαιρεθεί σε τέσσερις μορφολογικώς αναγνωρίσιμες ζώνες:

- ❖ Τη βασική ζώνη, που φιλοξενεί την πλειονότητα των οργανιδίων συμπεριλαμβανομένων των πολλαπλών πυρήνων και των συνδεδεμένων με αυτούς συσκευών του Golgi.
- ❖ Την πτυχωτή παρυφή, που αποτελεί το τμήμα του κυττάρου που ασχολείται άμεσα με την απορρόφηση του οστίτη ιστού. Οι δακτυλοειδείς προεκβολές της είναι δυναμικές μεταβάλλοντας το σχήμα τους συνεχώς καθώς προβάλλουν μέσα στον χώρο όπου επιτελείται η επαναρρόφηση, γνωστό ως υποοστεοκλαστικό διαμέρισμα.
- ❖ Την διαυγή ζώνη, την περιοχή του κυττάρου που περιβάλλει άμεσα την περιφέρεια της πτυχωτής παρυφής η οποία στερείται οργανιδίων αλλά είναι πλούσια σε νημάτια ακτίνης που βοηθούν στην προσκόλληση του κυττάρου στη θεμέλια ουσία του οστού. Η διαυγής ζώνη απομονώνει το υποοστεοκλαστικό διαμέρισμα από την πέριξ περιοχή, εγκαθιστώντας ένα μικροπεριβάλλον μέσα στο οποίο εντοπίζεται η απορρόφηση του οστίτη ιστού.
- ❖ Τη ζώνη των κυστιδίων, που αποτελείται από πολυάριθμα εξωκυτταρικά και ενδοκυτταρικά κυστίδια, τα οποία μεταφέρουν λυσοσωματικά ένζυμα και μεταλλοπρωτεΐνάσες στο υποοστεοκλαστικό διαμέρισμα, καθώς και ταπροϊόντα

αποδομήσεως του οστού μέσα στο κύτταρο. Η ζώνη αυτή βρίσκεται μεταξύ της βασικής ζώνης και της πτυχωτής παρυφής.

Η απορρόφηση του οστίτη ιστού από τους οστεοκλάστες έχει ως εξής :

Οι οστεοκλάστες διαθέτουν το ένζυμο καρβοανυδράση το οποίο καταλύει την παρακάτω αντίδραση:



Αυτό οδηγεί στην παραγωγή H^+ τα οποία μέσω αντλιών πρωτονίων που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη της πτυχωτής παρυφής μεταφέρονται στο υποστεοκλαστικό διαμέρισμα μειώνοντας το pH του μικροπεριβάλλοντος. Τα ανόργανα στοιχεία της θεμέλιας ουσίας διαλύονται καθώς το περιβάλλον καθίσταται όξινο. Στη συνέχεια, τα απελευθερωμένα ανόργανα στοιχεία εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα των οστεοκλαστών και έπειτα μεταφέρονται σε παρακείμενα τριχοειδή. Επίσης από τους οστεοκλάστες εκκρίνονται λυσοσωματικές υδρολάσες και μεταλλοπρωτεϊνάσες καθώς επίσης κολλαγενάση και ζελατινάση μέσα στο υποστεοκλαστικό διαμέρισμα για να αποικοδομήσουν τα οργανικά συστατικά της αφαλατωμένης θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού. Τα προϊόντα της αποδομήσεως ενδοκυτταρώνονται από τους οστεοκλάστες κατατέμνονται περαιτέρω σε αμινοξέα, μονοσακχαρίτες και δισακχαρίτες και στη συνέχεια μεταφέρονται σε παρακείμενα τριχοειδή (Junqueira 2015).

1.3.5 Θεμέλια ουσία

Η θεμέλια ουσία του οστίτη ιστού περιλαμβάνει τόσο ανόργανα όσο και οργανικά συστατικά. Τα ανόργανα στοιχεία του οστίτη ιστού τα οποία αποτελούν το 65% του ξηρού βάρους του, είναι κατά κύριο λόγο το ασβέστιο και ο φώσφορος. Άλλα στοιχεία που συναντώνται είναι τα διττανθρακικά και κιτρικά άλατα, το μαγνήσιο, το κάλιο και το νάτριο. Το ασβέστιο και ο φώσφορος εντοπίζονται συνήθως με τη μορφή κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Οι κρύσταλλοι αυτοί βρίσκονται κανονικά διατεταγμένοι κατά μήκος των ινών κολλαγόνου τύπου Ι. Το οργανικό στοιχείο της θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού, το οποίο αποτελεί το 35% του ξηρού βάρους του εν λόγω ιστού, περιλαμβάνει ίνες που σχεδόν αποκλειστικά είναι ίνες κολλαγόνου τύπου Ι. Το κολλαγόνο αποτελεί το 80-90% του

οργανικού στοιχείου του οστού. Το υπόλοιπο τμήμα αποτελείται από πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες (Junqueira 2015).

1.4 Περίοστεο και Ενδόστεο

Οι εξωτερικές και οι εσωτερικές επιφάνειες των οστών καλύπτονται από στιβάδες κυττάρων που παράγουν οστό και συνδετικό ιστό και ονομάζονται περίοστεο και ενδόστεο αντίστοιχα. Το περίοστεο αποτελείται από μία εξωτερική στιβάδα ινών κολλαγόνου και ινοβλαστών. Δεσμίδες ινών κολλαγόνου του περίοστεου, ονομαζόμενες ίνες του Sharpey, διαπερνούν τη θεμέλια ουσία του οστού και προσδένουν το περίοστεο με το οστό. Η εσωτερική κυτταροβριθέστερη στιβάδα του περίοστεου αποτελείται από τα οστεοπρογονικά κύτταρα. Το ενδόστεο επενδύει όλες τις εσωτερικές κοιλότητες μέσα στα οστά και αποτελείται από μία μόνο στιβάδα πεπλατυσμένων οστεοπρογονικών κυττάρων και ένα πολύ μικρό ποσό συνδετικού ιστού. Επομένως, το ενδόστεο είναι σημαντικά λεπτότερο από το περίοστεο. Οι κυριότερες λειτουργίες του ενδόστεου και του περίοστεου είναι η θρέψη του οστίτη ιστού και η εξασφάλιση συνεχούς παροχής νέων οστεοβλαστών για την επιδιόρθωση ή αύξηση του οστού (Junqueira 2015).

1.5 Τύποι οστών

Η μακροσκοπική παρατήρηση του οστού σε εγκάρσια διατομή δείχνει ότι τα περισσότερα οστά διακρίνονται σε δύο ζώνες που έχουν την ίδια ιστολογική δομή :

- Την εξωτερική συμπαγή ή φλοιώδη ζώνη
- Την εσωτερική δοκιδώδη ή σπογγώδη ζώνη

Το φλοιώδες οστό σχηματίζει ένα άκαμπτο εξωτερικό περίβλημα το οποίο ανθίσταται στις δυνάμεις παραμόρφωσης ενώ η εσωτερική δοκιδώδης ζώνη που αποτελείται από περιοχές με πολυάριθμες επικοινωνούσες κοιλότητες, ισχυροποιεί το οστό καθώς λειτουργεί σαν ένα πολύπλοκο σύστημα εσωτερικών στηριγμάτων. Οι χώροι ανάμεσα στις οστικές δοκίδες της σπογγώδους ζώνης καταλαμβάνεται από μυελό των οστών.

Στα μακρά οστά τα σφαιροειδώς διογκωμένα άκρα, αποκαλούμενα επιφύσεις, αποτελούνται από σπογγώδες οστό που καλύπτεται από μία λεπτή στιβάδα συμπαγούς

οστού. Το ενδιαμέσο κυλινδρικό μέρος, η διάφυση, αποτελείται σχεδόν εξ' ολοκλήρου από συμπαγές οστό εκτός από μία μικρή ποσότητα σπογγώδους οστού στην εσωτερική της επιφάνεια γύρω από την κοιλότητα του μυελού των οστών. Από την άλλη, τα βραχέα οστά έχουν ένα κεντρικό τμήμα από σπογγώδες οστό το οποίο περιβάλλεται πλήρως από συμπαγές οστό. Τα συμπαγή οστά που σχηματίζουν το κρανίο έχουν δύο στιβάδες συμπαγούς οστού που ονομάζονται πλάκες και διαχωρίζονται από μία στιβάδα σπογγώδους οστού που ονομάζεται διπλοή.

Η μικροσκοπική εξέταση του οστού δείχνει ότι διακρίνεται σε δύο τύπους :

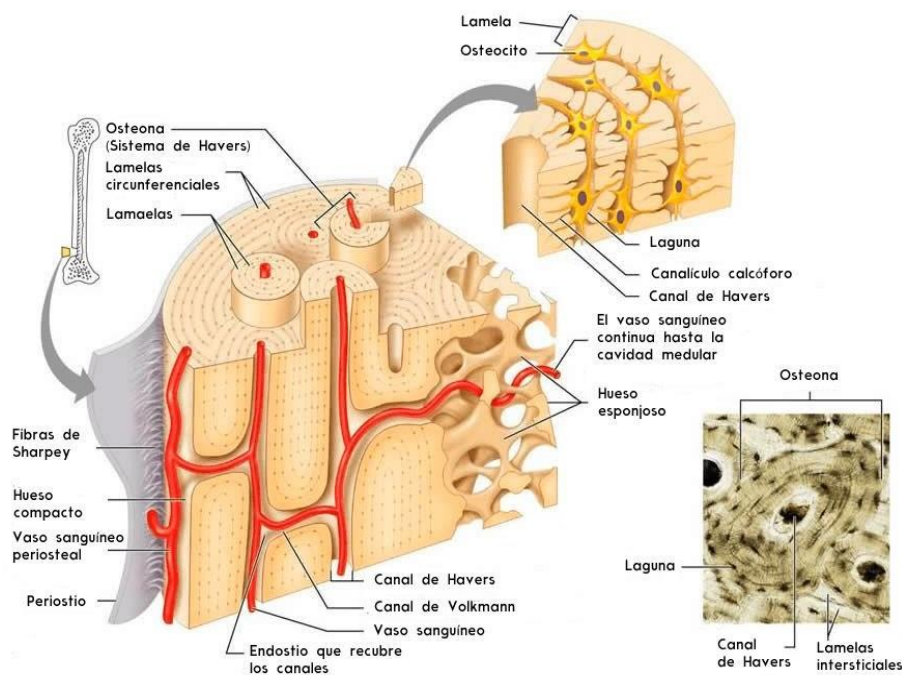
- Το πρωτογενές ανώριμο ή δικτυωτόοστό
- Το δευτερογενές ώριμο ή πεταλιώδεςοστό

Το πρωτογενές οστό είναι ο πρώτος οστίτης ιστός, που εμφανίζεται κατά την ανάπτυξη του εμβρύου, κατά την αποκατάσταση καταγμάτων και σε άλλες επιδιορθωτικές διεργασίες. Ο πρωτογενής οστίτης ιστός είναι προσωρινός και στους ενήλικες αντικαθίσταται από τον δευτερογενή οστίτη ιστό. Η διαφορά τους έγκειται στην διάταξη των ινών κολλαγόνου όπου στον πρωτογενή οστίτη ιστό η διάταξη αυτή είναι ελεύθερη σε αντίθεση με την οργανωμένη πεταλιώδη διάταξη του κολλαγόνου στο δευτερογενές οστό (Junqueira2015).

1.6 Βασική δομή του συμπαγούς οστού : ΟΟστεώνας

Ο οστεώνας ή σύστημα του Havers ή Αβέρσειο σύστημα είναι η δομική μονάδα του συμπαγούς οστού. Κάθε οστεώνας είναι ένας επιμήκης κύλινδρος παράλληλος με τον επιμήκη άξονα της διάφυσης. Ο κύλινδρος αυτός αποτελείται από έναν κεντρικό σωλήνα που περιέχει αγγεία, νεύρα και χαλαρό συνδετικό ιστό, ο οποίος περιβάλλεται από 4-20 συγκεντρικά πετάλια. Κάθε πετάλιο αποτελείται από πολλαπλές παράλληλες σειρές ινών κολλαγόνου, ωστόσο σε παρακείμενα πετάλια οι ίνες κολλαγόνου προσανατολίζονται σε διαφορετικές κατευθύνσεις και αυτό παρέχει στο οστό μεγάλη ισχύ παρά το ελαφρό βάρος του. Επίσης, μεταξύ των πεταλίων και πολλές φορές μέσα σε αυτά εντοπίζονται βοθρία που περιέχουν οστεοκύτταρα (εικόνα 2).

Στο συμπαγές οστό εκτός από τους οστεώνες εντοπίζονται τα εξωτερικά περιφερικά πετάλια, τα εσωτερικά περιφερικά πετάλια και τα ενδιάμεσα πετάλια. Τα εσωτερικά περιφερικά πετάλια εντοπίζονται γύρω από την κοιλότητα του μυελού των οστών ενώ τα εξωτερικά περιφερικά πετάλια εντοπίζονται αμέσως κάτω από το περίοστεο. Τέλος, υπάρχουν πολυάριθμα ενδιάμεσα πετάλια που είναι πετάλια που έχουν παραμείνει από συστήματα του Havers που έχουν καταστραφεί κατά την ανάπτυξη και ανακατασκευή του οστού. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι οι οστεώνες επικοινωνούν με την κοιλότητα του μυελού των οστών, το περίοστεο και μεταξύ τους μέσω εγκάρσιων ή λοξών σωλήνων, των σωλήνων του Volkman (Junqueira 2015).



Εικόνα 2. Οστεώνας (Junqueira 2015)

1.7 Οστεογένεση

Η διάπλαση του οστού ή οστεογένεση συμβαίνει με μία από τις δύο διαδικασίες :

- Ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση, στην οποία οι οστεοβλάστες διαφοροποιούνται κατευθείαν από το μεσέγχυμα και αρχίζουν την έκκριση του οστεοειδούς.

- Ενδοχόνδρια οστεοποίηση, στην οποία ένα προϋπάρχον στρώμα του υαλοειδούς χόνδρου διαβρώνεται και καταλαμβάνεται από οστεοβλάστες, οι οποίοι αρχίζουν κατόπιν την παραγωγή οστεοειδούς.

Η ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση ονομάζεται έτσι επειδή λαμβάνει χώρα μέσα σε συμπυκνώσεις 'μεμβράνες' του εμβρυικού μεσεγχύματος. Στη στιβάδα συμπύκνωσης του μεσεγχύματος το σημείο έναρξης της οστεοποίησης καλείται πρωτογενές κέντρο οστεοποίησης. Στις περιοχές αυτές τα μεσεγχυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε οστεοπρογονικά κύτταρα τα οποία πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν ατελείς στιβάδες οστεοβλαστών οι οποίοι διατάσσονται γύρω από ένα δίκτυο αναπτυσσόμενων τριχοειδών. Από τις επιφάνειες που βρίσκονται μακριά από τα αιμοφόρα αγγεία, οι οστεοβλάστες εκκρίνουν στοιχεία του οστεοειδούς τα οποία στη συνέχεια επασβεστώνονται και σχηματίζουν τις δοκίδες του δικτυωτού οστού. Διαφοροποιημένοι οστεοβλάστες εγκλείονται εντός των βοθρίων της θεμέλιας ουσίας και παραμένουν σε επικοινωνία διαμέσου των κυτταροπλασματικών τους αποφυάδων, οι οποίες βρίσκονται μέσα σε σωληνάρια της θεμέλιας ουσίας. Συνεχιζόμενη έκκριση της θεμέλιας ουσίας, επιμετάλλωση και αύξηση των δοκίδων οδηγεί αργά στη συνένωση των παρακείμενων κέντρων οστεοποίησης και σταδιακά στη δημιουργία στιβάδων συμπαγούς οστού, οι οποίες γενικά περικλείουν μία περιοχή πεταλιώδους οστού με μυελό και μεγάλα αιμοφόρα αγγεία.

Όπως και στην ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση στην ενδοχόνδρια οστεογένεση, εναρκτήριο γεγονός της είναι ο πολλαπλασιασμός και η συγκέντρωση μεσεγχυματικών κυττάρων, με τη διαφορά ότι τα κύτταρα αυτά εξελίσσονται σε χονδροβλάστες και συνθέτουν ένα χόνδρινο μοντέλο από το οποίο θα προκύψει το οστό. Η διαδικασία χωρίζεται σε δύο φάσεις. Η πρώτη φάση έχει τα χαρακτηριστικά της ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση των μακρών οστών, με ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση σχηματίζεται οστίτης ιστός στην περιοχή της διάφυσης, μέσα στο περιχόνδριο, το οποίο πλέον καλείται περιόστεο. Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται ένα οστικό περιλαίμιο στο εσωτερικό του οποίου ξεκινά διαδικασία εκφυλισμού του χόνδρινου ιστού. Τα χονδροκύτταρα υπερτρέφονται και συνθέτουν αλκαλική φωσφατάση, επάγοντας την ασβεστοποίηση της θεμέλιας ουσίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της

διάχυσης θρεπτικών ουσιών και τελικά το θάνατο των χονδροκυττάρων. Τα κενά που δημιουργούνται από το θάνατο των χονδροκυττάρων συνενώνονται δημιουργώντας μια συνεχώς αυξανόμενη κοιλότητα. Στη δεύτερη φάση, κύτταρα από το περίοστεο, κατευθύνονται προς το εσωτερικό ακολουθώντας την πορεία των αγγείων, που εντωμεταξύ έχουν διεισδύσει αγγειώνοντας την κοιλότητα. Από τα κύτταρα αυτά προκύπτουν οστεοπρογονικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους, παρουσία υπολειμμάτων ασβεστοποίησης, μετατρέπονται σε οστεοβλάστες και αρχίζουν τη σύνθεση του οστίτη ιστού. Τα διαφράγματα από ασβεστοποιημένο χονδρίτη ιστό χρησιμεύουν ως στηρίγματα για την έναρξη της οστέωσης. Τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών, τα οποία κυκλοφορούν στο αίμα, μέσω των προαναφερθέντων αγγείων φτάνουν στο εσωτερικό του οστού (Junqueira 2015).

1.8 Οστική αναδόμηση

Η οστική αναδόμηση εξελίσσεται σε 5 φάσεις: ηρεμίας, ενεργοποίησης, αποικοδόμησης ή οστεόλυσης, αναστροφής και οστεοπαραγωγής. Ενώ η σειρά των φάσεων δεν αλλάζει, η ταχύτητα αλληλοδιαδοχής, η χρονική διάρκεια και η ένταση κάθε μίας αλλάζει και προσδιορίζει το ρυθμό οστικής αναδόμησης.

Η οστική αναδόμηση δεν αφορά όλον τον σκελετό, αλλά κάθε φορά επιλέγονται μικρά τμήματα του. Η φάση της ενεργοποίησης αφορά την εκκίνηση της οστικής αναδόμησης. Η έναρξη αυτής της διαδικασίας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Ο συνηθέστερος είναι η υπασβεσταιμία που έχει σαν αποτέλεσμα την έκλυση της ΡΤΗ, η οποία με τη σειρά της προκαλεί την ενεργοποίηση των οστεοβλαστών. Ένας άλλος παράγοντας είναι οι τοπικά παραγόμενες ουσίες από τοπικές φλεγμονές ή μικροφθορές, όπως είναι οι προσταγλανδίνες της σειράς Ε, οι ιντερλευκίνες και άλλες κυτοκίνες, όπως αυτές της υπερικογενείας TNF που εκλύουν τα οστεοκύτταρα ύστερα από μηχανική φόρτιση.

Οι παράγοντες αυτοί επιδρούν στους οστεοβλάστες, οι οποίοι ενεργοποιούνται και εκκρίνουν στο μικροπεριβάλλον τους διάφορες ουσίες όπως : τον παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων (M-CSF), την ιντερλευκίνη-11 (IL-11), την ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και τον παράγοντα RANKL. Όλες αυτές οι ουσίες έχουν σκοπό την προσέλκυση των

μονοπύρηνων μακροφάγων στην περιοχή, τον πολλαπλασιασμό τους και την σύντηξη τους σε ένα μεγάλο πολυπύρηνο κύτταρο που αποτελεί τον ώριμο οστεοκλάστη. Αυτός στην συνέχεια, θα προσκολληθεί με την πτυχωτή του μεμβράνη στη θεμέλια ουσία και θα ξεκινήσει τη φάση της οστεόλυσης, η οποία έχει ως στόχο την απορρόφηση του οστού. Η φάση της αναστροφής, καλύπτει το χρονικό διάστημα μεταξύ του τέλους της οστεόλυσης και της έναρξης της οστεοπαραγωγής. Σε αυτήν την φάση εξαφανίζονται οι οστεοκλάστες και εμφανίζονται οι οστεοβλάστες. Τέλος, στη φάση της οστεοπαραγωγής, οι οστεοβλάστες ξεκινούν να σχηματίζουν οστό. Στον σχηματισμό της οστικής μάζας βοηθούν διάφορες κυτταροκίνες όπως, ο Ινσουλινομιμητικός Αυξητικός Παράγοντας 1 και 2 (InsulinGrowthFactor 1 and 2) και οι Μορφογενετικές Πρωτεΐνες των Οστών (BoneMorphogeneticProteins (BMPs)) (Venken, Callewaert, and Boonen2008).

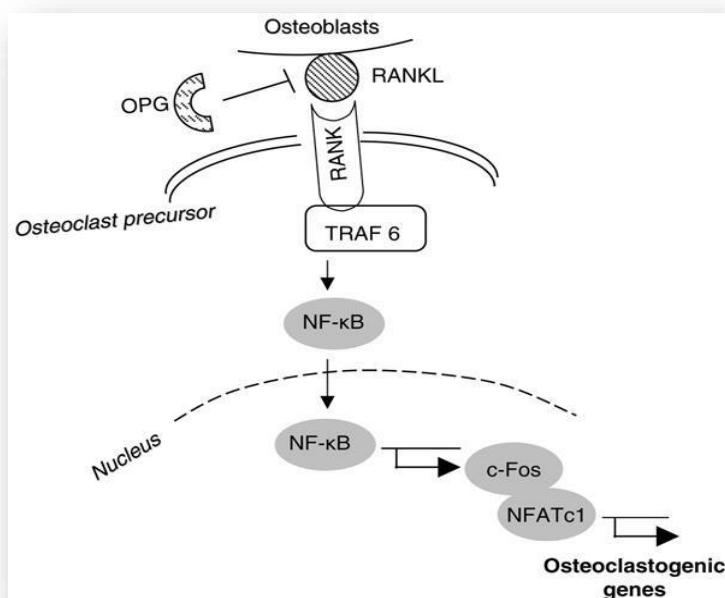
1.9 ΆξοναςRANK/RANKL/OPG

Η οστική ανακατασκευή είναι μια συνεχής διαδικασία ανανέωσης των μικρομονάδων των οστών με διαδοχική ενεργοποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών, κυττάρων υπεύθυνων για την οστική απορρόφηση και παραγωγή αντίστοιχα. Φυσιολογικά και οι δύο διεργασίες βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία μεταξύ τους, εξασφαλίζοντας την ακεραιότητα των οστών. Η διατάραξη αυτής της ισορροπίας αποτελεί την κύρια αιτία πρόκλησης σκελετικών νοσημάτων, όπως η οστεοπόρωση.

Οι οστεοβλάστες φαίνεται να συμβάλλουν στην ωρίμανση των οστεοκλαστών, όπως παρατήρησαν το 1999 μέσω της έκκρισης του RANKL (receptoractivator of NF-κBligand), μιας κυτταροκίνης της υπερ-οικογένειας TNF. Το πρόσδεμα συνδέεται με τον RANK υποδοχέα (receptoractivator of NF-κB) που βρίσκεται στην επιφάνεια των οστεοκλαστών, έπειτα από κυτταρική επαφή. Η σύνδεση RANK-RANKL οδηγεί σε ένα σηματοδοτικό καταρράκτη όπου ενεργοποιούνται οι παράγοντες NF-κB και JNK. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας NF-κB εισέρχεται στον πυρήνα, προσδένεται σε ειδικές νουκλεοτιδικές αλληλουχίες και επάγει τη μεταγραφή γονιδίων που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιβίωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι αναγκαία η παρουσία του παράγοντα M-CSF (MacrophageColonyStimulatingFactor) προκειμένου οι πρώτοι οστεοκλάστες να πάρουν την ώριμη μορφή τους, η οποία τους επιτρέπει να προχωρήσουν

στην έκκριση οστεολυτικών ενζύμων και τελικά στην αποδόμηση του οστού. Ο παράγοντας αυτός εκκρίνεται επίσης από τους οστεοβλάστες.

Στο σηματοδοτικό μονοπάτι RANK-RANKL συμμετέχει και ο παράγοντας OPG (Osteoprotegerin) ή OCIF (Osteoclastogenesis Inhibitory Factor), ο οποίος εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες. Η πρωτεΐνη OPG δρα ανασταλτικά στην ενεργοποίηση του υποδοχέα RANK καθώς αλληλεπιδρά άμεσα με τον συνδέτη RANKL, χωρίς όμως να έχει την ικανότητα να επάγει την ενεργοποίηση του NF-κB και γι' αυτό χαρακτηρίζεται ως ψεύδο-υποδοχέας (B. F. Boyce and Xing 2008)(εικόνα 3).



Εικόνα 3. Το σηματοδοτικό μονοπάτι RANKL-RANK επάγει την οστεοκλαστογένεση. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο παράγοντας RANKL που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες συνδέεται με τον υποδοχέα RANK στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών, που είναι συνδεδεμένος με την πρωτεΐνη TRAF. Η πρωτεΐνη αυτή ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB που εισέρχεται στον πυρήνα και οδηγεί στην έκφραση των γονιδίων απαραίτητων για την οστεοκλαστογένεση. Η OPG αναστέλλει την διαδικασία αυτή καθώς δεσμεύει τον παράγοντα RANKL (B. Boyce and Xing 2007)

1.10 Οστική ανάπτυξη

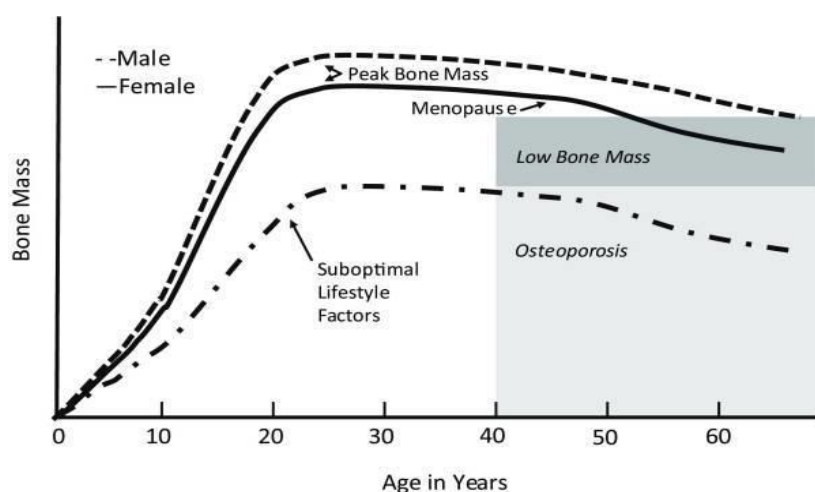
Η ανάπτυξη του σκελετού ξεκινά κατά την εμβρυϊκή ηλικία και ολοκληρώνεται κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής με την σύντηξη της επίφυσης. Ορισμένα χαρακτηριστικά του

σκελετού όπως είναι η οστική πυκνότητα της φλοιώδους ζώνης και η αντοχή συνεχίζουν να αυξάνονται και κατά τη διάρκεια της τρίτης δεκαετίας της ζωής.

Κατά την παιδική ηλικία, ο ρυθμός ανάπτυξης των οστών είναι σχετικά αργός. Αντιθέτως, με την έναρξη της εφηβείας ο ρυθμός ανάπτυξης φτάνει στο μέγιστο επίπεδο λίγο μετά το μέγιστο ρυθμό αύξησης του ύψους. Το μέγιστο στο ρυθμό της οστικής επιμετάλλωσης παρατηρείται σε ηλικία $12,5 \pm 0,9$ έτη στα κορίτσια και σε ηλικία $14,1 \pm 0,95$ στα αγόρια, Ευρωπαϊκής καταγωγής. Τέσσερα χρόνια μετά το μέγιστο ρυθμό ανάπτυξης έχει επιτευχθεί το 90-95% της μέγιστης οστικής μάζας. Ως μέγιστη οστική μάζα ονομάζεται η ποσότητα του οστού που έχει επιτευχθεί μέχρι τον τερματισμό της διαμήκουσ ανάπτυξης.

Αξίζει να τονιστεί, ότι η οστική ανάπτυξη διαφέρει στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια με τα πρώτα να εμφανίζουν μεγαλύτερη οστική μάζα διότι : 1) τα αγόρια διανύουν 2 χρόνια περισσότερα προηβικής ανάπτυξης λόγω της μεταγενέστερης έναρξης της ενήβωσης και 2) το εφηβικό τους "άλμα ανάπτυξης" διαρκεί τέσσερα χρόνια σε αντίθεση των τριών χρόνων που παρατηρείται στα κορίτσια.

Η οστική μάζα διατηρείται σταθερή για κάποιο χρονικό διάστημα και με την πάροδο της ηλικίας αρχίζει και μειώνεται. Η απώλεια οστού στις γυναίκες επιταχύνεται μετά την εμμηνόπαυση και συγκεκριμένα ο ρυθμός απώλειας οστικής μάζας τα πρώτα οχτώ χρόνια μετά την εμμηνόπαυση είναι 3-5% τον χρόνο (Weaver et al. 2016a) (εικόνα 4).



Εικόνα 4. Οι μεταβολές στην οστική μάζα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. (Weaver et al. 2016b)

Η μέγιστη οστική μάζα καθορίζεται κατά κύριο λόγο από γενετικούς παράγοντες. Ωστόσο, ο τρόπος ζωής έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την οστική μάζα κατά 20-40%. Παράγοντες που έχουν μελετηθεί και έχουν αναγνωρισθεί ότι εμπλέκονται με την οστική μάζα είναι η βιταμίνη D, το ασβέστιο, η σωματική δραστηριότητα, το σωματικό βάρος κ.α. Επομένως, είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε τους παράγοντες που ασκούν θετικά οφέλη στην σκελετική υγεία ώστε να αναπτυχθούν κατευθυντήριες οδηγίες με σκοπό την απόκτηση δυνατών και υγιών οστών (Weaver et al. 2016a).

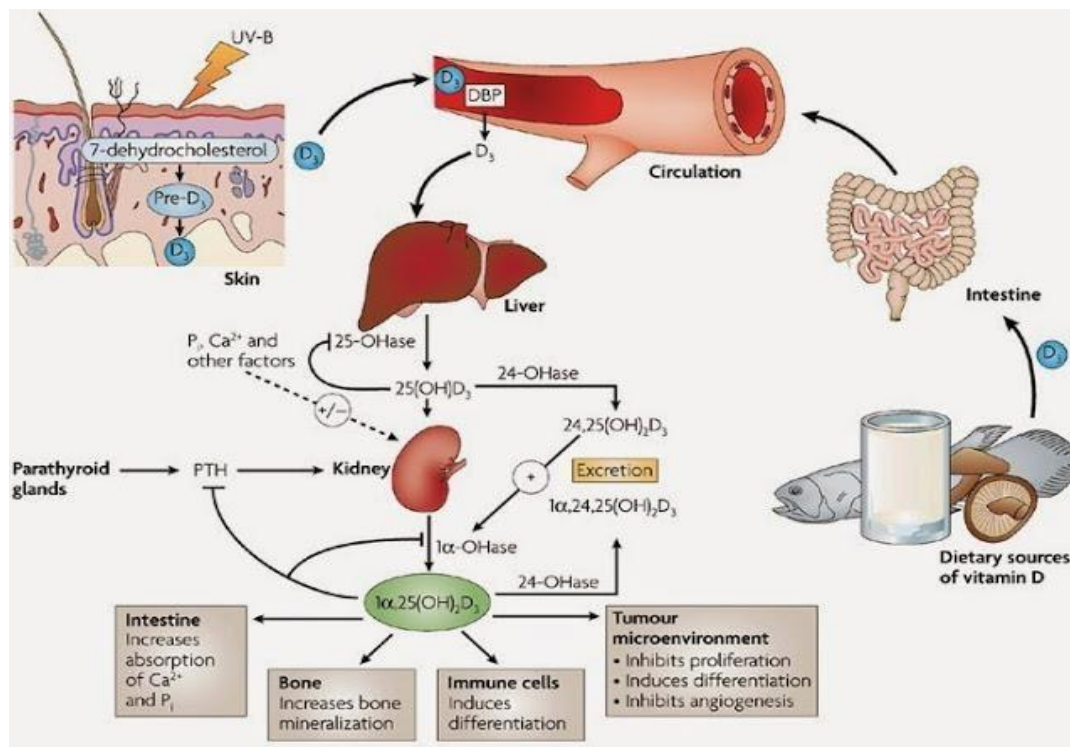
1.11 Παράγοντες που επηρεάζουν τον οστίτηστό

1.11.1 Βιταμίνη D και οστίτηςιστός

Η βιταμίνη D έχει ως πρωταρχικό ρόλο να διατηρεί φυσιολογικά τα επίπεδα του ασβεστίου και του φωσφόρου στον οργανισμό, επιτρέποντας την επιμετάλλωση των οστών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης της εντερικής απορρόφησης αυτών των στοιχείων.

Ειδικότερα, η βιταμίνη D είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη που συντίθεται στο δέρμα μέσω της επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας είτε προσλαμβάνεται μέσω της τροφής. Τροφές πλούσιες σε βιταμίνη D είναι τα λιπαρά ψάρια (σολομός, σαρδέλες, ρέγγες), ο κρόκος του αυγού, το συκώτι καθώς και τα εμπλουτισμένα με βιταμίνη D δημητριακά και γαλακτοκομικά προϊόντα. Στο ήπαρ η βιταμίνη D υδροξυλιώνεται προς 25-(OH)D₃ ενώ η ενεργή μορφή της παράγεται με υδροξυλίωση αυτής στη θέση 1 στους νεφρούς με τελικό αποτέλεσμα τη σύνθεση της 1,25-(OH)₂D₃. Στη συνέχεια, η ενεργή μορφή της βιταμίνης D εισέρχεται στα κύτταρα-στόχους όπου προσδένεται στους πυρηνικούς υποδοχείς (VDR) προκαλώντας την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες όπως είναι η οστεοκαλσίνη και η καλβιδίνη (πρωτεΐνη MB 28000, παράγεται στα εντεροκύτταρα και συνδέεται με το ασβέστιο προάγοντας την απορρόφηση του). Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι η παραγωγή της 1,25-(OH)₂D₃ διεγείρεται από την παραθορμόνη (PTH) και καταστέλλεται από τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου (εικόνα 5). Συγκεκριμένα, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D διεγείρουν την έκκριση της παραθορμόνης, η οποία με την σειρά της οδηγεί σε αύξηση της οστικής απορρόφησης και ταυτόχρονα αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης του

ασβεστίου με διατήρηση όμως των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό σε φυσιολογικά επίπεδα. Αντιθέτως, τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D φαίνεται ότι αυξάνουν τους δείκτες οστικής απορρόφησης όπως είναι η αλκαλική φωσφατάση με αποτέλεσμα την αναστολή της επιμετάλλωσης των οστών (I. R. Reid 2017).



Εικόνα 5. Οι οδοί σηματοδότησης της βιταμίνης D (CristianeRozicki 2010).

Ερχόμαστε επομένως στο ερώτημα : ‘WhatisVit D deficiency?’ . Έρευνες που σχεδιάστηκαν για να αναδείξουν τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και δυσμενών κλινικών εκβάσεων έδειξαν ότι :

1. Σε ηλικιωμένους επίπεδα $25-(OH)D_3 < 15 \text{ nmol/L}$ έδειξαν ότι σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με χαμηλότερα επίπεδα $1,25-(OH)_2D_3$, μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου καθώς και αυξημένη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό.
2. Τα επίπεδα της παραθορμόνης και της $25-(OH)D_3$ ήταν αντιστρόφως ανάλογα σε ένα ευρύ φάσμα τιμών αλλά παρατηρούνταν μία μεγάλη αύξηση της παραθορμόνης όταν $25-(OH)D_3 < 50 \text{ nmol/L}$.

3. Η αύξηση των επιπέδων των δεικτών οστικής απορρόφησης παρατηρούνταν όταν $25\text{-(OH)D}_3 < 30\text{nmol/L}$, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει ένα παράθυρο μεταξύ 30nmol/L και 50nmol/L εντός του οποίου η παραθορμόνη αντισταθμίζει τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D χωρίς αύξηση της οστικής απορρόφησης (I. R. Reid 2017).

Η έλλειψη της βιταμίνης D οδηγεί σε ανάπτυξη ραχίτιδας κατά την παιδική ηλικία. Η ραχίτιδα μπορεί να εμφανιστεί πρόωρα σε ηλικία μόλις δύο μηνών, όταν οι πτυχές του κρανίου παραμένουν ανοιχτές και το τοίχωμα του είναι λεπτό. Επίσης, μπορεί να καθυστερήσει την ανάπτυξη των πρώτων δοντιών και να επηρεαστεί η όρθια στάση. Οι ραχίτιδες προκαλούν διεύρυνση στα άκρα των μακρών οστών, με αποτέλεσμα να σχηματίζεται μία χαρακτηριστική κύρτωση στα πόδια όταν το παιδί αρχίσει να περπατά. Στους ενήλικες η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε οστεομαλάκυνση. Η ασθένεια αυτή είναι κατά κύριο λόγο ίδια με την ραχίτιδα, αλλά τα συμπτώματά της είναι λίγο διαφορετικά, καθώς τα οστά δεν αναπτύσσονται πλέον. Στην οστεομαλάκυνση εμφανίζεται λέπτυνση και εξασθένηση των οστών, ενώ μπορούν να εμφανιστούν και αυτόματα κατάγματα.

Την τελευταία δεκαετία έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες σχετικά με το ρόλο της βιταμίνης D στην οστική πυκνότητα. Υπάρχει μια επιδημιολογική έρευνα που δείχνει ότι τα υψηλότερα επίπεδα 25-(OH)D_3 έχουν συσχετιστεί με αυξημένη οστική πυκνότητα τόσο σε νεαρούς όσο και σε ηλικιωμένους πληθυσμούς, με αυτήν τη σχέση να διατηρείται μέχρι τη συγκέντρωση της 25-(OH)D_3 στον ορό να είναι 75nmol/L . Ωστόσο, πρόσφατη μετανάλυση, έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D δεν έχει κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στους σπονδύλους της οσφυϊκής μοίρας και στο οστό του πήχη ενώ εμφανίζεται μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D και της οστικής πυκνότητας του μηριαίου οστού. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επίδραση αυτή φαίνεται να είναι ισχυρότερη στους συμμετέχοντες που είχαν χαμηλότερες τιμές 25-(OH)D_3 πριν την παρέμβαση ($< 50\text{nmol/L}$) και σε αυτούς που δόθηκαν μικρότερες δόσεις ($< 800\text{IU/day}$). Στις περισσότερες έρευνες που έχουν αναδειχθεί στατιστικά σημαντικά οφέλη της συμπληρωματικής χορήγησης της βιταμίνης D στην οστική πυκνότητα, όπως συμβαίνει στην Charuytrial, οι συγκεντρώσεις της 25-(OH)D_3 ήταν πολύ

χαμηλές και σε πολλές από αυτές τις μελέτες παρουσιαζόταν και χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (I. Reid, Bolland, and Grey 2014).

Πέρα από τις μεταβολές στην οστική πυκνότητα, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D έχει προταθεί για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης των πτώσεων και των καταγμάτων. Συγκεκριμένα, προτείνονται δόσεις 800-1000IU/day σε ηλικιωμένους για τη μείωση του κινδύνου κατάγματος. Ωστόσο, στη μελέτη DIPART και στην ανασκόπηση Cochrane φάνηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση δεν μπορεί να ανατρέψει τα κατάγματα (Alarcónetal. 2010). Επιπλέον, σε πρόσφατες μεγάλες μελέτες παρέμβασης όπου χορηγήθηκε βιταμίνη D ως συμπλήρωμα δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση στην οστική πυκνότητα ή στον κίνδυνο κατάγματος (I. Reid, Bolland, and Grey2014).

1.11.2 Ασβέστιο και οστίτησις

Το ασβέστιο είναι από τα πιο σημαντικά ιχνοστοιχεία για το ανθρώπινο σώμα. Έχοντας ως καθοριστικό ρόλο τη συμβολή του στη δομή των οστών και των δοντιών ρυθμίζει πολλές λειτουργίες στον οργανισμό μας όπως :

- τη μεταφορά των νευρικών μηνυμάτων
- τη λειτουργία της καρδιάς,
- τη σύσπαση και χαλάρωση των μυών
- τη πήξη του αίματος και
- τη λειτουργία διαφόρων ενζύμων του μεταβολισμού

Το μεταλλοειδές μέρος των οστών αποτελείται κυρίως από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, οι οποίοι περιέχουν μεγάλα ποσά ασβεστίου και φωσφορικού άλατος. Ο ρόλος των κρυστάλλων αυτών είναι να ενισχύουν τα οστά έτσι ώστε να αντέχουν το βάρος του σώματος και τις πιέσεις που ασκούνται πάνω τους καθημερινά και να αποικοδομούνται,

απελευθερώνοντας το ασβέστιο που περιέχουν, όταν υπάρχει ανάγκη ασβεστίου για τη φυσιολογική λειτουργία των διαφόρων οργάνων του σώματος.

Οι καλύτερες πηγές ασβεστίου είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα τυριά και ιδιαίτερα τα κίτρινα, τα ψάρια όπως οι σαρδέλες και ο σολομός, οι ξηροί καρποί, τα ξερά φασόλια καθώς και τα λαχανικά όπως το μπρόκολο.

Το ισοζύγιο του ασβεστίου στον οργανισμό ρυθμίζεται από 3 ορμόνες. Αυτές είναι η βιταμίνη D (1,25 βιταμίνη D3), η παραθορμόνη και η καλσιτονίνη. Αυτές είναι υπεύθυνες για την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο, την εναπόθεση του ασβεστίου στα οστά και την αποβολή του από το ούρα. Όταν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα μειώνονται, η βιταμίνη D αυξάνει την απορρόφησή του από το έντερο και μαζί με την παραθορμόνη κινητοποιεί ασβέστιο από τα οστά και τους νεφρούς αποκαθιστώντας τη συγκέντρωσή του στο αίμα. Αντίθετα, όταν η συγκέντρωση ασβεστίου στο αίμα αυξάνει, παράγεται καλσιτονίνη και εναποθέτει ασβέστιο στα οστά αποκαθιστώντας και πάλι τα επίπεδά του στο αίμα.

Η διατήρηση επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου είναι αναγκαία καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ιδίως όμως κατά την παιδική-εφηβική ηλικία, όπου είναι η κρίσιμη περίοδος εναπόθεσης του ασβεστίου στα οστά, και στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η πρόσληψη ασβεστίου αποτελεί έναν πολύ σημαντικό παράγοντα για τον καθορισμό της οστικής πυκνότητας και οστικής μάζας στα παιδιά. Κλινική δοκιμή που έγινε σε νορμοβαρείς και υπέρβαρους εφήβους έδειξε ότι η αύξηση των γαλακτοκομικών προϊόντων από τις δύο στις τρεις μερίδες, δηλαδή αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου κατά 500mg/day, δεν επηρέασε στατιστικά σημαντικά την οστική πυκνότητα και την σύσταση του σώματος. Επίσης, η ίδια έρευνα έδειξε ότι οι έφηβοι που δεν κατανάλωναν γαλακτοκομικά έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος των οστών σε σχέση με αυτούς που κατανάλωναν (Closa-Monasteroloetal.2018).

Όσον αφορά στους ενήλικες, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν μία επαρκή ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου για την πρόληψη της οστεοπόρωσης. Μεταanalύσεις έχουν δείξει ότι

η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου οδηγεί σε μικρή μόνο αύξηση της οστικής πυκνότητας ενώ δεν συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα κατάγματος. Αντιθέτως, άλλες μελέτες έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση της συχνότητας των καταγμάτων μόνο όταν συνδυάζεται με τη βιταμίνη D, ακόμη και τότε όμως η μείωση της συχνότητας των καταγμάτων είναι περιορισμένη με αποτέλεσμα να μην δικαιολογεί την παρέμβαση σε επίπεδο πληθυσμού. Επίσης, η πρόσληψη ασβεστίου πάνω από τις συνιστώμενες τιμές αναφοράς μπορεί να έχει και αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία (καρδιαγγειακά, νεφρολιθίαση κ.α).

1.11.3 Παραθορμόνη και οστίτηςιστός

Η παραθορμόνη (PTH) είναι μία πεπτιδική ορμόνη, αποτελούμενη από 84 αμινοξέα, η οποία παράγεται στα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων. Είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου μέσω της άμεσης επίδρασης της στα οστά και στους νεφρούς αλλά και μέσω της έμμεσης επίδρασης της στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ειδικότερα, η δράση της τείνει να αυξήσει το ασβέστιο του πλάσματος. Οι δράσεις της περιλαμβάνουν (εικόνα 7):

- 1) Διεγείρει την σύνθεση της δραστικής μορφής της βιταμίνης D μέσω της ενεργοποίησης του ενζύμου 1α-υδροξυλάση, που καταλύει τη μετατροπή της 25-(OH)D₃ στην ενεργό μορφή της δηλαδή στην 1,25-(OH)₂D₃. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου.
- 2) Οι υψηλές συγκεντρώσεις αυτής της ορμόνης διεγείρουν την οστική απορρόφηση με τελικό αποτέλεσμα την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου στο αίμα.
- 3) Διεγείρει την αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης του ασβεστίου ενώ μειώνει την νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου (Yuen2016).

Η σύνθεση και έκκριση της παραθορμόνης ελέγχεται από τον υποδοχέα ανίχνευσης ιόντων ασβεστίου (CaSR), ο οποίος ανιχνεύεται στη μεμβράνη των παραθυρεοειδών κυττάρων. Συγκεκριμένα, το σήμα για την παραγωγή και έκκριση της PTH είναι η μειωμένη

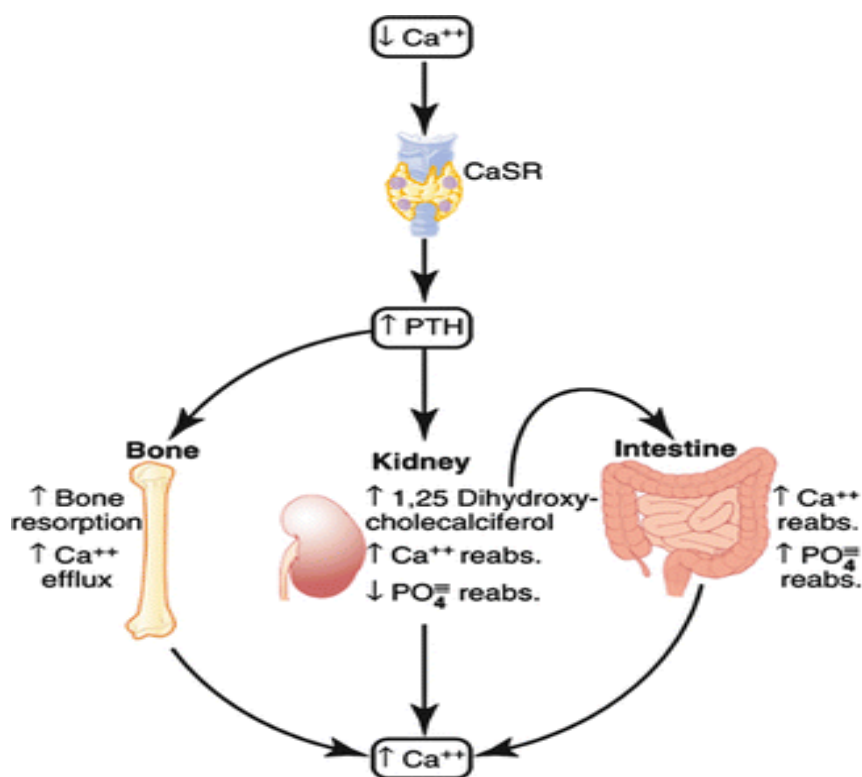
εξωκυττάρια συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου, αντιθέτως η εξωκυττάρια αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης και έκκρισης της ορμόνης. Επίσης, η έκκριση της μπορεί να διεγερθεί λόγω αύξησης των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό.

Στα οστά, η PTH εμφανίζει τόσο αναβολικές όσο και καταβολικές επιδράσεις. Το τελικό αποτέλεσμα της βιολογικής δράσης της εξαρτάται τόσο από τη δόση όσο και από την περιοδικότητα της έκκρισής της. Ειδικότερα, τα συνεχή υψηλά επίπεδα της παραθορμόνης οδηγούν σε απώλεια οστικής μάζας, όπως συμβαίνει στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Από την άλλη, η αύξηση των επιπέδων της ορμόνης διακεκομμένα και για λίγο χρονικό διάστημα κάθε φορά έχει αναβολική δράση. Ο υποδοχέας της παραθορμόνης (PTH1R) εντοπίζεται σε οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα, οστεοκλάστες καθώς και σε κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Η καταβολική της δράση οφείλεται στον κρίσιμο ρόλο που παίζει στο σύστημα RANKL-RANK-OPG, αφού επάγει την έκφραση του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-Κβ (RANKL) και της οστεοπροτεγερίνης (OPG), ρυθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο την οστεοκλαστογένεση. Τα υψηλά επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνουν την έκφραση του RANKL και μειώνουν την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης στους οστεοβλάστες, οδηγώντας σε αυξημένο λόγο RANKL/OPG, συνεπώς και αυξημένη οστική απορρόφηση. Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι η παραθορμόνη επάγει την έκφραση του RANKL και στα οστεοκύτταρα ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την οστεοκλαστογένεση. Συν τοις άλλοις, η καταβολική της δράση οφείλεται στο γεγονός ότι επάγει την έκφραση της χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 των μονοκυττάρων/μακροφάγων (MCP-1) από τους οστεοβλάστες, που ενισχύει την απορρόφηση των οστών λόγω της διαφοροποίησης των πρόδρομων οστεοκλαστών σε οστεοκλάστες. Αντιθέτως, η αναβολική δράση της παραθορμόνης στον οστίτη ιστό οφείλεται στο γεγονός ότι ενισχύει την οστεοβλαστογένεση ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει την απόπτωσή τους. Ο κύριος μηχανισμός, με τον οποίο η παραθορμόνη διεγείρει την οστεοβλαστογένεση είναι η επαγωγή της διαφοροποίησης των πρόδρομων οστεοβλαστών σε οστεοβλάστες. Επίσης, η παραθορμόνη μειώνει την έκφραση της σκληροστίνης στα οστεοκύτταρα. Η σκληροστίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στα οστεοκύτταρα

και δρα ως αναστολέας του σχηματισμού οστού. Αυτό συμβαίνει επειδή αναστέλλει την σηματοδότηση Wnt/ β -κατενίνης, η οποία ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και επιβίωση των οστεοβλαστών (Oettl et al. 2017).

Το Wnt αποτελεί ένα πολύπλοκο δίκτυο πρωτεϊνών που διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στη φυσιολογική κυτταρική αύξηση. Η ενεργοποίηση της οδού Wnt έχει ως τελικό αποτέλεσμα την έναρξη της μεταγραφικής δραστηριότητας στον πυρήνα του κυττάρου και την τελική έκφραση ρυθμιστικών γονιδίων. Βασικό ρόλο στη λειτουργία παίζει μια πρωτεΐνη, η β -κατενίνη, που αποτελεί τον τελικό ρυθμιστή της οδού. Η β -κατενίνη είναι αυτή που εισέρχεται στον πυρήνα των κυττάρων και δίνει το εναρκτήριο σήμα για τη μεταγραφική διαδικασία.

Επιπλέον, η παραθορμόνη φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα της DKK1, πρωτεΐνη που παράγεται στους οστεοβλάστες και όπως και η σκληροστίνη παρεμβαίνει στο μονοπάτι Wnt/ β -κατενίνης, αναστέλλοντας τον οστικό σχηματισμό (Oettl et al. 2017).



Εικόνα 7.Σύνοψη των δράσεων της παραθυρεοειδούς ορμόνης ως απάντηση στα μειωμένα επίπεδα του ασβεστίου στο πλάσμα.Chapter 79. 11ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier: 2011. Philadelphia 955–972

1.11.4 Καλσιτονίνη και οστίτηςιστός

Η καλσιτονίνη είναι μία πολυπεπτιδική ορμόνη, αποτελούμενη από 32 αμινοξέα, που παράγεται κυρίως από τα παραθυλακιώδη κύτταρα (C-κύτταρα) του θυρεοειδούς αδένος. Ανακαλύφθηκε στις αρχές της δεκαετίας του '60 από τον Corr και τους συνεργάτες του κατά τη διάρκεια ερευνών για τον εντοπισμό ορμονών που ρυθμίζουν τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό.

Η έκκριση της καλσιτονίνης καθορίζεται, όπως και στην περίπτωση της παραθορμόνης, από τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα. Σε αντίθεση με την παραθορμόνη βέβαια, η έκκρισή της διεγείρεται από την αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό.

Οι κύριες δράσεις της είναι οι εξής :

- ❖ Αναστέλλει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών
- ❖ Αυξάνει την οστεοβλαστική δραστηριότητα και
- ❖ Αυξάνει τη νεφρική απέκκριση ασβεστίου

Ειδικότερα, η καλσιτονίνη διευκολύνει την πρόσληψη και την εναπόθεση του ασβεστίου στα οστά προκαλώντας την μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο αίμα. Σε υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπερασβεσταιμία) εκκρίνεται καλσιτονίνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της απορρόφησης του ασβεστίου από τα οστά (από τους οστεοκλάστες και τα οστεοκύτταρα) και την αύξηση της απέκκρισης του ασβεστίου από τους νεφρούς. Οι δράσεις αυτές είναι ανταγωνιστικές προς την παραθορμόνη και οδηγούν σε μείωση των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα (Martin and Sims 2015).

1.11.5 Πρωτεΐνες και οστίτηςιστός

Η επαρκής ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης είναι απαραίτητη για την υγεία των οστών. Αυτό συμβαίνει επειδή οι πρωτεΐνες που λαμβάνονται μέσω της τροφής:

1. παρέχουν στον οργανισμό τα απαραίτητα αμινοξέα για την σύνθεση του κολλαγόνου, που αποτελεί το κύριο δομικό συστατικό του οστού
2. αυξάνουν την έκκριση του IGF- 1 (insulinlikegrowth factor-1) που διεγείρει το σχηματισμό του οστού
3. καταστέλλουν την απελευθέρωση της παραθορμόνης με αποτέλεσμα να μειώνεται η οστική απορρόφηση.

Η πρόσληψη πρωτεϊνών πάνω από τις συνιστώμενες ημερήσιες τιμές αναφοράς θεωρούνταν στο παρελθόν ότι επηρεάζει αρνητικά την υγεία των οστών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η πρωτεΐνη, ειδικά ζωικών πηγών, είναι το κύριο συστατικό που οδηγεί στην παραγωγή οξέων λόγω του μεταβολισμού των θειούχων αμινοξέων (κυστεΐνη, μεθειονίνη). Αυτή η αύξηση των οξέων στο αίμα οδηγεί σε πτώση του pH. Προκειμένου ο οργανισμός να αντισταθμίσει αυτή την πτώση αυξάνει την νεφρική απέκκριση Ca^{2+} και ταυτόχρονα αυξάνεται η οστεοκλαστική δραστηριότητα με αποτέλεσμα την λύση των κρυστάλλων του οστού και την απελευθέρωση ανθρακικού ασβεστίου στο αίμα με στόχο την εξουδετέρωση των οξέων. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια τα δεδομένα για την επίδραση της πρωτεΐνης στην υγεία των οστών έχουν αυξηθεί εκθετικά λόγω της διαδεδομένης υιοθέτησης διαιτητικών προτύπων πλούσιων σε πρωτεΐνες. Έχουν σχεδιαστεί πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης, προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της υψηλής πρόσληψης πρωτεΐνης στην σκελετική υγεία. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει μία θετική επίδραση, αν και μικρή, της αυξημένης πρόσληψης πρωτεΐνης τόσο με την οστική μάζα όσο και με τον κίνδυνο κατάγματος, η οποία πιθανώς οφείλεται τόσο στην άμεση επίδραση των πρωτεϊνών στις αναβολικές πρωτεΐνες όσο και στην έμμεση επίδρασή τους στη μυϊκή μάζα και λειτουργία.

Τελικά πιστεύεται ότι οι δίαιτες υψηλές σε πρωτεΐνη έχουν την ικανότητα να ασκούν προστατευτική δράση στα οστά. Βέβαια παραμένουν να απαντηθούν ερωτήματα που

σχετίζονται με τη βέλτιστη ποσότητα των πρωτεϊνών καθώς και τις βέλτιστες πηγές πρόσληψης αυτών (J. J. Cao 2017).

1.11.6 Ορμόνες του φύλου και οστίτησις

Οι ορμόνες που σχετίζονται με το φύλο παράγονται από τα επινεφρίδια και τα γεννητικά όργανα στους άντρες και στις γυναίκες. Η κύρια ορμόνη του φύλου στους άντρες είναι η τεστοστερόνη, η οποία εκκρίνεται από τους όρχεις και έχει ως κύριο ρόλο την εμφάνιση και τη διατήρηση των γεννητικών οργάνων καθώς και την ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου. Αντιθέτως, στις γυναίκες οι λειτουργίες αυτές ελέγχονται από δύο ορμόνες, την οιστραδιόλη και την προγεστερόνη, οι οποίες εκκρίνονται από τις ωοθήκες. Τα επινεφρίδια παράγουν και εκκρίνουν ανδρογόνα και οιστρογόνα υπό τον έλεγχο της φλοιοτρόπου ορμόνης, (ACTH), που εκκρίνεται από την υπόφυση.

Τα οιστρογόνα, εδώ και χρόνια, έχουν αναδειχθεί ως βασικός ρυθμιστής του οστικού μεταβολισμού τόσο σε γυναίκες όσο και σε άντρες. Τα οιστρογόνα επιδρούν και στους τρεις τύπους οστικών κυττάρων, οστεοκλάστες, οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα, ενώ φαίνεται ότι επηρεάζουν τη δράση των T-κυττάρων. Συγκεκριμένα, στους οστεοβλάστες μειώνουν την κυτταρική απόπτωση, το οξειδωτικό stress και την έκκριση του παράγοντα RANKL, με αποτέλεσμα να ενισχύεται ο οστικός σχηματισμός. Στα οστεοκύτταρα αναστέλλουν την κυτταρική απόπτωση μειώνοντας την αναδιαμόρφωση του οστού ενώ στους οστεοκλάστες αυξάνουν την κυτταρική απόπτωση και παρεμποδίζουν τη διαφοροποίηση και ενεργοποίησή τους μειώνοντας την οστική απορρόφηση.

Η απώλεια των οιστρογόνων που παρατηρείται κατά την εμμηνόπαυση σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την μείωση της οστικής πυκνότητας. Ειδικότερα, παρατηρείται απώλεια της τάξης του 9,1% στην κεφαλή του μηριαίου οστού και της τάξης του 10,1% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε διάστημα 10 ετών. Επίσης, οι συγκεντρώσεις των οιστρογόνων αξιολογούνται για την πρόβλεψη των καταγμάτων. Επίπεδα οιστραδιόλης <5pg/ml με αύξηση των καταγμάτων του ισχίου και των

σπονδυλικών καταγμάτων κατά 2,5 φορές σε ηλικιωμένες γυναίκες ανεξάρτητα από την ηλικία και το σωματικό βάρος (Cauley 2015).

Από την άλλη, ο ακριβής ρόλος της τεστοστερόνης στην ανάπτυξη και διατήρηση των οστών βρίσκεται υπό μελέτη. Υποδοχείς ανδρογόνων έχουν βρεθεί ότι εκφράζονται και στους τρεις τύπους οστικών κυττάρων, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και οστεοκύτταρα, καθώς και σε πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών, υποδηλώνοντας έναν άμεσο ρόλο των ανδρογόνων στη λειτουργία και στο μεταβολισμό των οστών. Συγκεκριμένα, η σηματοδότηση τεστοστερόνης μέσω του υποδοχέα ανδρογόνων στους οστεοβλάστες φαίνεται να οδηγεί στον σχηματισμό δοκιδώδους οστού, συμβάλλοντας έτσι στην αντοχή και στον κίνδυνο κατάγματος. Από την άλλη, η τεστοστερόνη φαίνεται να επιδρά στα οστεοκύτταρα οδηγώντας σε μειωμένη απώλεια οστού σχετιζόμενη με την ηλικία. Επιπλέον, εκτός από τις άμεσες επιδράσεις της, φαίνεται ότι επιδρά έμμεσα στα οστά μέσω της μετατροπής της σε οιστραδιόλη με τη δράση του ενζύμου αρωματάση. Έρευνες που έχουν διεξαχθεί με στόχο να αναδείξουν τη σχέση μεταξύ της τεστοστερόνης και της οστικής πυκνότητας, έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μία μεγάλη έρευνα παρατήρησης, “Osteoporoticfracture in menstudy (MrOS)”, που περιλάμβανε άντρες >65ετών από τη Σουηδία, τις ΗΠΑ και το Χονγκ Κονγκ με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 4,5 έτη, έδειξε ότι τα ελεύθερα επίπεδα τεστοστερόνης συσχετίστηκαν θετικά με την οστική πυκνότητα του ισχίου, του μηριαίου και του βραχίονα και επίσης τα χαμηλά επίπεδα συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Εντούτοις, αργότερα η ίδια μελέτη διαπίστωσε ότι μόνο τα επίπεδα οιστραδιόλης συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την οστική πυκνότητα. Όσον αφορά στην τεστοστερόνη, στη μελέτη αυτή συμπέραναν ότι δεν είναι σαφές εάν συσχετίζεται με την οστική πυκνότητα αλλά φαίνεται να συμβάλει στη μείωση του κινδύνου κατάγματος στους ηλικιωμένους. Αυτή η δράση μπορεί να εξηγείται από τον ρόλο της τεστοστερόνης στην μυϊκή δύναμη και στην σωματική απόδοση, καθώς η μειωμένη μυϊκή δύναμη οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο πτώσης (Golds, Houdek, and Arnason2017).

1.11.7 Σωματική δραστηριότητα και οστίτηςιστός

Η σωματική δραστηριότητα είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη των οστών καθώς και τη συντήρηση αυτών καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής λόγω των μηχανικών ερεθισμάτων που ασκούνται σε αυτά. Υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που δείχνουν ότι η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας οδηγεί σε ταχεία και ουσιαστική απώλεια οστικής μάζας λόγω της έλλειψης μηχανικών ερεθισμάτων.

Επίσης, η τακτική άσκηση έχει σχετιστεί θετικά τόσο με την οστική πυκνότητα (BMD) όσο και με την περιεκτικότητα των οστών σε μέταλλα (BMC). Στην παιδική και εφηβική ηλικία έρευνες έχουν δείξει ότι η άσκηση αυξάνει το πλάτος των οστών και την BMC. Σε αθλητές, η BMD και η BMC μπορεί να αυξηθεί έως και 20% στις περιοχές του σώματος που εφαρμόζονται μηχανικά φορτία. Γενικά, τα μηχανικά φορτία μεγάλου μεγέθους καθώς και τα φορτία που εφαρμόζονται σε μεγάλη συχνότητα φαίνεται ότι αυξάνουν την οστική μάζα περισσότερο σε σχέση με τις ασκήσεις χαμηλής έντασης. Δυστυχώς βέβαια οι ασκήσεις υψηλής έντασης μπορεί να είναι δύσκολες για τους ηλικιωμένους που διατρέχουν κίνδυνο κατάγματος. Σε αυτήν την περίπτωση το κλειδί μπορεί να βρίσκεται στην κατασκευή ενός επαρκούς αποθέματος οστικής μάζας στην νεαρή ηλικία. Πράγματι η οστική μάζα σε ηλικία 70 ετών εξαρτάται από τη μέγιστη οστική μάζα που έχει επιτευχθεί πριν την ηλικία των 30 ετών (Willemset al. 2017).

Οι πιο πρόσφατες συστάσεις προτείνουν :

- Κατά την παιδική και εφηβική ηλικία οι ασκήσεις αντιστάσεων είναι πιο αποτελεσματικές για την αύξηση της οστικής μάζας.
- Συστήνεται άσκηση με συχνότητα 3-4 φορές την εβδομάδα από 30 λεπτά /ημέρα.
- Για τους ηλικιωμένους που αδυνατούν να συμμετάσχουν σε δραστηριότητες υψηλής έντασης συστήνονται ασκήσεις αντιστάσεων χαμηλού φορτίου όπως είναι η γιόγκα ή το περπάτημα με στόχο τη διατήρηση της οστικής μάζας.

Συμπερασματικά, όλα τα στοιχεία συγκλίνουν στο ότι η σωματική άσκηση με εφαρμογή βάρους, ιδιαίτερα όταν ξεκινά κατά την παιδική και εφηβική ηλικία είναι θεμελιώδους

σημασίας για την επίτευξη της βέλτιστης οστικής μάζας μια πυκνότητας. Πιο συγκεκριμένα, σε αυτές τις ηλικίες συστήνεται έντονη άσκηση με εφαρμογή βάρους. Στην ενήλικη ζωή, η σωματική άσκηση εξακολουθεί να είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της οστικής μάζας και τη διατήρηση της ισχύος των οστών. Στη μετέπειτα ζωή, συστηματική άσκηση με εφαρμογή βάρους χαμηλής έντασης προτείνεται για τη μείωση του ρυθμού απώλειας των οστών.

1.11.8 Παχυσαρκία και οστίτης ιστός

Η παχυσαρκία φαίνεται να αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για οστεοπορωτικά κατάγματα. Πολλές έρευνες υποστηρίζουν αυτήν την άποψη καθώς οι παχύσαρκοι φαίνεται να έχουν: 1) υψηλότερες τιμές BMD (bonemineraldensity) 2) υψηλότερες τιμές vBMD (volumetric bonemineraldensity) 3) μεγαλύτερη αντοχή στα οστά 4) χαμηλότερες τιμές στους δείκτες οστικής απορρόφησης και 5) καλύτερη μικρο-δομή των οστών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μεγαλύτερες διαφορές στην οστική πυκνότητα μεταξύ παχύσαρκων και νορμοβαρών παρατηρούνται στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παχυσαρκία μπορεί να δρα προστατευτικά στην απώλεια οστού που σχετίζεται με την ηλικία (Evans et al. 2015).

Η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και οστικής πυκνότητας είναι περίπλοκη. Σε μελέτη που συμμετείχαν 3045 ενήλικες άντρες και γυναίκες βρέθηκαν ότι οι γυναίκες αλλά όχι οι άντρες με ανώμαλο πηλίκο FMI (fat mass index) / BMI, δηλαδή με υψηλότερο σωματικό λίπος για το δείκτη μάζας σώματος, είχαν χαμηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας. Αυτό δείχνει ότι η αύξηση της λιπώδους μάζας χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της άλιπης μάζας μπορεί να είναι επιβλαβής για την υγεία των οστών.

Παρόλο που το σωματικό βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος είναι γνωστό ότι σχετίζονται θετικά με την οστική πυκνότητα, υπάρχουν τα τελευταία χρόνια ενδείξεις ότι η παχυσαρκία μπορεί να μην δρα προστατευτικά κατά της οστεοπόρωσης, αντιθέτως μπορεί να είναι ακόμη και επιζήμια για την σκελετική υγεία. Σε μεγάλη πληθυσμιακή

μελέτη που συμμετείχαν 832.775 μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τις τιμές του δείκτη μάζας σώματος, το ποσοστό των καταγμάτων του ισχίου και της λεκάνης ήταν σημαντικά χαμηλότερο στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες ενώ το ποσοστό των καταγμάτων του βραχίονα ήταν υψηλότερο στις παχύσαρκες σε σχέση με τις νορμοβαρείς (Zhu et al. 2017).

1.12 Μεταβολικά νοσήματα των οστών

1.12.1 Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα αντιπροσωπεύουν ένα τεράστιο επιδημιολογικό πρόβλημα και για τα δύο φύλα. Οι γυναίκες της λευκής φυλής διατρέχουν δια βίου κίνδυνο 16% να υποστούν ένα τουλάχιστον επώδυνο σπονδυλικό κάταγμα, 15% κάταγμα του καρπού και 16% κάταγμα του ισχίου.

Τα κατάγματα του ισχίου αυξάνουν τη θνησιμότητα κατά 6-37% ανάλογα με την προηγούμενη κατάσταση υγείας των ασθενών ενώ το 20% των θανάτων παρατηρείται τον πρώτο μήνα μετά το κάταγμα. Τα σπονδυλικά κατάγματα συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της θνησιμότητας σύμφωνα με μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες όπως η SOF (Study of Fractures) και η EPOS (European Prospective Osteoporosis Study). Παρότι δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως κατά πόσον συμβάλει στην αύξηση της θνησιμότητας το ίδιο το κάταγμα και οι συνέπειες του κατάγματος ή τα ανεξάρτητα συνοδά προβλήματα υγείας. Αξίζει να υπογραμμιστεί βέβαια, ότι ο σχετικός κίνδυνος θανάτου σε γυναίκες με ένα τουλάχιστον σπονδυλικό κάταγμα είναι κατά 23-60% μεγαλύτερος σε σύγκριση με μάρτυρες της ίδιας ηλικίας (Κατευθυντήριες γραμμές Οστεοπόρωσης n.d.).

Η οστεοπόρωση ορίζεται ως η νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευθραυστότητα του σκελετού και συνοδεύεται από χαμηλή οστική πυκνότητα. Το 1994 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πρότεινε ορισμό της οστεοπόρωσης με βάση τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας στις περιοχές της σπονδυλικής στήλης, του ισχίου και πήχη σε

μονάδες τυπικών αποκλίσεων (Standard Deviations-SD) με την ονομασία T-Score. Το T-Score υπολογίζεται λαμβάνοντας τη διαφορά μεταξύ της μετρούμενης τιμής οστικής πυκνότητας ενός ασθενούς και της μέσης τιμής της οστικής πυκνότητας για έναν φυσιολογικό, υγιή ενήλικα άνδρα ή γυναίκα. Ειδικότερα η οστεοπόρωση ορίζεται κατάσταση εκείνη στην οποία παρατηρείται :

1 Χαμηλή οστική πυκνότητα (T-Score < -2,5SD)

ή

2 Ιστορικό κατάγματος -ευθραυστότητας

Εκτός δηλαδή από τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας σύμφωνα με τον ΠΟΥ η διάγνωση της οστεοπόρωσης μπορεί να γίνει με βάση ένα προηγούμενο "οστεοπορωτικό" κάταγμα. Ως "οστεοπορωτικό" κάταγμα ή κάταγμα ευθραυστότητας περιγράφεται το κάταγμα που οφείλεται στη δράση χαμηλής ενέργειας δηλαδή πέσει από πτώση από την όρθια θέση, την καθιστή ή ακόμα και αυτόματα. Επίσης ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει αναπτύξει ένα εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου κατάγματος και ονομάζεται FRAX. Το εργαλείο αυτό προσδιορίζει την 10ετή πιθανότητα οστεοπορωτικού κατάγματος ενσωματώνοντας τους κινδύνους που σχετίζονται τόσο με κλινικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η χρήση κορτικοστεροειδών, το οικογενειακό ιστορικό, προηγούμενο κάταγμα όσο και με την οστική πυκνότητα.

Η διάγνωση γίνεται με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Η τεχνική της οστικής πυκνομετρίας που έχει επικρατήσει είναι η DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry), η οποία χρησιμοποιεί ακτίνες X-διπλής ενέργειας. Βέβαια έχουν εισαχθεί και νέοι τρόποι μέτρησης της οστικής αντοχής όπως η ποσοτική υπολογιστική αξονική τομογραφία (quantitative computed tomography-QCT) και η ποσοτική υπερηχογραφία (quantitative ultrasonography-QUS) (Warriner and Saag 2013).

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της οστεοπόρωσης είναι :

- Φυλή, φύλο
- Ηλικία
- Οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης
- Ιστορικό κατάγματος
- Διατροφικές συνήθειες όπως είναι η χαμηλή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου
- Κάπνισμα
- Κατανάλωση αλκοόλ
- Χρόνιες παθήσεις (υπερπαραθυρεοειδισμός, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, διαβήτης τύπου II, υπογοναδισμός, σύνδρομο δυσαπορρόφησης κ.α)
- Χρόνια χρήση ορισμένων φαρμάκων όπως κορτικοστεροειδή, αντισπασμωδικά, αντιπηκτικά, χημειοθεραπευτικά φάρμακα κ.α (Akkawi and Zmerly 2018).

Πρωταρχικός στόχος της μη φαρμακευτικής προληπτικής και θεραπευτικής παρέμβασης είναι η πρόληψη των καταγμάτων με αλλαγή του τρόπου ζωής. Συνίσταται μεταβολή της διαίτας, λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D, άσκηση και αποφυγή των πτώσεων. Σύμφωνα με τη θέση του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνουν ασθενείς με τιμές T-Score κατά τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας $< -2.5SD$ και ασθενείς με οστεοπενία και σοβαρούς ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κατάγματος. Για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης συνίσταται η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται χωρίζονται σε αυτά που ελαττώνουν την οστική απορρόφηση, σε αυτά που αυξάνουν τον οστικό σχηματισμό και σε αυτά που δρουν με κάποιον άλλον μηχανισμό. Τα φάρμακα εκείνα που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση είναι οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων, η καλσιτονίνη, τα διφωσφονικά (αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, ιμπανδρονάτη, ζολενδρονικό οξύ) και τα αντισώματα έναντι του RANKL. Τα φάρμακα που αυξάνουν τον οστικό σχηματισμό είναι η τεριπαράτιδη και το ακέραιο μόριο της παραθορμόνης (Akkawi and Zmerly 2018).

1.12.2 Οστεομαλάκυνση και Ραχίτιδα

Η οστεομαλάκυνση είναι η κατάσταση που προκύπτει από την αδυναμία φυσιολογικής επιμετάλλωσης του νεοσχηματισθέντος οργανικού υποστρώματος (οστεοειδούς) στους ενήλικες ενώ ραχίτιδα ονομάζεται η κατάσταση που προκύπτει από την αδυναμία ωρίμανσης και επιμετάλλωσης των αναπτυσσόμενων οστών στα παιδιά καθιστώντας τα οστά μαλακά και εύθραυστα. Ουσιαστικά η ειδοποιός διαφορά είναι ότι η πρώτη απαντάται στους ενήλικες ενώ η δεύτερη στα παιδιά.

Τα συνήθη συμπτώματα που παρατηρούνται στη ραχίτιδα είναι καθυστερημένη οστική ανάπτυξη, οστικοί πόνοι, οστικές παραμορφώσεις όπως παραμόρφωση του κρανίου, πάχυνση των γονάτων και καρπών λόγω υπερτροφίας των επιφύσεων. Επίσης, οι κνήμες παρουσιάζουν χαρακτηριστικά κύρτωσης. Μετά την έναρξη της βάρδισης οι παραμορφώσεις των κάτω άκρων επιδεινώνονται και η καθυστέρηση της ανάπτυξης γίνεται πλέον εμφανής. Αντιθέτως, στην οστεομαλάκυνση τα συμπτώματα είναι πιο ήπια και περιλαμβάνουν οστικά άλγη, μυϊκή αδυναμία, ψευδοκατάγματα ή ζώνες του Looser. Πρόκειται για ζώνες απασβεστωμένου οστού, κάθετες προς τον φλοιό, που σχηματίζονται στις περιοχές μεγαλύτερης καταπόνησης των οστών όπως στον αυχένα, του μηριαίου αλλά επίσης στις πλευρές στις ωμοπλάτες και στα οστά της πυέλου.

Η ατελής απασβέστωση οφείλεται : 1) σε ανεπάρκεια της βιταμίνης D 2) στον διαταραγμένο μεταβολισμό της βιταμίνης D 3) σε υποφωσφαταιμία 4) σε υπασβεστιαϊμία 5) σε φάρμακα όπως αυτά που περιέχουν αλουμίνιο και ετιδρονάτη. Τα τελευταία χρόνια εξετάζεται και η δράση του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών-23 (FGF-23) στην παθοφυσιολογία της οστεομαλάκυνσης και της ραχίτιδας.

Όσον αφορά στα διαγνωστικά κριτήρια, δεν υπάρχουν τυποποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση της οστεομαλάκυνσης και της ραχίτιδας σε διεθνές επίπεδο. Η διάγνωσή τους εξαρτάται από το ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση, τις ακτινογραφίες, από τα κατάλληλα εργαστηριακά τεστ και την οστική βιοψία. Συγκεκριμένα, η ακτινολογική

εικόνα στην περίπτωση της ραχίτιδας είναι χαρακτηριστική και περιλαμβάνει οστικές παραμορφώσεις όπως είναι διαπλάτυνση των μεταφύσεων, παραμόρφωση των επιφύσεων, διόγκωση των πλευρικών χόνδρων, κύρτωση στις κνήμες. Επιπλέον οι βιοχημικές εξετάσεις εμφανίζουν υψηλές τιμές αλκαλικής φωσφατάσης και χαμηλές τιμές φωσφόρου ασβεστίου και βιταμίνης D. Από την άλλη, η διάγνωση της οστεομαλάκυνσης εξαρτάται κυρίως από τις βιοχημικές εξετάσεις στις οποίες εντοπίζονται, όπως στην περίπτωση της ραχίτιδας, υψηλές τιμές αλκαλικής φωσφατάσης ενώ χαμηλές είναι οι τιμές του ασβεστίου, του φωσφόρου και της βιταμίνης D (Fukumoto et al. 2015).

Η θεραπεία της οστεομαλάκυνσης και της ραχίτιδας εξαρτάται κατά βάση από τον εντοπισμό του αιτίου εμφάνισής τους. Αρχικά, οι βασικές στρατηγικές αντιμετώπισης περιλαμβάνουν την ενθάρρυνση του ατόμου για κατανάλωση επαρκών ποσοτήτων βιταμίνης D καθώς και την ενθάρρυνση του για επαρκή έκθεση στον ήλιο ώστε να ενισχύεται σύνθεση της βιταμίνης D. Η περίοδος ανάκαμψης των οστών ποικίλει και εξαρτάται από την έγκυρη διάγνωση. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί, ότι η οστεομαλάκυνση μπορεί να είναι πλήρως ιάσιμη σε αντίθεση με την ραχίτιδα στην οποία μπορεί να προκληθούν μόνιμες οστικές παραμορφώσεις (J 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο : Νεφροί

2.1 Νεφρικές λειτουργίες

Οι νεφροί είναι τα όργανα που είναι υπεύθυνα για την απομάκρυνση των σιτών από το αίμα, μέσω της διαδικασίας της διήθησης αυτού, με αποτέλεσμα την παραγωγή των ούρων. Οι νεφροί επιτελούν ποικίλες λειτουργίες. Πρώτα και κύρια, οι νεφροί παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του ισοζυγίου ύδατος και των ανόργανων ιόντων. Τη λειτουργία αυτή την πραγματοποιούν με την απέκκριση κάποιας ποσότητας ύδατος και ανόργανων ιόντων έτσι ώστε αυτές οι ουσίες να παραμένουν σε σχετικά σταθερή συγκέντρωση μέσα στο σώμα.

Κατά δεύτερο λόγο, οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την απομάκρυνση των μεταβολικών παραπροϊόντων από το αίμα καθώς και για την απομάκρυνση των ξένων χημικών ουσιών από το αίμα μέσω της απέκκρισής τους στα ούρα. Αν οι νεφροί δεν μπορούσαν να απομακρύνουν αυτές τις περιττές (τοξικές) ουσίες, θα συσσωρεύονταν στο αίμα και θα έβλαπταν τον οργανισμό. Ως μεταβολικά παραπροϊόντα χαρακτηρίζονται η ουρία, το ουρικό οξύ, η κρεατινίνη καθώς και παραπροϊόντα του μεταβολισμού της αιμοσφαιρίνης.

Μία τρίτη λειτουργία των νεφρών είναι η έκκριση ορμονών. Συγκεκριμένα, στους νεφρούς παράγεται η ερυθροποιητίνη, ορμόνη η οποία συμμετέχει ενεργά στην παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων από το μυελό των οστών. Επίσης, από τους νεφρούς εκκρίνεται η ρενίνη, που είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Τέλος, σε αυτό το σημείο παράγεται η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, η οποία είναι απαραίτητη για την απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο (Gwinnutt, Deanery, and Gwinnutt 2012).

2.2 Δομή των νεφρών

Οι νεφροί βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, ο ένας δεξιά και ο άλλος αριστερά από την σπονδυλική στήλη στο ύψος των τριών πρώτων οσφυϊκών σπονδύλων. Ο δεξιός νεφρός βρίσκεται λίγο πιο χαμηλά από τον αριστερό γιατί πιέζεται προς τα κάτω από το ήπαρ. Κάθε νεφρός έχει μέγεθος περίπου 12 εκατοστά και ζυγίζει 150 γραμμάρια.

Κάθε νεφρός περιέχει ένα εκατομμύριο όμοιες μονάδες που ονομάζονται νεφρώνες. Κάθε νεφρώνας αποτελείται από :

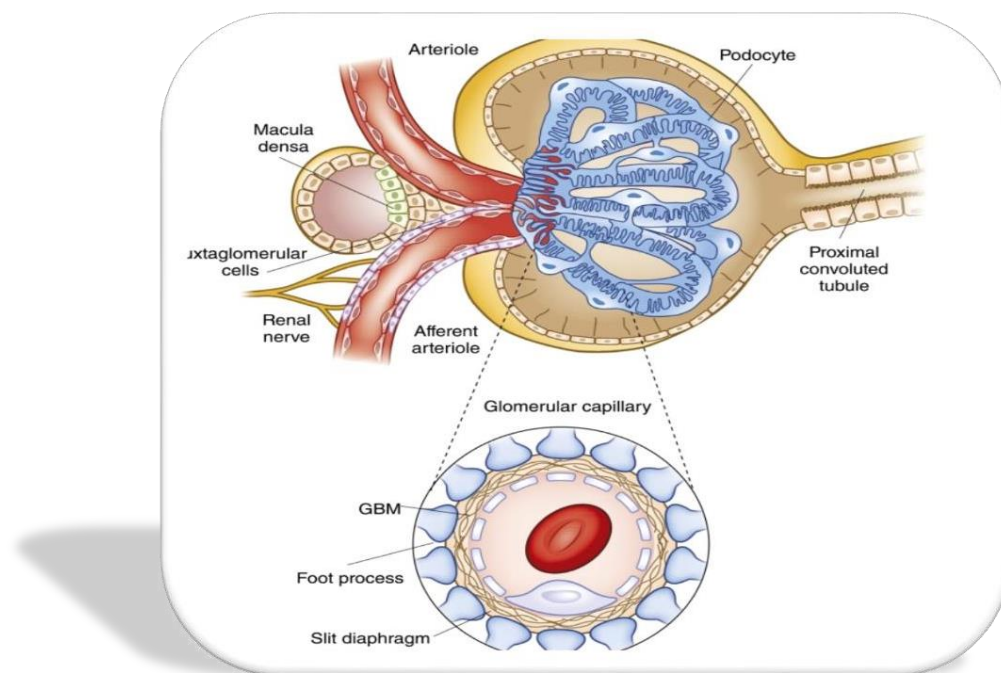
- 1 Ένα αρχικό διηθητικό οργανίδιο το οποίο ονομάζεται νεφρικό σωμάτιο ή σωμάτιο του Bowman ή σπείραμα (εικόνα 8) και
- 2 Ένα σωληνάριο, το οποίο αποτελεί φυσική προέκταση του νεφρικού σωληναρίου

Το νεφρικό σωμάτιο σχηματίζει από το αίμα ένα διήθημα το οποίο στη συνέχεια εισέρχεται στο νεφρικό σωληνάριο. Καθώς αυτό ρέει μέσα στο σωληνάριο διάφορες ουσίες προστίθενται ή αφαιρούνται. Τελικά, το υγρό που συλλέγεται από όλους τους νεφρώνες συλλέγεται και εξέρχεται ως ούρα.

Καθένα νεφρικό σωματίο περιέχει ένα θύσανο αλληλοσυνδεδεμένων τριχοειδών βρόγχων ο οποίος ονομάζεται νεφρικό σπείραμα ή σπειραματικά τριχοειδή. Κάθε σπείραμα τροφοδοτείται με αίμα από το προσαγωγό αρτηρίδιο. Το νεφρικό σπείραμα βρίσκεται μέσα σε μία κάψουλα, γεμάτη υγρό, που είναι γνωστή ως κάψα του Bowman. Ο συνδυασμός ενός σπειράματος και μίας κάψας αποτελεί το νεφρικό σωματίο. Καθώς το αίμα ρέει μέσα στο σπείραμα ένα μέρος του πλάσματος διηθείται μέσα στην κάψα του Bowman. Το υπόλοιπο του αίματος εξέρχεται από το σπείραμα με ένα άλλο αρτηρίδιο, το απαγωγό αρτηρίδιο. Κάθε σπείραμα αποτελείται από τρεις διακριτές στιβάδες :

- 1) Το σπειραματικό τριχοειδές επιθήλιο
- 2) Τη βασική σπειραματική μεμβράνη
- 3) Τα επιθηλιακά κύτταρα Bowman ή αλλιώως ποδοκύτταρα

Το μακρύ σωληναριακό τμήμα του νεφρώνα ξεκινά με το εγγύς σωληνάριο, το οποίο αποτελείται από το εγγύς σπειραμένο και το εγγύς ευθύ σωληνάριο. Το επόμενο τμήμα του σωληναρίου είναι η ανγκύλη του Henle με το κατιόν και το ανιόν σκέλος της, το οποίο οδηγεί στο επόμενο μέρος του νεφρώνα το άπω σπειραμένο σωληνάριο. Από το άπω σπειραμένο σωληνάριο τα ενδοσωληναριακά υγρά ρέουν μέσα στο σύστημα των αθροιστικών πόρων (Vander et al. 2011).



Εικόνα 8.Δομήτηςκάψαςτου Bowman (The glomerulus: the sphere of influence.Pollaketal 2014).

2.3 Νεφρική απέκκριση

Η νεφρική απέκκριση περιλαμβάνει τέσσερις διαφορετικές διαδικασίες:

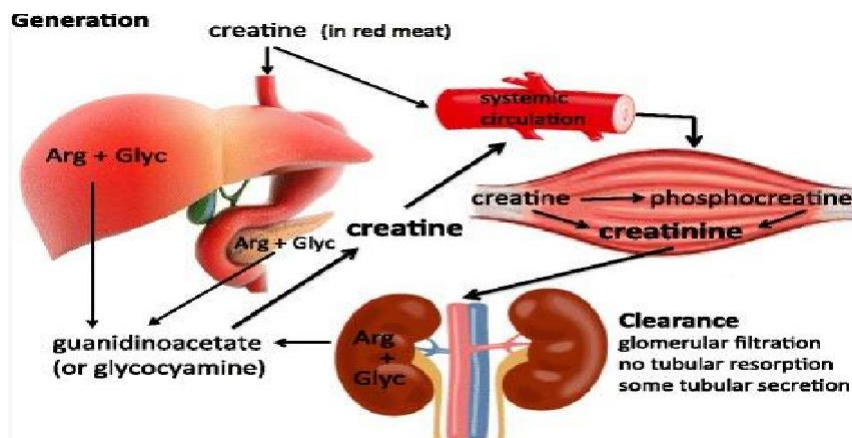
- 1) Σπειραματική διήθηση
- 2) Σωληναριακή έκκριση
- 3) Ενεργή σωληναριακή επαναρρόφηση
- 4) Παθητική σωληναριακή επαναρρόφηση

Κάθε νεφρός περιέχει κατά μέσο όρο 900.000 σπειράματα στη φλοιώδη περιοχή. Το σπείραμαδραωσένα φίλτρο, παράγοντας ένα υπερδιηθήμα που εισέρχεται στην κάψα του Bowman. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται σπειραματική διήθηση. Ο όρος διήθηση περιγράφει το φαινόμενο μεταφοράς υδατοδιαλυτών, κυρίως, ουσιών διαμέσου μίας εκλεκτικά διαπερατής μεμβράνης. Η βιομεμβράνη επιτρέπει τη διέλευση μορίων μικρού μοριακού βάρους (π.χ νερό, γλυκόζη) ενώ παρεμποδίζει τη μετακίνηση μεγάλων μοριακών ενώσεων (πρωτεΐνες). Κατά τη διάρκεια διέλευσης του υπερδιηθήματος μέσα από τα νεφρικά σωληνάκια, η σύνθεσή του μεταβάλλεται λόγω της μετακίνησης ουσιών από τα σωληνάκια προς τα περισωληναρικά τριχοειδή και αντίστροφα. Ως σωληναριακή έκκριση ονομάζουμε τη μετακίνηση των ουσιών από τα περισωληναρικά τριχοειδή στον αυλό των νεφρικών σωληναρίων ενώ η αντίθετη μετακίνηση χαρακτηρίζεται ως σωληναριακή επαναρρόφηση (VANDER et al. 2011).

2.4 Κάθαρση κρεατινίνης και ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Η κρεατινίνη είναι ένα μεταβολικό προϊόν της κρεατίνης. Η κρεατίνη είναι ένα μόριο που συντίθεται από τα αμινοξέα, γλυκίνη και αργινίνη, στο ήπαρ, στο πάγκρεας και στους νεφρούς. Η κρεατίνη με τη μορφή της φωσφοκρεατίνης βρίσκεται στους σκελετικούς μύες όπου χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέργειας μέσω της απελευθέρωσης της φωσφορικής ομάδας. Η παραγωγή της κρεατίνης είναι σταθερή σε κάθε άτομο αλλά

εξαρτάται από τη μυϊκή μάζα και για αυτό το λόγο είναι υψηλότερη στους άντρες απ' ό,τι στις γυναίκες και σε μωρά απ' ό,τι σε αδύνατα ή υποσιτισμένα άτομα. Η κρεατίνη των μυών απελευθερώνεται στην κυκλοφορία και απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς και για αυτόν τον λόγο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της νεφρικής λειτουργίας (Ostermann and Joannidis 2016a) (εικόνα 9).



Εικόνα 9. Παραγωγή και κάθαρση κρεατινίνης (Ostermann and Joannidis 2016b)

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι μία τιμή που καταδεικνύει πόσο καλά διηθούν οι νεφροί τα απόβλητα προϊόντα από το αίμα και επίσης βοηθά να διαπιστωθεί η παρουσία βλάβης στους νεφρούς. Επιπλέον, αποτελεί το καλύτερο μέτρο της νεφρικής λειτουργίας. Ο φυσιολογικός ρυθμός διήθησης είναι περίπου $90\text{-}120\text{ mL/min/1,75m}^2$.

Η κάθαρση της κρεατινίνης (C_{CR}) είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης εκτίμησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η κάθαρση της κρεατινίνης εκφράζεται σε χιλιοστά του λίτρου ανά λεπτό (mL/min) και φυσιολογικά κυμαίνεται από $95\text{-}105\text{ mL/min/1,75m}^2$. Υπολογίζεται μετρώντας τη συγκέντρωση της κρεατινίνης στο πλάσμα (P_{CR}) και στα ούρα (U_{CR}) και τον όγκο των ούρων που παράγονται ανά λεπτό (V_U). Επειδή η παραγωγή των ούρων δεν είναι σταθερή κατά τη διάρκεια της ημέρας, ο ρυθμός παραγωγής ούρων υπολογίζεται διαιρώντας το συνολικό όγκο ούρων 24ώρου με το 1440

(24ώρες * 60 λεπτά = 1440). Ο τύπος υπολογισμού της κάθαρσης κρεατινίνης είναι ο εξής:

$$C_{CR} = (V_U \times U_{CR}) / P_{CR}$$

Προκειμένου να εξασφαλιστεί ο ακριβής προσδιορισμός του συντελεστή νεφρικής κάθαρσης (C) της κρεατινίνης (Cr) στην κλινική πράξη, έχουν προταθεί μαθηματικοί τύποι που λαμβάνουν υπ' όψη την ηλικία του ατόμου και δεν απαιτούν συλλογή ούρων 24ώρου. Ο πιο διαδεδομένος τύπος για τον υπολογισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης είναι των Cockcroft-Gault:

$$C_{CR} = \frac{(140 - \text{ηλικία}) \times \text{ΙΣΒ} \times \begin{cases} 0,85 & \text{για τις γυναίκες} \end{cases}}{P_{CR}} \text{ όπου}$$

Το ιδανικό σωματικό βάρος (ΙΣΒ) για τους άντρες υπολογίζεται ξεκινώντας από τα 50Kg προσθέτοντας 1,1Kg για κάθε επιπλέον εκατοστό (cm) πάνω από τα 150cm ύψος. Για τις γυναίκες υπολογίζεται ξεκινώντας από τα 45,5Kg προσθέτοντας 0,9 Kg για κάθε επιπλέον εκατοστό πάνω από τα 150cm ύψος. Επειδή οι άντρες έχουν υψηλότερη μυϊκή μάζα υπάρχει διόρθωση με τον παράγοντα 0,72.

Η κάθαρση της κρεατινίνης είναι αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση της κρεατινίνης στον ορό να αυξάνεται καθώς η κάθαρση κρεατινίνης φθίνει. Βέβαια αξίζει να σημειωθεί ότι η αύξηση της κρεατινίνης ορού παρατηρείται όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωθεί κάτω από το 50% του φυσιολογικού. Στη νεφρική ανεπάρκεια η κάθαρση της κρεατινίνης κυμαίνεται από 20-50 mL/min και όταν μειωθεί ακόμα περισσότερο, δηλαδή σε επίπεδα τιμών 5-20 mL/min απαιτείται αιμοκάθαρση (Damjanov 2009).

2.5 Σύστημα ρενίνης –αγγειοτενσίνης

Το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης είναι ένα από τα κύρια συστήματα ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Συγκεκριμένα, τα παρασπειραματικά κύτταρα του νεφρού, κύτταρα που βρίσκονται στο μέσο χιτώνα του τοιχώματος του προσαγωγού αρτηριδίου, παράγουν και εκκρίνουν την ορμόνη ρενίνη. Η ρενίνη, όταν εισέλθει στη κυκλοφορία του αίματος, αλληλεπιδρά με το αγγειοτενσινογόνο, που είναι ένα μεγάλο πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που παράγεται από το ήπαρ. Η ρενίνη αφαιρεί με πρωτεολυτική διάσπαση, ένα δεκαπεπτίδιο, την αγγειοτενσίνη I. Η αγγειοτενσίνη I στη συνέχεια διασπάται περαιτέρω με τη δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), με αποτέλεσμα τη μετατροπή της στη δραστική ουσία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, την αγγειοτενσίνη II. Το ΜΕΑ βρίσκεται σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις στην επιφάνεια των τριχοειδών ενδοθηλιακών κυττάρων και κυρίως απαντάται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμονικών τριχοειδών.

Οι κύριες φυσιολογικές δράσεις της αγγειοτενσίνης II είναι: 1) γενικευμένη αγγειοσύσπαση 2) διέγερση του επινεφριδιακού φλοιού προς έκκριση της αλδοστερόνης που αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της νεφρικής επαναρρόφησης του νατρίου από τους φλοιώδεις αθροιστικούς πόρους 3) αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας και της ευαισθησίας των αγγείων στις κατεχολαμίνες 4) σύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου του νεφρού που οδηγεί σε αύξηση της πίεσης διήθησης 5) διέγερση της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) (Sparkset al. 2015).

Το αγγειοτενσινογόνο και το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης βρίσκονται, υπό φυσιολογικές συνθήκες, σε υψηλή και αμετάβλητη συγκέντρωση και έτσιο περιοριστικός παράγοντας παραγωγής αγγειοτενσίνης II είναι η συγκέντρωση της ρενίνης στο πλάσμα. Συνήθως η συγκέντρωση της ρενίνης στο πλάσμα εξαρτάται αποκλειστικά από την νεφρική της έκκριση.

Η έκκριση της ρενίνης εξαρτάται από :

- Τα νεφρικά συμπαθητικά νεύρα. Τα παρασπειραματικά κύτταρα των νεφρών δέχονται πλούσια συμπαθητική νευρώση και η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης της ρενίνης. Με τη σειρά του, το συμπαθητικό σύστημα διεγείρεται από τη μείωση του σωματικού νατρίου και κατ' επέκταση από τη πτώση της αρτηριακής πίεσης.
- Ενδονεφρικοί τασεοαισθητήρες. Τα παρασπειραματικά κύτταρα βρίσκονται στο τοίχωμα των προσαγωγών αρτηριδίων και έχουν τη δυνατότητα να είναι ευαίσθητα στην πίεση αυτών και να λειτουργούν έτσι ως ενδονεφρικοί τασεοαισθητήρες. Όταν η πίεση του αίματος στους νεφρούς μειώνεται, το προσαγωγό αρτηρίδιο απαντά με αγγειοδιαστολή. Αυτό προξενεί αλλαγή στην διατοχωματική πίεση, η οποία καθίσταται αντιληπτή από τα παρασπειραματικά κύτταρα και οδηγεί τελικά σε αύξηση της έκκρισης της ρενίνης.
- Πυκνή κηλίδα. Η πυκνή κηλίδα είναι μία ομάδα επιθηλιακών κυττάρων που βρίσκονται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Η πυκνή κηλίδα ανιχνεύει τη συγκέντρωση των ιόντων χλωρίου και νατρίου μέσα στο σωληναριακό υγρό το οποίο διέρχεται από αυτήν. Συγκεκριμένα, η πτώση της συγκέντρωσης των ιόντων νατρίου οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης ρενίνης.
- Ορμονικοί παράγοντες. Τέτοιοι είναι η αγγειοτενσίνη II, ο κολπικός νατριουρητικός παράγοντας, η αλδοστερόνη κ.α. (VANDER et al. 2011).

2.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την νεφρική λειτουργία

2.6.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II

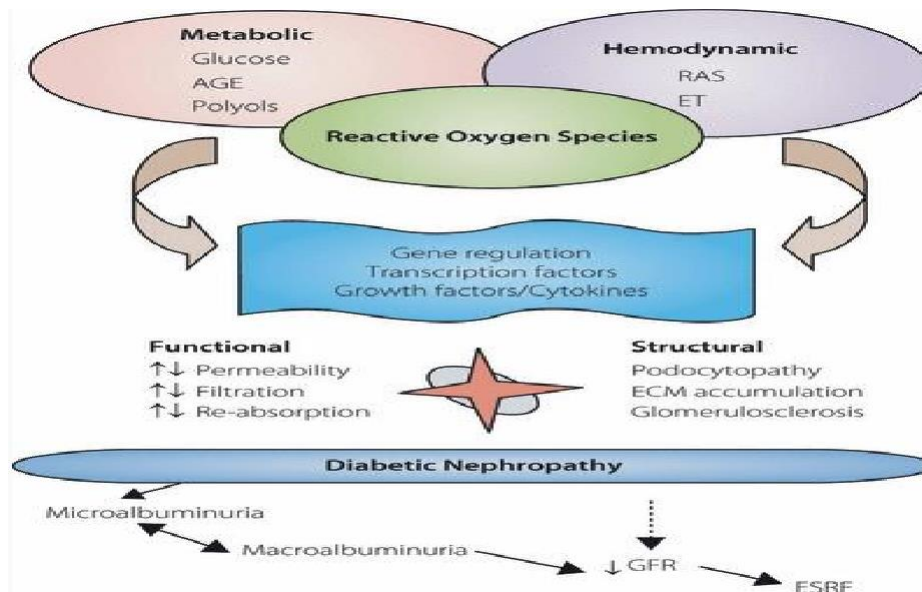
Περίπου το 20-40% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή τύπου II αναπτύσσουν διαβητική νεφροπάθεια. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από νεφρική βλάβη ως αποτέλεσμα του σακχαρώδη διαβήτη. Συγκεκριμένα, είναι ένα κλινικό σύνδρομο που περιλαμβάνει :

- 1 Σταθερή λευκωματινουρία (>300mg/24ωρο)

- 2 Ελάττωση του GFR (2-20mL/min/έτος)
- 3 Αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- 4 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
- 5 Αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα

Στα αρχικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας παρατηρείται μικροαλβιμινουρία (30-300mg/24ωρο), η οποία εάν δεν διορθωθεί οδηγεί σταδιακά σε σοβαρή αλβιμινουρία σε διάστημα 5-15 ετών. Επίσης, στη συνέχεια παρατηρείται πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η οποία εάν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου μέσα στα επόμενα 5-7 έτη (Persson and Rossing 2018).

Η παθογένεση και η εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ μεταβολικών και αιμοδυναμικών παραγόντων, οι οποίοι διαταράσσονται ως αποτέλεσμα του σακχαρώδη διαβήτη (εικόνα 10). Είναι πιθανό οι μεταβολικές και αιμοδυναμικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στο σακχαρώδη διαβήτη να οδηγούν στην παραγωγή ελεύθερων ριζών (ROS). Αυτές με τη σειρά τους ρυθμίζουν τόσο τη γονιδιακή μεταγραφή όσο και την ενεργοποίηση των παραγόντων μεταγραφής με συνέπεια δομικές και λειτουργικές διαταραχές που οδηγούν στα κλασικά συμπτώματα της νόσου (λευκωματινουρία και μείωση του GFR) (Z. Cao and Cooper 2011a).



Εικόνα 10. Παθογένεια ης διαβητικής νεφροπάθειας (Z. Cao and Cooper 2011b).

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μία σημαντική αιτία θνησιμότητας στο σακχαρώδη διαβήτη. Εμφανίζεται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου Ι, μέσα σε διάστημα 10 ετών από τη διάγνωση ενώ περίπου το 3% των ασθενών με πρόσφατα διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ έχουν ήδη εμφανίσει διαβητική νεφροπάθεια. Εξαιτίας αυτού, όλοι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι, 5 έτη μετά τη διάγνωση της νόσου και όλοι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ, αμέσως μετά τη διάγνωση, πρέπει να ελέγχονται ετησίως για την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Ο έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει: 1) Μέτρηση της αλβουμίνης/ κρεατινίνης ούρων (ACR) και 2) Μέτρηση κρεατινίνης ορού και υπολογισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Η θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια θα πρέπει να περιλαμβάνει :

1. Μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Ως εκ τούτου, είναι σημαντική

θεραπευτική προσέγγιση να εμπεριέχει τόσο τη διακοπή του καπνίσματος όσο και τη ρύθμιση των επιπέδων των λιπιδίων εντός φυσιολογικών ορίων.

2. Γλυκαιμικό έλεγχο. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του KDOQI ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να στοχεύει σε τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης $\sim 7,0\%$ προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος των μικροαγγειακών επιπλοκών και να ανασταλεί η εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Οποιαδήποτε περαιτέρω μείωση δεν έχει κάποιο αποδεδειγμένο όφελος και ενέχει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.
3. Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Με βάση πρόσφατα δεδομένα, η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι σημαντική για τη διαχείριση ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια. Τα ποσοστά καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβάντων είναι υψηλά σε ασθενείς με αυξημένη αρτηριακή πίεση και για αυτό οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες του KDOQI συνιστούν ένα στόχο αρτηριακής πίεσης 130/80mmHg.
4. Αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (Umanath and Lewis 2018).

2.6.2 Αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή πίεση, μαζί με το σακχαρώδη διαβήτη, αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την νεφρική ανεπάρκεια. Η

MultipleRiskFactorInterventionTrial(MRFIT) ανέδειξε ότι η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας

τελικού σταδίου συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος ήταν 48,2 φορές υψηλότερος όταν η συστολική πίεση

ήταν > 200 mmHg από ότι όταν ήταν < 120 mmHg. Επίσης, όταν η διαστολική πίεση ήταν > 120 mmHg ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ήταν υψηλότερος κατά 30,9 φορές από ότι όταν ήταν < 70 mmHg. Το πρόγραμμα ανίχνευσης και παρακολούθησης της υπέρτασης (The Hypertension Detection and Follow-up Program) έδειξε ότι η κρεατινίνη ορού ήταν υψηλότερη σε άτομα με υψηλότερη αρτηριακή πίεση. Ειδικότερα, οι τιμές της κρεατινίνης ήταν τριπλάσιες όταν η διαστολική

πίεση ήταν >115 mmHg σε σχέση με αυτές που παρατηρούνταν όταν οι τιμές της διαστολικής πίεσης κυμαινόταν μεταξύ 90-114 mmHg.

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση οδηγεί σε αύξηση της πίεσης του αίματος εντός των σπειραμάτων. Η σπειραματική υπέρταση έχει ως αποτέλεσμα :

- 1 Τη διόγκωση των σπειραματικώντριχοειδών
- 2 Τη βλάβη του σπειραματικούενδοθηλίου
- 3 Την αυξημένη διήθηση των πρωτεϊνών τουσπειράματος

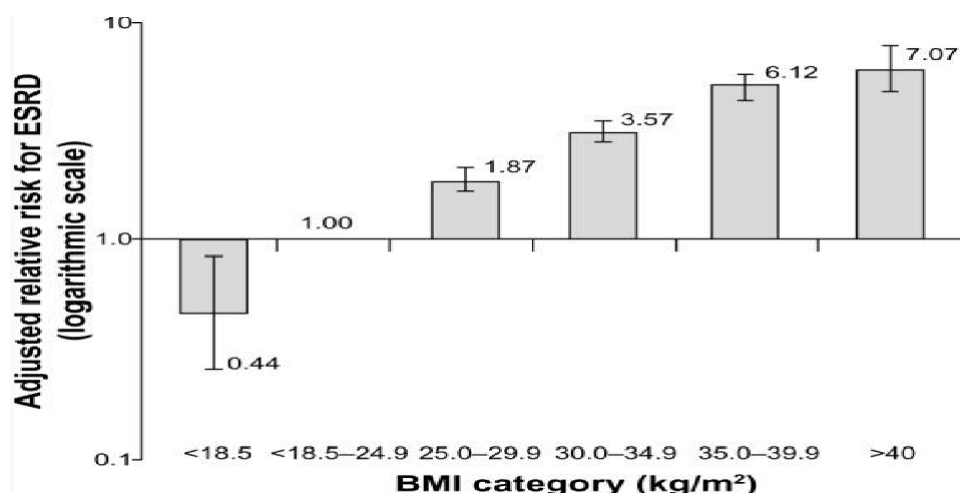
Αυτές οι διαδικασίες προκαλούν αλλαγές στα παρασπειραματικά κύτταρα και τακύτταρα του εγγύς εσπειραμένουσωληναρίου. Στη συνέχεια, τα κύτταρα αυτά αρχίζουν να εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες, κυτταροκίνεςκαι άλλες προφλεγμονώδεις ουσίεςμε αποτέλεσμα την αντικατάσταση του φυσιολογικού νεφρικού ιστού με συνδετικό ιστό.

Ένας από τουςσημαντικότερουςπαράγοντεςπουοδηγείστηνεφρικήανεπάρκειαείναιη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Το σύστημα αυτό συμβάλειτόσο στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης όσο και στην προαγωγή της φλεγμονής μέσω της αγγειοτενσίνης II. Συγκεκριμένα, η αγγειοτενσίνη II προάγει τη μεταγραφήγονιδίων από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής με αποτέλεσμα την έκκριση χημειοκινών, κυτταροκινών, μορίων προσκόλλησης, μονοξειδίου του αζώτου, μόρια που εμπλέκονται στην παθογένεση της αγγειακής βλάβης. Επίσης, το σύστημα αυτό ενισχύει τηνέκκριση του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα βήτα TGF-β, μορίου που εμπλέκεται στην ανάπτυξη της ίνωσης (Ljutić and Kes 2003).

2.6.3 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την υπέρταση και το σακχαρώδη διαβήτη, ασθένειες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της χρόνιαςνεφρικής ανεπάρκειας. Βέβαια, σε μία αναδρομική μελέτη που συμμετείχαν 32.000 άτομα ο

σχετικός κίνδυνος για την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου αυξήθηκε με αύξηση του δείκτη μάζας σώματος. Αυτή η σχέση ίσχυε ακόμα και μετά την προσαρμογή για την αρτηριακή πίεση, ηλικία, φύλο, φυλή, επίπεδο εκπαίδευσης, κατάσταση καπνίσματος, επίπεδο χοληστερόλης, πρωτεϊνουρία, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και κρεατινίνη ορού (εικόνα 11).



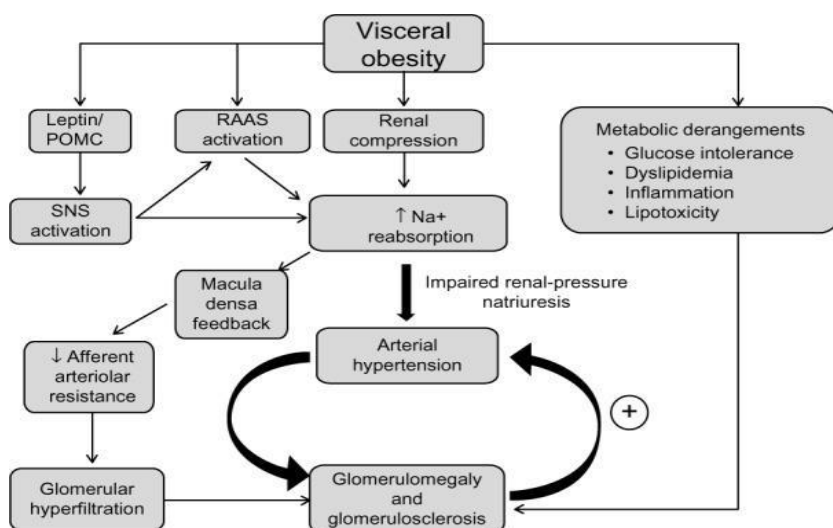
Εικόνα 11. Προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος της ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (ESRD) με βάση τις τιμές του δείκτη μάζας σώματος. Adapted from Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, GoAS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *AnnInternMed.* 2006;144(1):21–28.[11](#)

Δεδομένα από την έρευνα FraminghamHeartOffspringCohort ανέδειξαν σχετική αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σταδίου III σε άτομο με υψηλό ΔΜΣ (>30Kg/ m²) κατά 68% σε σχέση με τους νορμοβαρείς. Ωστόσο μετά από προσαρμογή για μεταβλητές όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και το κάπνισμα, η σχέση αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική. Αξίζει να σημειωθεί ότι, εκτός από τις συσχετίσεις που έχουν γίνει μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος και της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, έρευνες έχουν δείξει ότι η κοιλιακή παχυσαρκία, η οποία ορίζεται ως περιφέρεια μέσης >102cm για τις γυναίκες και >88cm για τους άντρες συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας.

Η παχυσαρκία οδηγεί σε ένα καταρράκτη ανωμαλιών όπως είναι :

- i. Μεταβολικές διαταραχές (ινσουλινοαντίσταση, δυσλιπιδαιμία, φλεγμονή)
- ii. Ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης
- iii. Ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος
- iv. Νεφρική συμπίεση λόγω του σπλαχνικού λίπους

Όλες αυτές οι διαταραχές συμβάλλουν τόσο στην εμφάνιση υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II όσο και στην ανάπτυξη της νεφρικής ανεπάρκειας (M. Halletal. 2014) (εικόνα 12).



Εικόνα 12. Περιγραφή των πιθανών μηχανισμών μέσω των οποίων η παχυσαρκία οδηγεί σε υπέρταση και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.(M. E. Halletal. 2014)

2.7 Ασθένειες των νεφρών

2.7.1 Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις της περιλαμβάνουν τη συσσώρευση τοξικών μεταβολικών προϊόντων, ηλεκτρολυτών και υγρών, υπέρταση, οίδημα, ανορεξία και μικρή ή καθόλου παραγωγή ούρων.

Η διάγνωση βασίζεται καταρχήν στη λήψη ενός πλήρους ιστορικού, στη φυσική εξέταση και στις εργαστηριακές διαγνωστικές εξετάσεις. Με βάση τα κριτήρια της KDIGO (KidneyDiseaseImprovingGlobalOutcomes) η διάγνωση της ΟΝΑ στηρίζεται 1) στις τιμές ορού της κρεατινίνης και 2) στην παραγωγή των ούρων. Συγκεκριμένα η διάγνωση τίθεται όταν:

Η κρεατινίνη ορού αυξάνεται κατά 0,3 mg/dl ή περισσότερο σε διάστημα 48 ωρών.

Ή

Η κρεατινίνη ορού αυξάνεται τουλάχιστον κατά 1,5 φορά από την αρχική τιμή σε διάστημα 7 ημερών.

Ή Η παραγωγή ούρων είναι <0,5 ml/Kg/h σε διάστημα 6 ωρών.

Τα στάδια της ΟΝΑ ορίζονται με βάση τη μέγιστη μεταβολή είτε στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού είτε στην παραγωγή ούρων. Η σπουδαιότητα και των δύο κριτηρίων επιβεβαιώθηκε σε μία πρόσφατη μελέτη, που συμπεριλάμβανε 32.000 ασθενείς, η οποία έδειξε ότι ο βραχυπρόθεσμος και ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος θανάτου καθώς και μεταμόσχευσης νεφρού ήταν μεγαλύτερος όταν οι ασθενείς ικανοποιούσαν ταυτόχρονα και τα 2 κριτήρια για την ΟΝΑ και όταν οι ανωμαλίες αυτές παρατηρούνταν για περισσότερο από τρεις ημέρες (Ostermann and Joannidis 2016a) (εικόνα 13).

- Increase in serum creatinine by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) within 48 h; or
- Increase in serum creatinine to ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or
- Urine volume < 0.5 ml/kg/h for 6 h.

AKI staging system:

AKI stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
AKI stage I	Increase of serum creatinine by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$) or increase to 1.5–1.9 times from baseline	Urine output < 0.5 ml/kg/h for 6–12 h
AKI stage II	Increase of serum creatinine to 2.0–2.9 times from baseline	Urine output < 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 h
AKI stage III	Increase of serum creatinine ≥ 3.0 times from baseline or serum creatinine ≥ 4.0 mg/dl (≥ 354 $\mu\text{mol/L}$) or treatment with RRT or in patients < 18 years, decrease in estimated GFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	Urine output < 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 h or anuria for ≥ 12 h

AKI acute kidney injury, *GFR* glomerular filtration rate, *KDIGO* Kidney Disease Improving Global Outcomes, *RRT* renal replacement therapy

Εικόνα 13. Ορισμός και ταξινόμηση της Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας με βάση τοKDIGO (Ostermann andJoannidis 2016b)

Η αιτιολογία εμφάνισης της νόσου είναι ποικίλη και ανάλογα με το αίτιο που την προκάλεσε, διακρίνεται σε προνεφρική, νεφρική και μετανεφρική.

Προνεφρική ONA: Η διατήρηση ενός φυσιολογικού ρυθμού σπειραματικής διήθησης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την νεφρική αιμάτωση. Οι νεφροί λαμβάνουν έως και 25% της καρδιακής παροχής. Η μειωμένη νεφρική αιμάτωση αποτελεί το συχνότερο αίτιο για την ανάπτυξη της προνεφρικής ONA και μπορεί να οφείλεται σε σοβαρή αιμορραγία, διάρροια, υπερβολική εφίδρωση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή λοίμωξη όπως η σήψη, κίρρωση του ήπατος κ.α.

Νεφρική ONA: Τα συχνότερα αίτια είναι παθήσεις των σπειραμάτων, σωληναριακές βλάβες, παθήσεις του διάμεσου ιστού, απόφραξη των νεφρικών αγγείων κ.α.

Μετανεφρική ONA: Οφείλεται σε παρεμπόδιση της ροής των ούρων λόγω κάποιας απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος (λίθοι, όγκος, διόγκωση του προστάτη).

Η ONA έχει συχνότητα εμφάνισης 5-7% σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Η οξείανεφρική ανεπάρκεια προνεφρικής αιτιολογίας αντιπροσωπεύει το 25-60% των περιπτώσεων, νεφρικής αιτιολογίας το 35-70% των περιπτώσεων ενώ οι μετανεφρικές αιτιολογίες αντιστοιχούν σε <5% των περιπτώσεων ONA (Golterman 2005).

Τα βασικά στοιχεία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ONA είναι :

- i Άμεση αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, απειλητικών για τη ζωή. Συμπτώματα που μπορούν να εμφανιστούν είναι η υπόταση, καταπληξία, αναπνευστική ανεπάρκεια, υπερκαλιαιμία κ.α.
- i Αναγνώριση του αιτίου που οδήγησε στην ανάπτυξη της ONA.

Επίσης, σημαντικό είναι η λήψη ενός ιατρικού ιστορικού και συγκεκριμένα η καταγραφή των φαρμάκων διότι πολλά φάρμακα εμπλέκονται στην εμφάνιση της ONA. Τέτοια φάρμακα είναι ορισμένα αντιβιοτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, σαλικυλικά, αντισπασμωδικά κ.α. Γενικά στόχος της θεραπείας είναι η έγκαιρη αντιμετώπιση των αναστρέψιμων αιτιών, η αποκατάσταση του όγκου του πλάσματος σε υποογκαιμία και η διατήρηση της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας. Η έναρξη προγράμματος εξωνεφρικής κάθαρσης μπορεί να είναι αναγκαία σε ορισμένες περιπτώσεις για την αποκατάσταση του ισοζυγίου υγρών, ηλεκτρολυτών και για την αναστολή της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης (Shenoy and Plant 2008).

2.7.2 Χρόνια Νεφρική Νόσος

Χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) ονομάζεται το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες στη νεφρική δομή ή λειτουργία για διάστημα >3 μηνών, με επιπλοκές στην υγεία. Σύμφωνα με το KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) τα κριτήρια για τον ορισμό της ΧΝΝ είναι :

- 1) Νεφρική βλάβη για διάστημα ≥ 3 μήνες, η οποία καθορίζεται από δομικές ή λειτουργικές διαταραχές των νεφρών, με ή χωρίς μείωση του GFR, οι οποίες εκδηλώνονται με παθολογοανατομικές αλλοιώσεις ή διαταραχές των δεικτών νεφρικής βλάβης.
- 2) $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ για διάστημα ≥ 3 μήνες, με ή χωρίς νεφρική βλάβη (Ckd and Graded 2013).

Τα στάδια της ΧΝΝ σύμφωνα με το KDOQI είναι :

	Στάδια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	
Στάδια	Περιγραφή	GFR (mL/min/1,73m ²)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR	≥ 90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια μείωση	60-89
3	Με μέτρια μείωση	30-59
4	Με σοβαρή μείωση	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15 (ή εξωνεφρική κάθαρση)

Τα σημαντικότερα συστηματικά νοσήματα που οδηγούν σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι :

- Σακχαρώδης Διαβήτης (30%)
- Υπέρταση και αγγειακές παθήσεις (20%)

- Σπειραματοπάθειες(15%)
- Πυελονεφρίτιδα και άλλες νεφρικές παθήσεις(10%)
- Συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα(5%)
- Πολυκυστική νόσος των νεφρών(5%)
- Άγνωστης αιτιολογίας(15%)

Οι κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας οφείλονται σε απώλεια της λειτουργίας των νεφρών. Οι κυριότερες συνέπειες είναι: 1) Κατακράτηση υγρών και ηλεκτρολυτών με αποτέλεσμα την αύξηση του εξωκυττάριου όγκου και την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας και υπερφωσφαταιμίας, 2) Αζωθαιμία, δηλαδή κατακράτηση της ουρίας, κρεατινίνης και αμμωνίας. Η κατακράτηση αυτή επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας ναυτία και εμέτους ενώ ταυτόχρονα η εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέος στο δέρμα και στους βλεννογόνους προκαλεί κνησμό, 3) Υπέρταση, η οποία οφείλεται τόσο στην έκκριση της ρενίνης από τους νεφρούς όσο και στην κατακράτηση υγρών, 4) Ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές 5) Αιματολογικές διαταραχές λόγω της μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης και 6) Νευρολογικές διαταραχές που οφείλονται σε κατακράτηση μεταβολικών προϊόντων και <<ουραιμικών τοξικών >>, σε διαταραχές των ηλεκτρολυτών και σε οξέωση. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει υπνηλία, κεφαλαλγίες, σπασμούς, έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και κώμα (Damjanov 2009).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΝΝ σύμφωνα τις κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO πρέπει να περιλαμβάνει :

- Ειδική θεραπεία βασισμένη στη διάγνωση
- Εκτίμηση και θεραπεία των παραγόντων συνοσηρότητας
- Επιβράδυνση της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας
- Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης
- Αντιμετώπιση της οξέωσης
- Διαχείριση της αναιμίας
- Γλυκαιμικός έλεγχος
- Διατροφή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες

- Προετοιμασία του ασθενούς για την ένταξή του σε εξωνεφρική κάθαρση (Kasiske B2013).

2.7.3 Νεφρική ανεπάρκεια (Renalfailure)

Ορίζεται είτε από το επίπεδο του $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ που στις περισσότερες φορές συνοδεύεται από σημεία και συμπτώματα ουραιμίας ή από την ανάγκη έναρξης θεραπείας υποκατάστασης για την αντιμετώπιση των επιπλοκών, που οφείλονται στη μείωση του GFR , ειδικά αν αυξάνεται ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας. Μερικοί ασθενείς χρειάζονται εξωνεφρική κάθαρση σε τιμές $GFR > 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, διότι εμφανίζουν συμπτώματα ουραιμίας.

2.8 Μέθοδοι νεφρικής υποκατάστασης

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κατηγοριοποιείται με βάση τις τιμές GFR σε πέντε στάδια. Στο στάδιο 5, όπου $GFR < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$, παρατηρείται συσσώρευση τοξικών ουσιών και υγρών στον οργανισμό, λόγω της ανεπαρκούς νεφρικής λειτουργίας. Στην περίπτωση αυτή, ο ασθενής χρειάζεται κάποια θεραπεία εξωνεφρικής υποστήριξης ή μεταμόσχευση νεφρού. Οι κυριότερες μέθοδοι νεφρικής υποκατάστασης είναι :

- 1) Αιμοκάθαρση και
- 2) Περιτοναϊκή κάθαρση

Η αιμοκάθαρση είναι μία μέθοδος για να απομακρυνθούν οι τοξικές ουσίες και η περίσσεια των υγρών από τον οργανισμό όταν οι νεφροί υπολειτουργούν. Η μέθοδος αυτή, χρησιμοποιεί ένα μηχάνημα τεχνητού νεφρού το οποίο φιλτράρει το αίμα. Κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, το αίμα του ασθενούς μεταφέρεται από το σώμα στο μηχάνημα μέσω σωλήνων, φιλτράρεται από ένα φίλτρο που έχει συνδεθεί σε αυτό για να καθαριστεί από τις τοξίνες και να απομακρυνθούν τα πλεονάζοντα υγρά και στη συνέχεια επιστρέφει στο σώμα. Η αιμοκάθαρση βασίζεται στην αρχή της διάχυσης των σωματιδίων διαμέσου ημιπερατής μεμβράνης. Με αυτόν τον τρόπο, τα μεταβολικά απόβλητα όπως είναι η ουρία και η κρεατινίνη, καθώς βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο αίμα, μεταφέρονται από αυτό στο διάλυμα αιμοκάθαρσης, που

αποτελείται κατά βάση από απιονισμένο νερό, χλωριούχο νάτριο και διαττανθρακικά, και στη συνέχεια απομακρύνονται. Η αιμοκάθαρση πραγματοποιείται συνήθως 3 φορές/εβδομάδα για 4-5 ώρες/φορά (Vadakedath and Kandi 2017).

Το βέλτιστο σημείο έναρξης της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου παραμένει αμφιλεγόμενο, με τα ποσοστά θνησιμότητας να υπερβαίνουν το 20% κατά το πρώτο χρόνο ένταξης στην αιμοκάθαρση. Η μελέτη IDEAL (Initiating Dialysis Early and Late) είναι μία μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε μεταξύ του 2002-2008 και συμπεριλάμβανε 828 ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ($GFR < 15 \text{ mL/min/1,75m}^2$). Σκοπός της μελέτης ήταν να αναδείξει το βέλτιστο σημείο έναρξης της αιμοκάθαρσης. Ειδικότερα, να αναδείξει εάν ήταν προτιμότερη η πρώιμη έναρξη της αιμοκάθαρσης, η οποία θεωρούνταν όταν ο GFR ήταν μεταξύ $10-15 \text{ mL/min/1,75m}^2$, ή η καθυστερημένη έναρξη της αιμοκάθαρσης που θεωρούνταν όταν GFR ήταν μεταξύ $5-7 \text{ mL/min/1,75m}^2$. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες μεταξύ των δύο ομάδων.

Στη συνέχεια, το 2015 ο KDOQI δημοσίευσε ότι η έναρξη της αιμοκάθαρσης θα πρέπει να βασίζεται κατά κύριο λόγο στην εκτίμηση και αξιολόγηση σημείων ή/και συμπτωμάτων όπως είναι η ουραιμία, ο πρωτεϊνο-ενεργειακός υποσιτισμός και οι μεταβολικές ανωμαλίες και όχι στο συγκεκριμένο επίπεδο νεφρικής λειτουργίας (Rivara and Mehrotra 2017).

Σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού (National Kidney Foundation) η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελεί μία από τις μεθόδους θεραπείας της χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Η περιτοναϊκή κάθαρση γίνεται μέσα στο σώμα, χωρίς την ανάγκη εξωσωματικής κυκλοφορίας του αίματος, χρησιμοποιώντας ως φίλτρο την περιτοναϊκή μεμβράνη της κοιλιάς η οποία επενδύει το περιτόναιο. Ως διάλυμα αιμοκάθαρσης χρησιμοποιούνται κάποια ειδικά διαλύματα που εισέρχονται στην κοιλία μέσω ενός καθετήρα. Υπάρχουν δύο είδη περιτοναϊκής κάθαρσης :

1 Συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση

2 Αυτοματοποιημένη περιτοναϊκήκάθαρση

Η επιλογή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την επιθυμία του ασθενούς, το τρόπο ζωής του, την επαρκή πληροφόρηση, την υποστήριξη του από το οικογενειακό περιβάλλον και την ευκολία πρόσβασης σε Μονάδες Αιμοκάθαρσης. Κάθε μία μέθοδος έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της. Ειδικότερα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση φαίνεται να έχουν ένα πλεονέκτημα επιβίωσης τον πρώτο και δεύτερο χρόνο, ωστόσο στη συνέχεια, ο κίνδυνος θανάτου εξισώνεται και εξαρτάται από την συνοσηρότητα και την ηλικία. Επίσης, η περιτοναϊκή κάθαρση παρέχει μεγαλύτερη αυτονομία στον ασθενή, ο οποίος συμμετέχει ενεργά στη θεραπεία. Ένα ακόμα πλεονέκτημα της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι το χαμηλότερος κόστος νοσηλείας. Εντούτοις, ο σημαντικότερος περιορισμός στην εφαρμογή της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι το υψηλό ποσοστό περιτονίτιδας που συνεπάγεται αυξημένες ανάγκες νοσηλείας και αυξημένη θνησιμότητα. Η περιτονίτιδα αποτελεί μείζονα επιπλοκή της περιτοναϊκής κάθαρσης και σχετίζεται με την παρουσία του καθετήρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Παρά τη βελτίωση της τεχνικής των χρησιμοποιούμενων καθετήρων, υπολογίζεται ότι συμβαίνει περίπου ένα επεισόδιο περιτονίτιδας ανά ασθενή για κάθε 18-24 μήνες. Επίσης, λοίμωξη μπορεί να προκύψει στο σημείο εξόδου του καθετήρα και κατά μήκος της διαδρομής αυτού στο κοιλιακό τοίχωμα. Επιπλέον, μία συχνή επιπλοκή της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι η περιτοναϊκή ίνωση και οι λειτουργικές διαταραχές του περιτοναίου, που είναι και ο σημαντικότερος λόγος για την αποτυχία εφαρμογής αυτής της μεθόδου σε μακροχρόνια βάση.

Από την άλλη, το κυριότερο πλεονέκτημα της αιμοκάθαρσης σε Μονάδες Αιμοκάθαρσης είναι ότι γίνεται από εξειδικευμένο προσωπικό και έτσι ο ασθενής επωμίζεται μικρότερη ευθύνη αφού δεν συμμετέχει ενεργά στην θεραπεία. Βέβαια οι κυριότερες οξείες επιπλοκές που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας είναι η αρτηριακή υπόταση, μυϊκοί σπασμοί, ναυτία, έμετοι, κεφαλαλγία και κνησμός. Άλλες συχνές επιπλοκές που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών είναι οι λοιμώξεις όπως οι βακτηριακές λοιμώξεις και η σηψαιμία.

Αξίζει να τονιστεί ότι, η επιλογή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης θα πρέπει να γίνεται σε συνεργασία του ασθενούς με το θεράποντα ιατρό ώστε ο πρώτος να λάβει την επαρκή ενημέρωση σχετικά με τις απαιτήσεις, τα οφέλη και τα μειονεκτήματα της κάθε μεθόδου πριν λάβει την απόφασή του (Sinnakirouchenan and Holley 2011).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο : Χρόνια Νεφρική Νόσος- Διαταραχή Οστών και Μετάλλων

3.1 Χρόνια Νεφρική Νόσος- Διαταραχή Οστών και Μετάλλων

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι ένα παγκοσμίως αναγνωρισμένο πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς επηρεάζει το 5-10% του γενικού πληθυσμού. Καθώς η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται, οι ασθενείς με χρόνια νεφροπάθεια αντιμετωπίζουν συχνά οστικά προβλήματα, τα οστά τείνουν να γίνουν πιο ισχνά, γεγονός που τα καθιστά ευάλωτα σε κατάγματα και οστικά άλγη. Είναι γεγονός ότι ο κίνδυνος κατάγματος είναι αξιοσημείωτα υψηλός στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια όπως και ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης είναι υψηλός σε αυτούς τους ασθενείς σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό.

Η συχνή αυτή επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας αναφέρεται ως Νεφρική Οστική Νόσος ή Διαταραχές των οστών και των μετάλλων- Χρόνια νεφρική νόσος (Chronic Kidney Disease- Bone Mineral Disorder, CKD-BMD). Η Νεφρική Οστική Νόσος, σύμφωνα με τον ορισμό της KDIGO, είναι μία συστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου, του φωσφόρου και της βιταμίνης D, ως αποτέλεσμα της εγκατεστημένης χρόνιας νεφρικής νόσου, και αυτό οδηγεί σε παθολογικές διαταραχές των οστών και του καρδιαγγειακού συστήματος. Στην CKD-BMD παρατηρούνται :

- 1 Διαταραχές στο μεταβολισμό του ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθορμόνης και της βιταμίνης D με αποτέλεσμα να εμφανίζονται παθοφυσιολογικές τιμές στις εργαστηριακές εξετάσεις.

- 2 Διαταραχές στον οστικόμεταβολισμό.
- 3 Εναπόθεση ασβεστίου π.χαγγειακήασβεστοποίηση.

Στο παρελθόν η Νεφρική Οστική Νόσος ήταν γνωστή ως Νεφρική Οστεοδυστροφία, πλέον όμως ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει μόνο τις διαταραχές στην οστική μορφολογία που σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο και αποτελεί ένα σημαντικό συστατικό της Νεφρικής Οστικής Νόσου. Διαχωρίζουμε τέσσερις διαφορετικές παθολογικές ενότητες οστικών αλλαγών. Ινώδης οστεΐτιδα (ostitisfibrosa), οστεομαλάκυνση (low-turnoverosteopathy), αδυναμική νόσος των οστών (adynamicbonedisease) και μεικτού τύπου διαταραχές (mixedbonedisease). Οι δυο βασικές διαταραχές της νεφρικής οστεοδυστροφίας είναι: α) η υπερβολική ανανέωση, κατά την οποία ο οστικός μεταβολισμός είναι υπερβολικά ενεργός και β) η ελάχιστη ανανέωση, κατά την οποία ο οστικός μεταβολισμός δεν είναι αρκετά ενεργός ώστε να διατηρηθούν τα οστά υγιή (Disorder2009).

Η παθογένεση της CKD-BMD δεν είναι πλήρως κατανοητή, όμως με βάση την κλινική έρευνα, φαίνεται ότι κεντρικό ρόλο παίζει ο φώσφορος. Λόγω της μειωμένηςνεφρικής λειτουργίας, παρατηρείται μειωμένη απέκκριση των φωσφορικών αλάτων με αποτέλεσμα τη αυξημένη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Η κατακράτηση αυτών των φωσφορικών οδηγεί σε αυξημένη έκκριση του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών-23 (FGF-23) και ταυτοχρόνως σε μειωμένη σύνθεση της καλσιτριόλης. Τα χαμηλάεπίπεδα της καλσιτριόλης σε συνδυασμό με την αυξημένη συγκέντρωση του φωσφόρου οδηγούν σε υπασβεστιαιμία και σε αυξημένη σύνθεση και έκκριση της παραθορμόνης (PTH), με τελικό αποτέλεσμα την εγκατάσταση δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Αξίζεινα σημειωθεί, ότι στην παθογένεση του δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού βασικό ρόλο λαμβάνει τόσο ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-23 όσο και η πρωτεΐνη Klotho, πρωτεΐνη που μεσολαβεί την σύνδεση του παράγοντα FGF-23 με τον υποδοχέα του. Ο δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός έχει ως συνέπεια την αυξημένη οστική απορρόφηση που οδηγεί σε εύθραυστα και ευάλωτα σε κατάγματα οστά. Ωστόσο, οι έρευνες για την παθογένεση της CKD-BMD συνεχίζονται και ολοένα και περισσότεροι

παράγοντες εμφανίζονται στο προσκήνιο και φαίνονται να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της CKD-BMD (Cockwell 2015).

3.2 Παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του οστίτη ιστού σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

3.2.1 Βιταμίνη D

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) σχετίζεται με αλλαγές στον οστικό μεταβολισμό. Οι μεταβολές αυτές περιλαμβάνουν διαταραχές του ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθορμόνης, της βιταμίνης D, του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών-23 (FGF-23), οι οποίες επηρεάζουν την οστική ανακατασκευή και οδηγούν σε Νεφρική Οστική Νόσο (CKD-BMD). Η CKD-BMD εμφανίζεται όταν μειώνεται σταδιακά η νεφρική λειτουργία και περιλαμβάνει μία σειρά διαταραχών των οστών, που οδηγούν σε ασθένειες των οστών και κατάγματα.

Σημαντικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό καταλαμβάνει το ασβέστιο, ο φώσφορος, η βιταμίνη D, ο παράγοντας FGF-23 και η παραθορμόνη. Οι παράγοντες αυτοί αλληλοσυνδέονται και τα κύρια όργανα-στόχοι τους είναι οι παραθυρεοειδείς αδένες, τα οστά, οι νεφροί και το λεπτό έντερο. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση έχουν πάνω από τρεις έως τέσσερις φορές αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων ή καταγμάτων του ισχίου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Nigwekar, Tamez, and Thadhani 2014).

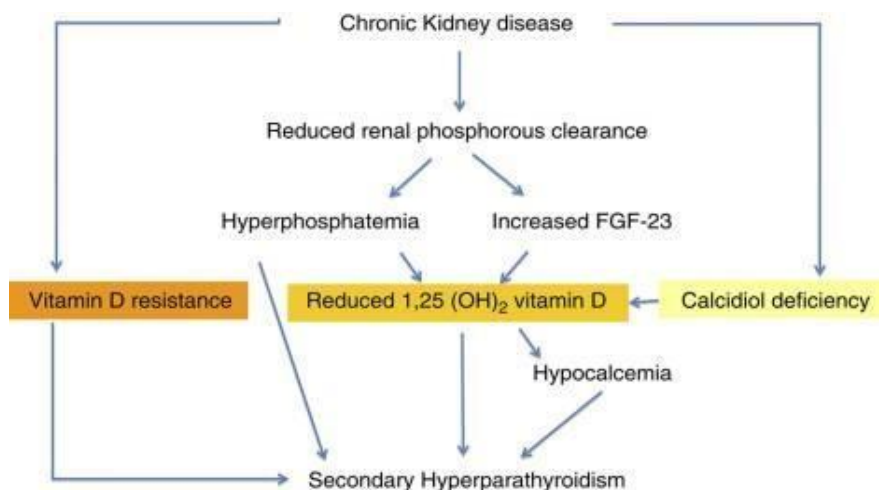
Η χρόνια νεφρική νόσος χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα της 25-(OH)D₃, της 1,25-(OH)₂D₃ καθώς και από αντίσταση στη βιταμίνη D. Ήδη από το 2^ο στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου τα επίπεδα της 25-(OH)D₃ αρχίζουν να μειώνονται και ταυτόχρονα μειώνεται η παραγωγή της δραστικής μορφής της βιταμίνης D. Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στους ασθενείς με XNN έχει περιγραφεί ότι κυμαίνεται

μεταξύ του 70 % και του 80%. Σε μία συγχρονική μελέτη που συμμετείχαν 825 ασθενείς που βρίσκονταν σε αιμοκάθαρση από 569 κέντρα αιμοκάθαρσης στις Η.Π.Α, ο Wolf και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι πάνω από τα $\frac{3}{4}$ του δείγματος είχαν ανεπαρκή επίπεδα της βιταμίνης D ($25\text{-(OH)D}_3 < 30\text{ng/ml}$) και το $\frac{1}{5}$ του δείγματος εμφάνιζε σοβαρή ανεπάρκεια της βιταμίνης αυτής ($25\text{-(OH)D}_3 < 10\text{ng/ml}$). Επίσης, ο LaClair και οι συνεργάτες του που πραγματοποίησαν μία συγχρονική έρευνα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4, προερχόμενοι από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές των Η.Π.Α ανέφεραν ότι μόνο το 29% και μόνο το 17% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3 και 4 αντίστοιχα είχαν επαρκή επίπεδα της βιταμίνης D. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D εμφανίζεται και στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ.

Τα μειωμένα επίπεδα της καλσιτριόλης που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να οφείλονται σε διάφορους μηχανισμούς. Μερικοί από αυτούς είναι η μειωμένη έκθεση στον ήλιο, η μειωμένη πρόσληψη τροφίμων πλούσιων σε βιταμίνη D, η αυξημένη απώλεια της πρωτεΐνης-μεταφορέα της βιταμίνης D στην κυκλοφορία (vitamine D-binding protein, DBP), η μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου 1-α υδροξυλάση και η αυξημένη αποικοδόμηση της καλσιτριόλης που επάγεται από τη δράση του παράγοντα FGF-23. Εντούτοις, η αντίσταση στη βιταμίνη D που παρατηρείται στη ΧΝΝ μπορεί να οφείλεται στην απώλεια των υποδοχέων της βιταμίνης D (VDR) στους παραθυρεοειδείς αδένες ή στην εξασθένιση της δέσμησης της δραστικής μορφής της βιταμίνης D στους VDR υποδοχείς της στους παραθυρεοειδείς αδένες (Nigwekar, Tamez, and Thadhani 2014).

Τα μειωμένα επίπεδα της καλσιτριόλης, η υπερφωσφαταιμία και η υποσβεστιαμία οδηγούν σε αυξημένη σύνθεση και έκκριση της παραθορμόνης (PTH) οδηγώντας σε δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος εμφανίζεται μόλις ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωθεί και πέσει κάτω από τα 60ml/min/1,73m^2 . Η υποσβεστιαμία που εμφανίζεται στη ΧΝΝ είναι αποτέλεσμα της μείωσης των επιπέδων της βιταμίνης D στην κυκλοφορία καθώς η βιταμίνη αυτή ενισχύει την απορρόφηση του ασβεστίου από το γαστρεντερικό σύστημα και ταυτόχρονα ενισχύει τη νεφρική επαναρρόφηση του. Επίσης, στη ΧΝΝ τα οστεοκύτταρα εκκρίνουν τον παράγοντα FGF-23, ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι

μειώνει την έκφραση της PTH μέσω της σύνδεσης του στο σύμπλεγμα Klotho-FGFR1 δρώντας απευθείας στους παραθυρεοειδείς αδένες. Ωστόσο, καθώς επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία η δράση αυτή εξασθενεί, γεγονός που εξηγεί τα υψηλά επίπεδα της PTH παρά τα υψηλά επίπεδα του παράγοντα FGF-23 (Nigwekar, Tamez, and Thadhani 2014) (εικόνα14).



Εικόνα 14. Ρόλος της βιταμίνης D στην παθογένεια του δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού. (Nigwekar, Tamez, and Thadhani 2014)

3.2.2 Φώσφορος

Ο φώσφορος (P) αποτελεί ένα απαραίτητο στοιχείο του οργανισμού αφού παίζει καθοριστικό ρόλο σε διάφορες βιολογικές διεργασίες. Βρίσκεται στον ενδοκυττάριο χώρο και ο ρόλος του στον οργανισμό είναι :

- ❖ Αποτελεί βασικό συστατικό του οστίτη ιστού (επιμετάλλωση των οστών).
- ❖ Αποτελεί βασικό συστατικό σημαντικών οργανικών μορίων (c-AMP, ATP).
- ❖ Αποτελεί συστατικό δομικών μορίων του οργανισμού (φωσφοπρωτεΐνες, φωσfolιπίδια, νουκλεϊκά οξέα).
- ❖ Επηρεάζει την ενζυμική δραστηριότητα.

❖ Συμβάλλει στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας (Penido and Alon 2012).

Ο φώσφορος στον οργανισμό βρίσκεται με τη μορφή αλάτων και η συνολική ποσότητα φωσφόρου στο ανθρώπινο σώμα αντιστοιχεί στο 1% του σωματικού βάρους. Ο φώσφορος εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στα οστά και στα δόντια (85%) ενώ ο υπόλοιπος κατανέμεται στους μαλακούς ιστούς (15%) και στο εξωκυττάριο υγρό (0,1%).

Οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την ομοιόσταση του φωσφόρου στον οργανισμό είναι: 1) Διαιτητική πρόσληψη του φωσφόρου 2) Η καλσιτριόλη, η οποία αυξάνει την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου 3) Η παραθορμόνη (PTH), η οποία μειώνει την επαναρρόφηση του φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο και ταυτόχρονα διεγείρει την οστική απορρόφηση με αποτέλεσμα την απελευθέρωση του φωσφόρου στον ορό 4) Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-23 (FGF-23) και 5) Οι νεφροί μέσω της απέκκρισης και επαναρρόφησης.

Οι νεφροί αποτελούν τους κύριους ρυθμιστές του ισοζυγίου του P. Καθημερινά διηθούνται 600-800mg P από το οποία το 90% επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο με συμμεταφορά Na^+ . Τα νεφρικά σωληνάρια έχουν μία μέγιστη ικανότητα επαναρρόφησης P, πέραν της οποίας ο P απεκκρίνεται. Επί νεφρικής δυσλειτουργίας παρατηρείται κατακράτηση φωσφόρου αλλά τα επίπεδά του στον ορό αυξάνονται μόνο όταν η κάθαρση της κρεατινίνης κατέλθει κάτω των 30ml/min (Penido and Alon 2012).

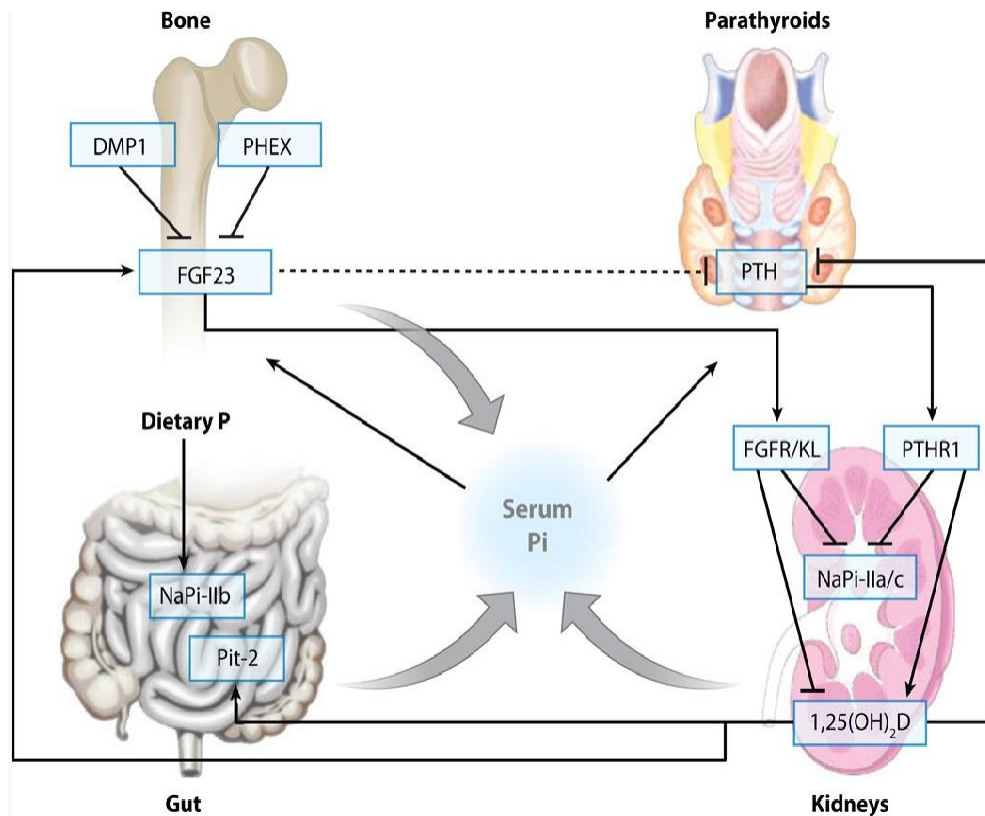
Η υπερφωσφαταιμία, δηλαδή η αυξημένη συγκέντρωση του P στον ορό ($>1,46\text{mmol/L}$), είναι μία συνηθισμένη επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας που οδηγεί σε δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό και ενσυνεχεία σε Νεφρική Οστική Νόσο (CKD-BMD). Συγκεκριμένα, στην χρόνια νεφρική νόσο καθώς μειώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, αυξάνεται η συγκέντρωση των φωσφορικών αλάτων στον ορό. Στα αρχικά στάδια της νόσου δεν παρατηρείται αύξηση στην συγκέντρωση των φωσφορικών διότι υπάρχουν αντισταθμιστικοί μηχανισμοί που διατηρούν τα φωσφορικά σε φυσιολογικά επίπεδα. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι κατά κύριο λόγο ο αυξητικός

παράγοντας των ινοβλαστών-23 (FGF-23) και η παραθορμόνη (PTH). Η κατακράτηση των φωσφορικών διεγείρει την έκκριση αυτών των μορίων με αποτέλεσμα:

- i Τη μειωμένη νεφρική επαναρρόφηση του P.
- i Τη μειωμένη δραστικότητα του ενζύμου 1-α υδροξυλάση, ως αποτέλεσμα της δράσης του FGF-23, που έμμεσα οδηγεί σε μειωμένη εντερική απορρόφηση του P.

Αυτοί οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί προσπαθούν να ομαλοποιήσουν τις τιμές του φωσφόρου στον ορό. Ωστόσο, καθώς ο ρυθμός πειραματικής διήθησης συνεχίζει να μειώνεται, η νεφρική απέκκριση των φωσφορικών μειώνεται ταυτόχρονα με αποτέλεσμα την συσσώρευσή τους στον ορό και την εγκατάσταση της υπερφωσφαταιμίας. Επιπλέον, η αυξημένη συγκέντρωση του P προκαλεί περαιτέρω έκκριση της παραθορμόνης και του παράγοντα FGF-23 και οδηγεί σε υπασβεστιαμία. Η υπασβεστιαμία προκύπτει ιδίως: 1)

Τα φωσφορικά δεσμεύουν τα ιόντα Ca^{2+} και 2) ο παράγοντας FGF-23 οδηγεί σε μείωση της ενεργής μορφής της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, λόγω μειωμένης δραστικότητας της 1-α υδροξυλάσης, με συνέπεια την μειωμένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου (εικόνα 15). Τόσο η υπερφωσφαταιμία όσο και η υπασβεστιαμία διεγείρουν την έκκριση της παραθορμόνης προκαλώντας δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό. Ο δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός διεγείρει με τη σειρά του την οστική απορρόφηση σε μεγαλύτερο βαθμό από τον σχηματισμό του οστού και ως εκ τούτου οδηγεί σε απώλεια της οστικής πυκνότητας (BMD) (Shamanand Kowalski 2016).



Εικόνα 15. Ρύθμιση της ομοιόστασης του φωσφόρου. Η 1,25-(OH)₂D₃ διεγείρει την απορρόφηση φωσφόρου από το έντερο. Ο παράγοντας FGF-23 αυξάνει την απέκκριση των φωσφορικών από τους νεφρούς, μειώνει την σύνθεση της 1,25-(OH)₂D₃ και μειώνει την παραγωγή της PTH. Η PTH αυξάνει την απέκκριση των φωσφορικών από τους νεφρούς και αυξάνει την σύνθεση της 1,25-(OH)₂D₃. (Civelek et al. 2014).

3.2.3 Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι μία συνηθισμένη επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) καθώς και από διαταραχές στην ομοιόσταση του ασβεστίου, του φωσφόρου και της βιταμίνης D. Οι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν αυξημένα ποσοστά οστικών ασθενειών. Εξαιτίας αυτού, ο παγκόσμιος οργανισμός KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) αναφέρει στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της νεφρικής ανεπάρκειας την παρακολούθηση των επιπέδων της παραθορμόνης για όλους τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 3 (GFR < 60 ml/min/1,73m³) (Yuen 2016).

Υπάρχουν δύο τύποι υπερπαραθυρεοειδισμού, ο πρωτογενής και ο δευτερογενής. Στον πρωτογενή υπάρχει μία διόγκωση του παραθυρεοειδούς αδένος που προκαλεί υπερπαραγωγή της PTH και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεσταιμία). Από την άλλη, ο δευτερογενής είναι αποτέλεσμα των χαμηλών επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Τα χαμηλά επίπεδα του ασβεστίου διεγείρουν την παραγωγή και έκκριση της παραθορμόνης προκειμένου να ομαλοποιηθούν οι τιμές του ασβεστίου στο πλάσμα.

Η PTH είναι ο κύριος ρυθμιστής της ομοιόστασης του ασβεστίου. Συγκεκριμένα, οι δράσεις της περιλαμβάνουν :

- ❖ Η PTH διεγείρει την παραγωγή οστεοκλαστών με αποτέλεσμα τη νοστική απορρόφηση και την αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό.
- ❖ Η PTH ενεργοποιεί το ένζυμο 1-α υδροξυλάση που καταλύει τη μετατροπή της 25-(OH)D₃ στην ενεργή μορφή της, δηλαδή την 1,25-(OH)₂D₃. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη εντερική απορρόφηση τόσο του ασβεστίου όσο και του φωσφόρου.
- ❖ Η PTH αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση του ασβεστίου ενώ μειώνει τη νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου (Yuen 2016).

Ο υποδοχέας της PTH (PTH1R) εκφράζεται κυρίως στα οστά και στους νεφρούς. Ωστόσο, συναντάται και σε μία ποικιλία ιστών που δεν θεωρούνται κλασικοί στόχοι της PTH. Αρχικά, οι οστεοβλάστες και τα χονδροκύτταρα του αρθρικού χόνδρου θεωρούνταν ως τα κύρια κύτταρα-στόχοι της δράσης της PTH. Εντούτοις, στη συνέχεια έρευνες που πραγματοποιήθηκαν *in vivo* έδειξαν ότι η PTH δρα άμεσα στα οστεοκύτταρα. Η PTH ασκεί σημαντικές δράσεις στα οστά. Η αύξηση των επιπέδων της PTH έχει τόσο αναβολικές όσο και καταβολικές επιδράσεις στον σκελετό ανάλογα με το χρονικό διάστημα αυτής της αύξησης. Τα συνεχώς αυξανόμενα επίπεδα της PTH, όπως παρατηρούνται στον πρωτογενή και δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό, αυξάνουν τον ρυθμό οστικής ανακατασκευής και οδηγούν σε απορρόφηση του οστού. Σε αντίθεση, η αύξηση των επιπέδων της PTH

διακεκομμένα και για λίγο χρονικό διάστημα κάθε φορά έχει αναβολική δράση. Τα συνεχή αυξανόμενα επίπεδα της PTH σχετίζονται με υπερβολική παραγωγή τόσο οστεοκλαστών όσο και οστεοβλαστών. Εντούτοις, η απορρόφηση του οστού είναι μεγαλύτερη από τον σχηματισμό του οστού με αποτέλεσμα αυτή η ανισορροπία να οδηγεί σε οστική απώλεια. Από την άλλη, η διαλείπουσα χορήγηση της PTH, η οποία προκαλεί αύξηση των επιπέδων της ορμόνης για 1 έως 2 ώρες κάθε μέρα, οδηγεί σε καθαρή διέγερση του οστικού σχηματισμού παρά σε οστική διάσπαση οδηγώντας σε εντυπωσιακές αυξήσεις, ειδικά στο συμπαγές οστό της σπονδυλικής και του ισχίου (Bellido, Saini, and Pajevic 2013).

Πολλές έρευνες έχουν σχεδιαστεί ώστε να κατανοήσουν και εξηγήσουν τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στις αναβολικές και καταβολικές δράσεις της PTH. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ποντίκια, έχουν δείξει ότι η συνεχής αύξηση των επιπέδων της PTH ή η διαλειμματική οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των οστεοβλαστών μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Ειδικότερα, η αναβολική δράση της διαλειμματικής αύξησης των επιπέδων της PTH οφείλεται στην αναστολή της απόπτωσης των οστεοβλαστών ενώ η αναβολική δράση των συνεχών αυξημένων επιπέδων της PTH οφείλεται στην άμεση επίδραση της ορμόνης στα οστεοκύτταρα με αποτέλεσμα την αναστολή της έκφρασης του γονιδίου SOST και συνεπώς της παραγωγής του γονιδιακού προϊόντος, της σκληροστίνης. Η σκληροστίνη αποτελεί σημαντικό αναστολέα του κυτταρικού μονοπατιού σηματοδότησης Wnt/ β -κατενίνη που συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και επιβίωση των οστεοβλαστών. Η καταβολική της δράση οφείλεται στον κρίσιμο ρόλο που παίζει στο σύστημα RANKL-RANK-OPG αφού επάγει την έκφραση του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-Κβ (RANKL) και της οστεοπροτεγερίνης (OPG), ρυθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο την οστεοκλαστογέννηση. Τα υψηλά επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνουν την έκφραση του RANKL και μειώνουν την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης στους οστεοβλάστες, οδηγώντας σε αυξημένο λόγο RANKL/OPG, συνεπώς και αυξημένη οστική απορρόφηση. Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι η παραθορμόνη επάγει την έκφραση του RANKL και στα οστεοκύτταρα ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την οστεοκλαστογένεση. Συν τοις άλλοις, η

καταβολική της δράση οφείλεται στο γεγονός ότι επάγει την έκφραση της χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 των μονοκυττάρων/μακροφάγων (MCP-1) από τους οστεοβλάστες, που ενισχύει την απορρόφηση των οστών λόγω της διαφοροποίησης των πρόδρομων οστεοκλαστών σε οστεοκλάστες (Bellido, Saini, and Pajevic 2013).

Η παθοφυσιολογία του υπερπαραθυρεοειδισμού είναι πολύπλοκη και δεν είναι πλήρως κατανοητή. Αύξηση των επιπέδων της παραθορμόνης παρατηρείται όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μικρότερος από 60ml/min/1,73m^3 . Οι διαταραχές των επιπέδων του ασβεστίου και του φωσφόρου παρατηρούνται πολύ αργότερα όταν $\text{GFR} < 40\text{ml/min/1,73m}^3$. Καθώς μειώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, τα επίπεδα του P αυξάνονται στον ορό προκαλώντας υπασβεστιαιμία διότι ο P δεσμεύει το ασβέστιο σχηματίζοντας φωσφορικό ασβέστιο (CaHPO_4), το οποίο οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της παραγωγής της PTH. Επιπλέον, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια προκαλεί μείωση της δραστηριότητας της 1-α υδροξυλάσης με αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση της ενεργούς μορφής της βιταμίνης D οπότε και μειωμένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί στην εγκατάσταση υπασβεστιαιμίας και στην περαιτέρω διέγερση των παραθυρεοειδών αδένων. Εξαιτίας των παραπάνω, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό συστήνεται μία δίαιτα φτωχή σε φώσφορο. Συγκεκριμένα, ο National Kidney Foundation προτείνει ένα διαιτητικό περιορισμό της πρόσληψης του φωσφόρου στα $800\text{-}1000\text{mg/day}$. Επίσης, επειδή οι δίαιτες χαμηλές σε φώσφορο είναι αρκετά δύσκολες να υιοθετηθούν και να διατηρηθούν στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια χορηγούνται δεσμευτές φωσφόρου. Εκτός αυτών, ο KDIGO προτείνει τη χορήγηση αναλόγων της βιταμίνης D σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 3-5 με σκοπό την αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας, της υπασβεστιαιμίας και της ανεπάρκειας βιταμίνης D (Yuen 2016).

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός που παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οδηγεί τελικά σε πλήθος οστικών διαταραχών με αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα καταγμάτων σε αυτούς τους ασθενείς, τη μειωμένη ποιότητα ζωής και τον αυξημένο κίνδυνο θανάτου (Yuen 2016).

3.2.4 Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-23(FGF-23)

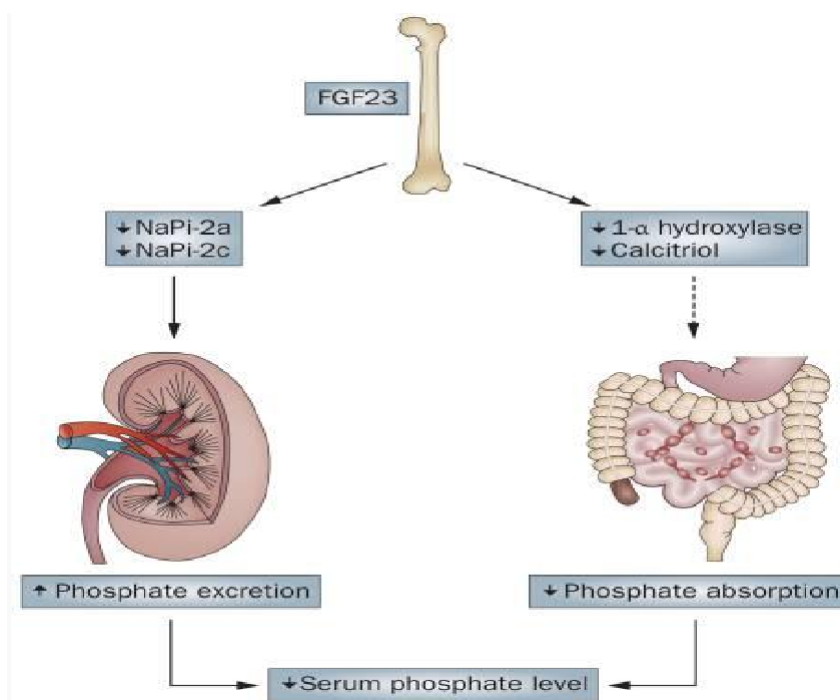
Η ρύθμιση του μεταβολισμού των μετάλλων επιτυγχάνεται μέσω σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ ορμονικών παραγόντων και οργάνων-στόχων. Στο παρελθόν, επικρατούσε η αντίληψη ότι η ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου ήταν κυρίως αποτέλεσμα της δράσης της παραθορμόνης και της βιταμίνης D. Σήμερα, γνωρίζουμε ότι κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων του ασβεστίου και ιδίως του φωσφόρου παίζει ένας άλλος παράγοντας, ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-23 (FGF-23).

Ο παράγοντας FGF-23 είναι μία πολυπεπτιδική ορμόνη, αποτελούμενη από 251 αμινοξέα. Παράγεται κυρίως από τα οστεοκύτταρα και τους οστεοβλάστες, καθιστώντας τα οστά ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο που συμμετέχει στη ρύθμιση του μεταβολισμού των μετάλλων μέσω της αποστολής σημάτων με διαμεσολαβητή τον παράγοντα FGF-23.

Ήδη από τα πρώτα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου, παρατηρείται μία αύξηση των επιπέδων του παράγοντα FGF-23 καθώς και της πρωτεΐνης Klotho, που αποτελεί συμπαράγοντα του FGF-23 και μεσολαβεί τη σύνδεση του με τον υποδοχέα του, FGFR1. Η παραγωγή και έκκριση του παράγοντα FGF-23 από τα οστά διεγείρεται : 1) Από τα υψηλά επίπεδα του φωσφόρου στον ορό και 2) ως απάντηση στα υψηλά επίπεδα της καλσιτριόλης ($1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$). Βέβαια, πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του παράγοντα FGF-23 αυξάνονται προτού παρατηρηθούν αλλαγές στις συγκεντρώσεις του ασβεστίου, του φωσφόρου και της παραθορμόνης και για αυτό αναγνωρίζεται πλέον ως ένας από τους πρώιμους δείκτες ανίχνευσης της νεφρικής οστικής νόσου (CKD-BMD) (Fukagawa and Kazama 2006).

Ο παράγοντας FGF-23 δρα κυρίως στους νεφρούς και στον παραθυρεοειδή αδένα. Οι κύριες δράσεις του συμπεριλαμβάνουν (εικόνα 16) :

- Μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου καταστέλλοντας την έκφραση του συμμεταφορέα Na^+/P με αποτέλεσμα την αυξημένη απέκκριση του φωσφόρου στα ούρα.
- Καταστολή της νεφρικής παραγωγής της $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ μέσω της αναστολής της έκφρασης του γονιδίου CYP27B1 που κωδικοποιεί το ένζυμο 1-α υδροξυλάση με αποτέλεσμα την αδυναμία σύνθεσης της ενεργής μορφής της βιταμίνης D και κατ' επέκταση τη μειωμένη εντερική απορρόφηση του φωσφόρου.
- Αύξηση της επαναρρόφησης του ασβεστίου μέσω αύξησης της έκφρασης των ιοντικών διαύλων TRPV5 (Transient Receptor Potential Vanilloid, θερμοευαίσθητοι μη ειδικοί διάυλοι ιόντων).
- Διέγερση της έκφρασης των διαύλων συμμεταφοράς Na^+/Cl^- στο αρχικό τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, η λειτουργία των οποίων αναστέλλεται από τα θειαζιδικά διουρητικά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση του Na^+ , την αύξηση του όγκου πλάσματος, την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και την καρδιακή υπερτροφία.
- Μείωση της παραγωγής και έκφρασης της παραθορμόνης (PTH) (Bacchetta et al. 2012).



Εικόνα 16. Οι κύριες δράσεις του παράγοντα FGF-23. Ο παράγοντας FGF-23 επάγει την 1) τη μειωμένη νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου και 2) τη μειωμένη εντερική του απορρόφηση (Manuscript 2011).

Αρκετές δημοσιεύσεις έχουν αναδείξει τις σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα του παράγοντα FGF-23 σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πολλοί συγγραφείς έχουν δείξει ότι στα πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου τα επίπεδα του παράγοντα FGF-23 είναι αυξημένα ακόμα και όταν τα επίπεδα της παραθορμόνης δεν αυξάνονται σημαντικά. Για πολλά χρόνια, η συσσώρευση των φωσφορικών αλάτων και η ανεπάρκεια της βιταμίνης D θεωρούνταν οι βασικοί παράγοντες που εμπλέκονταν στην ανάπτυξη του δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμού. Ωστόσο, η ανακάλυψη του παράγοντα FGF-23 φαίνεται να αλλάζει τα δεδομένα. Στα αρχικά στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου τα υψηλά επίπεδα του φωσφόρου στον ορό (δεν συνοδεύεται απαραίτητα από υπερφωσφαταιμία) διεγείρουν την έκφραση της PTHrP, η οποία και ο παράγοντας FGF-23. Και οι δύο αυτές οι ορμόνες προάγουν την νεφρική απέκκριση του φωσφόρου. Παρόλα αυτά, ο παράγοντας FGF-23 αναστέλλει τη δράση του ενζύμου 1-αυδροξυλάση μεσενέπεια της μείωσης των επιπέδων της $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε περαιτέρω έκκριση της παραθορμόνης και στην εγκατάσταση ενός φαύλου κύκλου. Στα προχωρημένα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου, όπου οι νεφρώνες μειώνονται σε αριθμό, η νεφρική απέκκριση του φωσφόρου δεν μπορεί να αντισταθμίσει τα υψηλά επίπεδα του στον ορό παρά τα υψηλά επίπεδα του παράγοντα FGF-23. Σε αυτό το στάδιο τα υψηλά επίπεδα των φωσφορικών σε συνδυασμό με τα μειωμένα επίπεδα της $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ οδηγούν προοδευτικά στην εγκατάσταση του δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Fukagawa and Kazama 2006).

3.2.5 Σκληροστίνη

Η σκληροστίνη είναι μία μικρή πρωτεΐνη που εκφράζεται από το γονίδιο SOST στα οστεοκύτταρα, τα οστικά κύτταρα που ανταποκρίνονται στα μηχανικά ερεθίσματα που ασκούνται στο σκελετό και φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής. Όταν η σκληροστίνη δεσμεύεται στους υποδοχείς της, στην κυτταρική

επιφάνεια των οστεοβλαστών ξεκινά ένας καταρράκτης ενδοκυττάριας σηματοδότησης, με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή σχηματισμού οστού. Σπάνιες γενετικές παθήσεις των οστών, όπως η σκληροστέωση και η νόσος VanBuchem, που οδηγούν σε χαμηλά επίπεδα σκληροστίνης έχουν συσχετιστεί με ένα φαινότυπο υψηλής οστικής πυκνότητας (BMD) και μειωμένου κινδύνου καταγμάτων. Αυτό έχει οδηγήσει στην ιδέα ότι οι παρεμβάσεις που καταστέλλουν τη δράση της σκληροστίνης θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες στη θεραπεία ασθενών με οστεοπόρωση ή με άλλες σκελετικές διαταραχές που σχετίζονται με χαμηλή οστική μάζα, αφού οι χημικές ενώσεις που αναστέλλουν τη δράση της φαίνεται να διεγείρουν τον σχηματισμό οστού και να μειώνουν την απορρόφηση, οδηγώντας σε αύξηση της οστικής πυκνότητας(BMD).

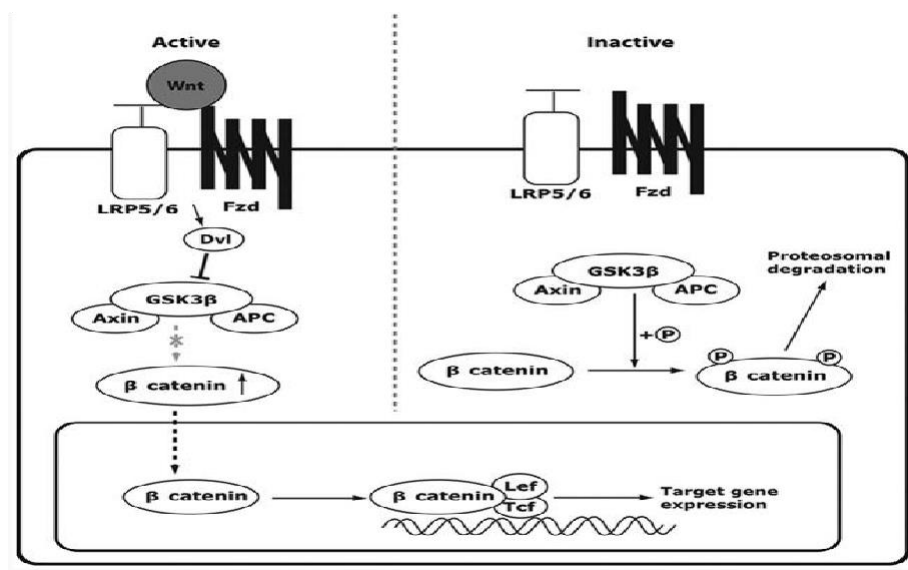
Η κύρια δράση της σκληροστίνης είναι η αναστολή του κυτταρικού μονοπατιού σηματοδότησης Wnt, με αποτέλεσμα την αναστολή του οστικού σχηματισμού και της επιμετάλλωσης των οστών. Συγκεκριμένα, η οδός σηματοδότησης Wnt είναι μία οδός μεταγωγής σήματος μέσω της δέσμευσης πρωτεϊνών σε ειδικούς υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια και αποτελεί βασικό ρυθμιστή του οστικού σχηματισμού καθώς συμβάλλει στη φυσιολογική λειτουργία και διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Διακρίνονται δύο διαφορετικά μονοπάτια :

- 1 Η κλασική σηματοδότηση Wnt
- 2 Η μη κλασική σηματοδότηση Wnt

Ο διαχωρισμός αυτός βασίζεται στη διαμεσολάβηση ή όχι της πρωτεΐνης β-κατενίνης. Συγκεκριμένα το μη κλασικό μονοπάτι σηματοδότησης Wnt δρα ανεξάρτητα από την β-κατενίνη. Η β-κατενίνη είναι ένα μόριο που ενώνει την E-καντχερίνη με τα ινίδια ακτίνης του κυτταροσκελετού. Η ύπαρξη ελεύθερου μορίου β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα οδηγεί στην ένωση του με την οικογένεια των μεταγραφικών παραγόντων TCF και στη συνέχεια στην ενεργοποίηση μεταγραφής γονιδίων που διαθέτουν TCF bindingelement. Η β-κατενίνη βρίσκεται ενωμένη σε ένα σύμπλοκο που αποτελείται από την axin, το APC (adenomatouspolyposiscellprotein), τα PP2A (proteinphosphatase 2A catalyticand

regulatory) και το GSK-3 β (glycogensynthasekinase 3 β) που φαίνεται ότι έχει κομβικό ρόλο καθώς φωσφορυλιώνει την β -κατενίνη σταθεροποιώντας το σύμπλοκο.

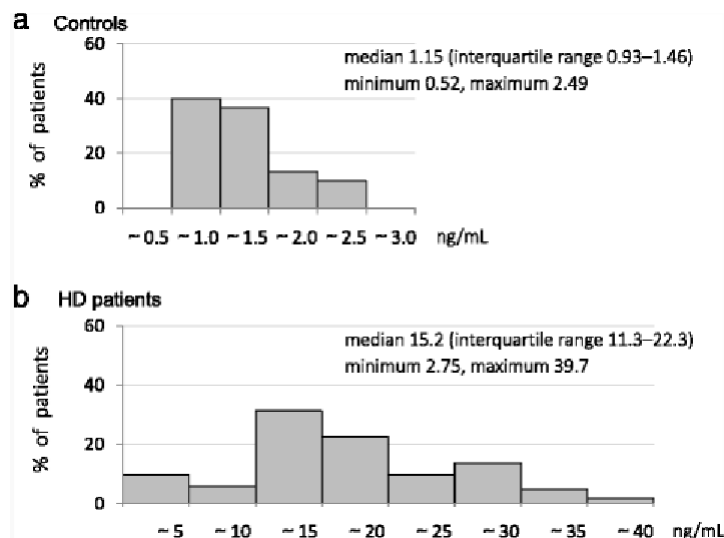
Οι πρωτεΐνες Wnt αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια γλυκοπρωτεϊνών που δεσμεύονται στους υποδοχείς Frizzled, που είναι μία κατηγορία διαμεμβρανικών υποδοχέων. Ωστόσο για να διευκολυνθεί η σύνδεση των πρωτεϊνών Wnt με τον υποδοχέα Frizzled μπορεί να απαιτηθούν συν-υποδοχείς όπως ο υποδοχέας LRP5/6 (low-density-lipoprotein-related protein5/6). Το Wnt δρα ενωμένο με τον διαμεμβρανικό υποδοχέα FRZ. Αυτός ασκεί την δράση του μέσω των Dvl πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με την axin η οποία χάνει την δομική της συσχέτιση με την GSK-3 β και η τελευταία με τη σειρά της τη δυνατότητα να φωσφορυλιώνει την β κατενίνη κρατώντας την στο σύμπλοκο ώστε να οδηγηθεί προς αποδόμηση. Έτσι η β κατενίνη είναι ελεύθερη να συμμετέχει στην μεταγραφή των γονιδίων που θα προσδώσουν επιθετικούς χαρακτήρες στο κύτταρο (Lewiecki 2014) (εικόνα17).



Εικόνα 17. Κλασική σηματοδότηση του κυτταρικού μονοπατιού Wnt/ β -κατενίνη (Liu et al. 2013).

Η σκληροστίνη εμφανίζεται τα τελευταία χρόνια ως κύριος ρυθμιστής της νεφρικής οστεοδυστροφίας. Έρευνες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα ποντικών με προοδευτική μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, έδειξαν ότι η έκκριση της σκληροστίνης από τα

οστεοκύτταρα παρατηρήθηκε νωρίτερα, πριν από τις αλλαγές στα επίπεδα της PTH και του παράγοντα FGF-23. Σε μία μελέτη βιοψίας οστών, όπου συμμετείχαν ασθενείς σε διάφορα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου, βρέθηκε ότι σε όλα τα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου τα επίπεδα της σκληροστίνης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και τα μέγιστα επίπεδα της παρατηρήθηκαν στα στάδια 2 και 3 της χρόνιας νεφρικής νόσου. Η σχέση αυτή βρέθηκε και σε ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση. Στο παρακάτω διάγραμμα φαίνονται οι διαφορές στις τιμές της σκληροστίνης μεταξύ των ασθενών που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση και της ομάδας ελέγχου, με τους πρώτους να εμφανίζουν αρκετά υψηλότερες συγκεντρώσεις αυτής της πρωτεΐνης (εικόνα 18). Γενικά, πολλές έρευνες έχουν συμπεράνει ότι τα επίπεδα της σκληροστίνης αυξάνονται, καθώς μειώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, λόγω της προοδευτικής επιδείνωσης της νόσου. Αυτή η αύξηση μπορεί να οφείλεται είτε στη μειωμένη νεφρική απέκκριση της είτε στην αυξημένη παραγωγή της από τα οστεοκύτταρα είτε στο συνδυασμό αυτών των δύο. Η αύξηση αυτή που παρατηρείται στα επίπεδα της σκληροστίνης είναι πιθανότατα αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής παρά της μειωμένης νεφρικής απέκκρισης καθώς πρόσφατη κλινική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 120 ασθενείς σταδίου ΧΝΝ 1-5, έδειξε αυξημένη, παρά μειωμένη, απέκκριση της σκληροστίνης στα νεφρά παρά την μειωμένη νεφρική λειτουργία. Περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες ώστε να αναδειχθεί η αιτία αυτής της αύξησης καθώς και ο μηχανισμός που εμπλέκεται στη ρύθμιση της αυξημένης παραγωγής της σκληροστίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ (Brandenburgetal. 2018).



Εικόνα 18. Τα επίπεδα της σκληροστίνης α) στην ομάδα ελέγχου και β) σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Ο μέσος όρος των επιπέδων της σκληροστίνης στην ομάδα ελέγχου ήταν 1,15ng/mL ενώ στην ομάδα των ασθενών σε αιμοκάθαρση κυμαινόταν στα 15,2 ng/mL (Asamiya, Tsuchiya, and Nitta 2016).

Διάφοροι κλινικοί και βιολογικοί παράγοντες έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται με τα επίπεδα της σκληροστίνης. Η ηλικία, τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό, ο παράγοντας FGF-23 καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος είναι μερικές από τις μεταβλητές που βρέθηκαν ότι συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα της σκληροστίνης στον ορό. Αντιθέτως, ο *CeJka* και οι συνεργάτες του ήταν από τους πρώτους που παρατήρησαν μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της σκληροστίνης ορού και των επιπέδων της PTH. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια και από άλλες έρευνες (Delanaye et al. 2015).

Με βάση τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι η σκληροστίνη αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νεφρικής οστικής νόσου. Βέβαια ακόμα απαιτούνται περαιτέρω έρευνες ώστε να αποσαφηνιστούν οι ακριβείς μηχανισμούς με τους οποίους δρα αυτή η πρωτεΐνη και επίσης να αναδείξουν την αλληλεπίδραση μεταξύ της PTH και της σκληροστίνης καθώς αυτή η ισορροπία, μπορεί να είναι κομβικής σημασίας για την ανάπτυξη νεφρικής οστικής νόσου.

3.2.6 Πρωτεΐνη DKK1

Για περισσότερο από μία δεκαετία το κυτταρικό μονοπάτι σηματοδότησης Wnt/ β -catenin βρίσκεται στο επίκεντρο κλινικών ερευνών, λόγω του κεντρικού ρόλου που εμφανίζει στη ρύθμιση του οστικού σχηματισμού και στη διατήρηση της οστικής μάζας. Η ενεργοποίηση της σηματοδότησης Wnt/ β -catenin φαίνεται να αυξάνει τον σχηματισμό οστού ενώ μειώνει την οστική απορρόφηση. Το μονοπάτι αυτό αναστέλλεται από διάφορους παράγοντες μεταξύ των οποίων, η σκληροστίνη και η πρωτεΐνη DKK1 (Dickkopf-related protein-1), οι οποίοι έχουν μελετηθεί περισσότερο. Αυτοί οι παράγοντες φαίνονται να εμπλέκονται στην παθογένεια της Νεφρικής Οστικής Νόσου λόγω της διαταραγμένης σηματοδότησης Wnt/ β -catenin που επάγουν. Βέβαια, προς το παρόν οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί με στόχο να αναδείξουν αυτήν την θεωρία εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

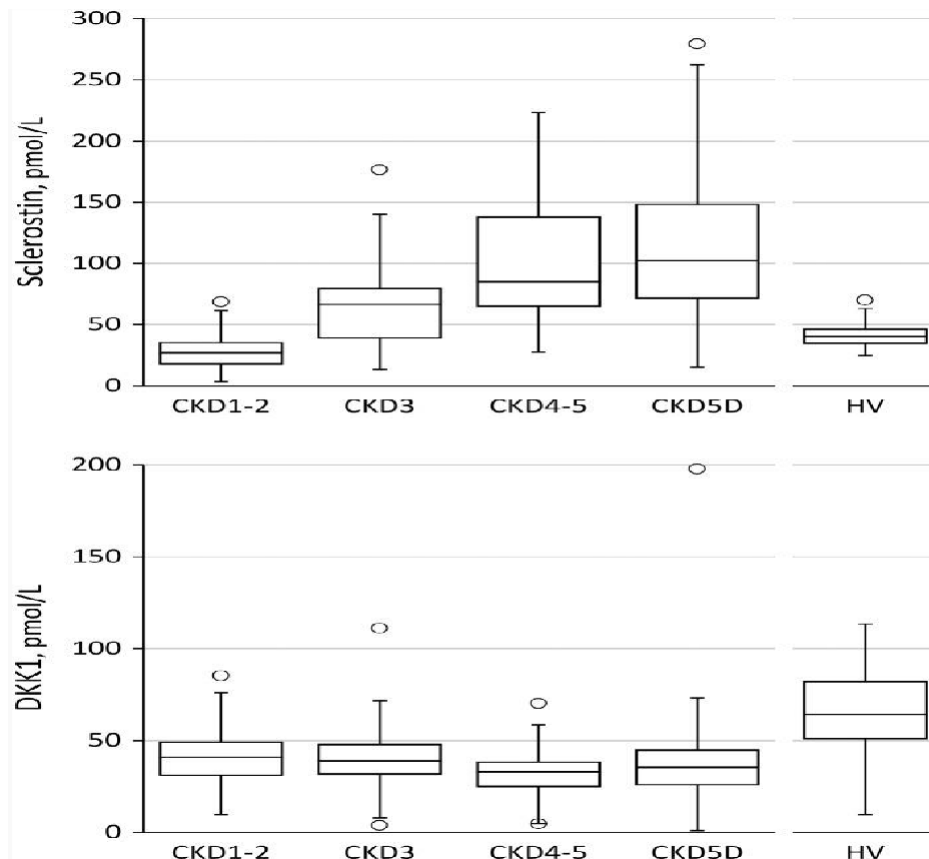
Όπως αναφέραμε προηγουμένως, οι πρωτεΐνες Wnt είναι μία μεγάλη οικογένεια εκκρινόμενων γλυκοπρωτεϊνών που ενεργοποιούν έναν καταρράκτη σηματοδότησης που είναι απαραίτητος για τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και επομένως τον σχηματισμό οστού. Η κλασική οδός σηματοδότησης Wnt/ β -catenin, ξεκινά με την πρόσδεση της πρωτεΐνης Wnt στον υποδοχέα Frizzled, ο οποίος βρίσκεται συνδεδεμένος με τον συν-υποδοχέα LRP5/6 (low-density-lipoprotein-related protein 5/6). Αυτή η οδός σηματοδότησης αναστέλλεται από διάφορους ανταγωνιστές. Οι αναστολείς αυτοί είτε δεσμεύουν τις πρωτεΐνες Wnt, αποτρέποντας την αλληλεπίδραση τους με τους υποδοχείς, είτε συνδέονται με τον υποδοχέα LRP5/6, εμποδίζοντας τη σύνδεση του παράγοντα Wnt με το σύμπλοκο των υποδοχέων, είτε μειώνουν τη διαθεσιμότητα των πρωτεϊνών Wnt. Συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη DKK1 που εκκρίνεται τόσο από τους οστεοβλάστες όσο και από τους οστεοκλάστες αναστέλλει τη σηματοδότηση Wnt/ β -catenin λόγω της σύνδεσής της στον υποδοχέα LRP5/6 με αποτέλεσμα την εσωτερικοποίηση του συμπλόκου των υποδοχέων (Lewiecki 2014).

Η ρύθμιση της έκφρασης της σκληροστίνης και της πρωτεΐνης DKK1 στα οστά είναι πολύπλοκη και εν μέρει κατανοητή. Μεταξύ των ρυθμιστικών παραγόντων που διεγείρουν την έκφρασή τους φαίνεται να είναι οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες και η καλσιτονίνη. Αντιθέτως, τα οιστρογόνα και η παραθορμόνη φαίνεται να μειώνουν την έκφραση των αναστολέων, γεγονός που εξηγεί τα χαμηλότερα επίπεδά τους σε θηλυκά άτομα σε σχέση με τους άρρενες. Επιπλέον, τα επίπεδα της πρωτεΐνης DKK1 και της σκληροστίνης αυξάνονται σε καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η φλεγμονή ενώ μειώνονται κατά τη διάρκεια της μηχανικής φόρτωσης των οστών.

Η έκφραση της πρωτεΐνης DKK1 δεν περιορίζεται στα οστά. Ειδικότερα, η DKK1 έχει δειχθεί ότι παράγεται από το δέρμα, τους νεφρούς, τον πλακούντα, τον προστάτη και τα αιμοπετάλια. Σε σύγκριση με την σκληροστίνη, τα δεδομένα που έχουμε για τη σχέση μεταξύ της DKK1 και της Νεφρικής Οστικής Νόσου είναι περιορισμένα. Τα επίπεδα της DKK1 στην κυκλοφορία του αίματος επηρεάζονται σε μικρότερο βαθμό από το φύλο, την ηλικία και τη νεφρική λειτουργία σε σχέση με τα επίπεδα της σκληροστίνης. Μελέτες που έχουν διεξαχθεί με στόχο την ανάδειξη της σχέσης μεταξύ των επιπέδων της σκληροστίνης και της νεφρικής λειτουργίας έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Evenepoel, D'Haese, and Brandenburg 2015). Ορισμένοι ερευνητές ανέφεραν, ότι οι τιμές της DKK1 παραμένουν αμετάβλητες με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και επομένως δεν συσχετίζονται με την νεφρική λειτουργία (εικόνα 19). Εντούτοις, υπάρχουν και έρευνες που συμπέραναν ότι τα επίπεδα της DKK1 αυξάνονται καθώς μειώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης η ακόμα και μειώνονται. Τα μειωμένα επίπεδα της DKK1 που παρατηρούνται με την πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου έχουν δειχθεί σε πολλές μελέτες, γεγονός που υποδεικνύει ότι υπάρχει και το ενδεχόμενο η DKK1 να μην σχετίζεται με την νεφρική λειτουργία (Behetsetal. 2017). Επίσης, τα επίπεδα της DKK1 φαίνονται να μην σχετίζονται με την οστική πυκνότητα ενώ φαίνεται να σχετίζονται αρνητικά με την αγγειακή αβεστοποίηση. Από την άλλη, ο Fang και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η χορήγηση παραγόντων που δεσμεύουν την DKK1 σε συνδυασμό με την χορήγηση δεσμευτών φωσφόρου ελάττωσε την αγγειακή αβεστοποίηση και ανέστρεψε τη νεφρική οστεοδυστροφία.

Εκτός από την επίδραση στον σχηματισμό του οστού, η διαταραγμένη σηματοδότηση Wnt/ β -catenin έχει συσχετιστεί με αυξημένη αναλογία RANKL/OPG σε μοντέλα ποντικών χωρίς χρόνια νεφρική νόσο. Λαμβάνοντας υπ' όψη, ότι οι αναστολές της σηματοδότησης Wnt αυξάνονται σε ασθενείς με ΧΝΝ, το οποίο οδηγεί στην καταστολή της σηματοδότησης Wnt στα οστά, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι τα αυξημένα επίπεδα των αναστολέων συνεισφέρουν στα αυξημένα επίπεδα του RANKL που παρατηρούνται σε ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (Bisson, Ung, and Mac-Way 2018).

Οι γνώσεις μας για το πώς ρυθμίζεται η οδός Wnt/ β -catenin και για το πώς αυτή η ρύθμιση επηρεάζει την οστική ανακατασκευή σε ασθενείς με ΧΝΝ εμπλουτίζονται συνεχώς, επιτρέποντας μας να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια της Νεφρικής Οστικής Νόσου (CKD-BMD). Οι λίγες μελέτες που διερεύνησαν τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά των αναστολέων της οδού σηματοδότησης Wnt έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ωστόσο η ασφάλεια μίας τέτοιας θεραπείας θα πρέπει να ελεγχθεί διεξοδικά προτού συμπεριληφθεί στα θεραπευτικά πρωτόκολλα των ασθενών με CKD-BMD (Evenepoel, D'Haese, and Brandenburg 2015).



Εικόνα 19. Η συγκέντρωση της σκληροστίνης και της DKK1 στον ορό, σε ασθενείς με ΧΝΝ διαφορετικού σταδίου και σε υγιείς εθελοντές (Behetsetal. 2017).

3.2.7 ΑκτιβίνηΑ

Η ακτιβίνη Α είναι μία κυτταροκίνη που ανήκει στην υπερ-οικογένεια των TGF-β πρωτεϊνών. Ο TGF-β (transforming growth factor-β ή μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας) είναι μία πρωτεΐνη που αρχικά αναγνωρίστηκε ως παράγοντας μετασχηματισμού των μεσεγχυματικών κυττάρων ενώ σήμερα είναι γνωστό ότι έχει ως κύρια λειτουργία την αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Η υπερ-οικογένεια TGF-β πρωτεϊνών περιλαμβάνει περισσότερα από 30 μέλη, από τα οποία τα κυριότερα είναι ο TGF-β, η BMP (Bone Morphogenetic Protein) και η ακτιβίνη, τα οποία συμμετέχουν στη ρύθμιση πολλών βιολογικών πρωτεϊνών όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η αγγειογένεση (Pauklin and Vallier 2015).

Η ακτιβίνη A ανακαλύφθηκε αρχικά λόγω της ικανότητάς της να επάγει την απελευθέρωση της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Η πρωτεΐνη αυτή δρα μέσω της σύνδεσής της σε υποδοχείς που είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες με ενσωματωμένη δράση κινάσηςσερίνης-θρεονίνης (Ser/Thr). Οι υποδοχείς αυτοί έχουν δηλαδή μία περιοχή που έχει την ικανότητα να μεταφέρει μια φωσφορική ομάδα από το ATP σε κατάλοιπα Ser/Thr. Η δράση κινάσης βρίσκεται στο ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα. Η ακτιβίνη A προσδένεται με μεγάλη συγγένεια στον υποδοχέα ακτιβίνης τύπου IIA (ActRIIA) και με μικρότερη συγγένεια στον υποδοχέα τύπου IIB (ActRIIB). Η σύνδεση της ακτιβίνης A στον υποδοχέα της οδηγεί σε ενεργοποίησή του. Ο ενεργοποιημένος, πλέον, υποδοχέας μεταφέρει το μήνυμα στον πυρήνα μέσω των μεταγραφικών παραγόντων Smads. Οι Smads είναι πρωτεΐνες χωρίς ενζυμική δράση, που περιέχουν περιοχές αλληλεπίδρασης με άλλες πρωτεΐνες, το DNA και με μεταγραφικούς παράγοντες. Οι υποδοχείς διαθέτουν μία θέση πρόσδεσης για τις Smads. Η σύνδεση του μεταγραφικού παράγοντα Smad στον υποδοχέα οδηγεί στην φωσφορυλίωσή του. Η φωσφορυλίωση αυτή με τη σειρά της προκαλεί την απομάκρυνσή του από τον υποδοχέα, την είσοδο του στον πυρήνα, την αλληλεπίδρασή του με μεταγραφικούς παράγοντες, που είναι συνδεδεμένοι με το DNA και τέλος τη μεταγραφή του γονιδίου-στόχου. Ωστόσο, η ακτιβίνη A, εκτός από την ενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης, που εξαρτάται από τους μεταγραφικούς παράγοντες Smads, έχει την ικανότητα να ενεργοποιεί και άλλα μονοπάτια σηματοδότησης όπως είναι το μονοπάτι Ras/Raf/Mek/ERK (MAPK) (Pauklin and Vallier2015).

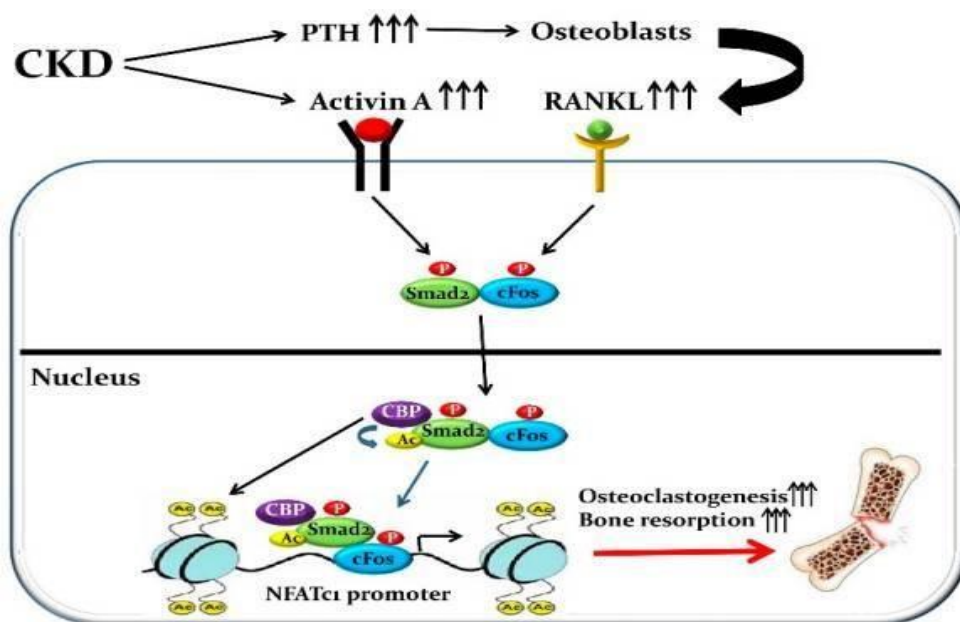
Ο επιπολασμός της οστεοπενίας/οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι υψηλότερος σε σχέση με του γενικού πληθυσμού και αυτό αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Το γεγονός ότι η ΧΝΝ συνδέεται στενά με την εμφάνιση διαφόρων τύπων οστεοπάθειας είναι ευρέως γνωστό. Εντούτοις, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του οστίτη ιστού σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι ασαφείς. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι σε μοντέλα ποντικών με ΧΝΝ παρατηρείται αυξημένη ενεργοποίηση του υποδοχέα ActRIIA και αυξημένα επίπεδα της ακτιβίνης A σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η θεραπεία με έναν παράγοντα που προσδένεται στον υποδοχέα ActRIIA, παρεμποδίζοντας την σύνδεση της ακτιβίνης A με αυτόν, οδήγησε σε αυξημένη οστική

απορρόφηση σε μοντέλα ποντικών που εμφάνιζαν ΧΝΝ. Έτσι η ακτιβίνη Α φαίνεται να παίζει ένα κεντρικό ρόλο στην επαγωγή της απορρόφησης του οστού *in vivo*.

Οι οστεοκλάστες προέρχονται από προγονικά κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς του μυελού των οστών μέσω της επίδρασης μίας σειράς παραγόντων, όπως είναι ο παράγοντας RANKL, ο παράγοντας διέγερσης των αποικιών των μακροφάγων (M-CSF) και η OPG. Στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, η επίδραση του RANKL και του M-CSF, που παράγονται από κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, οδηγεί σε ενεργοποίηση του υποδοχέα RANK και του μεταγραφικού παράγοντα c-fos επάγοντας την έναρξη της οστεοκλαστογένεσης. Η σύνδεση της OPG με τον RANKL αποτρέπει τη σύνδεσή του με τον υποδοχέα του, ρυθμίζοντας έτσι τη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης. Η ισορροπία μεταξύ του RANKL και της OPG έχει καθοριστική σημασία στη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής (boneturnover) που σκοπό έχει τη διαρκή ανανέωση της οστικής μάζας.

Η ακτιβίνη Α εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες και θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην οστική ανάπτυξη. Αυτό μπορεί να οφείλεται στις διεγερτικές επιδράσεις που έχει σε αρκετές αιμοποιητικές κυτταρικές σειρές, συμπεριλαμβανομένων της ερυθράς σειράς, της κοκκιώδους και της μαγακαροκυτταρικής σειράς. Τα μονοκύτταρα/μακροφάγα που αποτελούν κύτταρα της κοκκιώδους σειράς είναι αυτά που διαφοροποιούνται προς οστεοκλάστες. Επίσης ο Fuller και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η ακτιβίνη Α δρα συνεργιστικά με τον παράγοντα RANKL συμβάλλοντας έτσι στην ωρίμανση και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών μέσω του μονοπατιού σηματοδότησης RANKL/RANK. Συγκεκριμένα, η φωσφορυλίωση του μεταγραφικού παράγοντα c-fos, που επάγεται από την σύνδεση του παράγοντα RANKL στον υποδοχέα RANK, οδηγεί στη μετακίνησή του στον πυρήνα. Εκεί δεσμεύεται στον υποκινητή NFATc1 (nuclearfactor-activated T cells 1) με αποτέλεσμα την επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται ανεξάρτητα από τον μεταγραφικό παράγοντα Smad2. Ωστόσο ο συνδυασμός της ακτιβίνης Α με τον παράγοντα RANKL, επάγει τον σχηματισμό ενός ενεργοποιημένου συμπλέγματος c-fos-Smad2, το οποίο δεσμεύεται πιο ισχυρά στον υποκινητή. Παρόλα αυτά είναι ασαφές γιατί η ακτιβίνη Α συνεργάζεται με τον παράγοντα RANKL με στόχο τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών (Sugatani 2018) (εικόνα20).

Παρόλο που δεν υπάρχουν αναφορές ότι τα επίπεδα της ακτιβίνης A αυξάνονται σε ασθενείς με ΧΝΝ, τρέχουσες έρευνες υποδεικνύουν ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα ActRIIA μπορεί να εμπλέκεται στην εμφάνιση και εξέλιξη της Νεφρικής Οστικής Νόσου (CKD-BMD).



Εικόνα 20. Η συνεργιστική δράση της ακτιβίνης A με τον παράγοντα RANKL. Ο συνδυασμός της ακτιβίνης A με τον παράγοντα RANKL οδηγεί στον σχηματισμό ενός συμπλόκου, που αποτελείται από τον ενεργοποιημένο μεταγραφικό παράγοντα cFos και των ενεργοποιημένων παραγόντων Smads. Το σύμπλοκο αυτό δεσμεύεται ισχυρά στον υποκίνητη NFATc1 που επάγει την έκφραση γονιδίων που οδηγούν σε αύξηση της οστεοκλαστογένεσης και της οστικής απορρόφησης (Sugatani 2018).

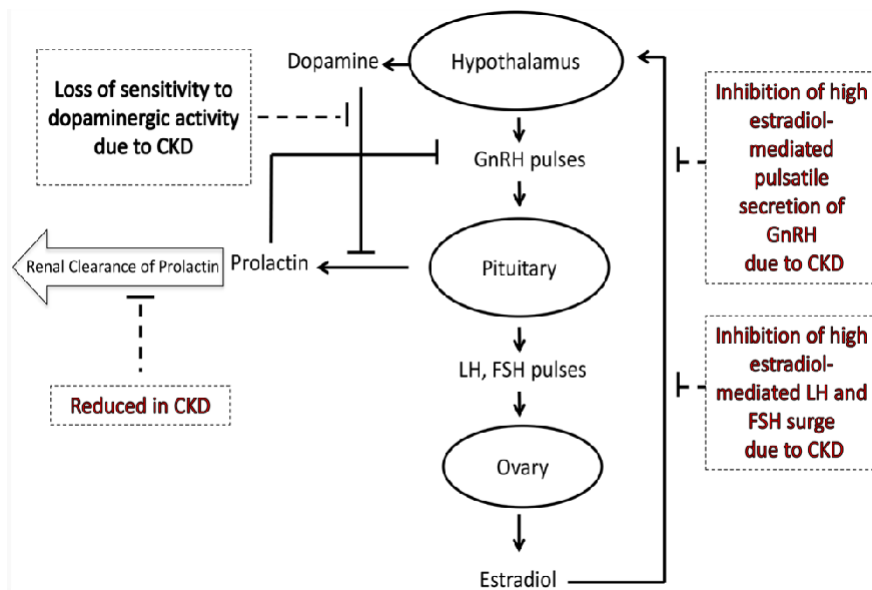
3.2.8 Υπογοναδισμός

Οι διαταραχές του μεταβολισμού της παραθορμόνης, του ασβεστίου και του φωσφόρου που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΝΝ ασκούν ισχυρή επίδραση στην εμφάνιση οστικών διαταραχών. Ωστόσο, τα χαμηλά επίπεδα των ορμονών του φύλου, που ανιχνεύονται σε ασθενείς με ΧΝΝ, φαίνεται να ευθύνονται εν μέρει για την οστική απώλεια που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ως υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται η ανεπάρκεια παραγωγής των ορμονών του φύλου από τους όρχεις (άνδρες) και τις ωοθήκες (γυναίκες) αντίστοιχα. Η ανεπάρκεια των

ορμονών του φύλου εμφανίζεται σε ένα υψηλό ποσοστό ασθενών με μειωμένη νεφρική κάθαρση, με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και αποτελεί ένα βασικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης στους ασθενείς αυτούς. Ο υπογοναδισμός επηρεάζει περίπου τα δύο τρίτα των ανδρών και των γυναικών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD). Συγκεκριμένα, σε μελέτη που συμμετείχαν άνδρες με ESRD μόνο το 23% είχε φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης ($>14\text{nmol/L}$). Όσον αφορά στις γυναίκες, η ΧΝΝ συνοδεύεται συχνά από διαταραχές της έμμηνου ρύσης και από προβλήματα γονιμότητας, λόγω της μειωμένης παραγωγής των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Σε έρευνα που συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας <55 ετών με ESRD το 58% εξ' αυτών εμφάνιζε αμηνόρροια και το 28% αυτών βρισκόταν σε εμμηνόπαυση (Douchantsis 2009).

Η έκκριση των ορμονών του φύλου εξαρτάται από τον αναπαραγωγικό άξονα ή αλλιώς τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων. Ο έλεγχος του αναπαραγωγικού άξονα ξεκινά από τον υποθάλαμο, με την περιοδική παλμική έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH). Σε απάντηση στην GnRH, η υπόφυση εκκρίνει τις γοναδοτροπίνες στην κυκλοφορία του αίματος, την ωχρινότροπο ορμόνη (LH) και την θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH). Αυτές οι ορμόνες προκαλούν στη συνέχεια τη παραγωγή από τις γονάδες μιας ποικιλίας στεροειδών ορμονών, όπως οιστραδιόλη, προγεστερόνη, ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη. Η ΧΝΝ φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά αυτόν τον άξονα με αποτέλεσμα την απώλεια της περιοδικής παλμικής έκκρισης της GnRH (Ahmed and Ramesh 2016a) (εικόνα 21).



Εικόνα 21. Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων σε γυναίκες με ΧΝΝ (Ahmed and Ramesh 2016b).

Οι ορμόνες του φύλου είναι απαραίτητες τόσο για την οστική ανάπτυξη κατά την εφηβεία όσο και για τη διατήρηση της οστικής μάζας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Η ανεπάρκεια αυτών των ορμονών οδηγεί σε αυξημένο ρυθμό οστικής αναδόμησης (boneturnover), ωστόσο η φάση της οστεόλυσης επικρατεί έναντι της φάσης της οστεοπαραγωγής με συνέπεια την απώλεια οστού.

Οι αναβολικές ιδιότητες των ορμονών του φύλου επι του οστίτη ιστού οφείλονται στο γεγονός ότι :

- Τα οιστρογόνα μειώνουν την παραγωγή κυτταροκινών που επάγουν την οστική απορρόφηση όπως η Ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α), ο παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων (M-SCF) και η προσταγλανδίνη E₂(PGE₂).
- Τα οιστρογόνα μειώνουν την παραγωγή του TGF-β με αποτέλεσμα την μειωμένη ενεργοποίηση και δραστηριότητα των οστεοκλαστών.

- Επιδρούν στο σύστημα RANKL/RANK/OPG. Ο Szulc και οι συνεργάτες του ανέφεραν μία θετική σχέση μεταξύ της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης ορού με τις συγκεντρώσεις της οστεοπροτεγερίνης. Επιπλέον, έρευνες έχουν αναφέρει ότι η θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξάνει την έκφραση του γονιδίου OPG. Τέλος, η ομάδα του Chen έδειξε ότι η χορήγηση τεστοστερόνης αυξάνει την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί την OPG σε μοντέλα ποντικών.
- Οι ορμόνες του φύλου εμπλέκονται στην παραγωγή και δράση της PTH. Η οιστραδιόλη και η προγεστερόνη δρουν απευθείας στους παραθυρεοειδείς αδένες αυξάνοντας την έκφραση της PTH. Η περιοδική μεταβολή των επιπέδων των οιστρογόνων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται να προκαλεί αύξηση των επιπέδων της PTH διακεκομμένα, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του οστικού σχηματισμού. Ωστόσο, στην ΧΝΝ η απουσία της περιοδικότητας της έκκρισης των οιστρογόνων συνοδεύεται από απώλεια της αναβολικής δράσης της PTH στον σκελετό (Venken, Callewaert, and Boonen 2008).

4. Συζήτηση

Ο οστίτης ιστός είναι ένας δυναμικός ιστός που αυτοεπισκευάζεται και αναδιαμορφώνεται συνεχώς μέσω της οστικής ανακατασκευής (boneremodeling). Ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά του είναι η σκληρή σύσταση και ακαμψία, λόγω της παρουσίας των ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του, με τη μορφή του υδροξυαπατίτη. Η ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου είναι, επομένως, σημαντική για την σκελετική υγεία.

Ένα από τα κύρια όργανα που συμβάλλει στην ομοιόσταση αυτών των μετάλλων καθώς και άλλων στοιχείων απαραίτητων για την υγεία των οστών είναι οι νεφροί. Εξαιτίας αυτού, συχνά ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) ταλαιπωρούνται από οστικά άλγη και ασθένειες των οστών. Είναι γνωστό ότι ο επιπολασμός των οστικών ασθενειών είναι αρκετά υψηλότερος στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι διαταραχές του οστικού μεταβολισμού που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΧΝΝ

οδηγούν προοδευτικά στην ανάπτυξη της Νεφρικής Οστικής Νόσου ή της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου- Διαταραχές των Οστών και των Μετάλλων(XNN-ΔΟΜ).

Η παθογένεια της ΧΝΝ-ΔΟΜ δεν είναι πλήρως κατανοητή καθώς συχνά εμφανίζονται νέοι παράγοντες που φαίνεται να συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της. Οι κυριότεροι παράγοντες που έχουν μελετηθεί και φαίνεται να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του οστίτη ιστού σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι η υπερφωσφαταιμία και ο υπερπαραθυρεοειδισμός. Συγκεκριμένα, τα μειωμένα επίπεδα της δραστηκής μορφής της βιταμίνης D και τα υψηλά επίπεδα του φωσφόρου οδηγούν στην εγκατάσταση της υπασβεστιαϊκής με αποτέλεσμα την συνεχή διέγερση των παραθυρεοειδών αδένων και την απελευθέρωση της παραθορμόνης. Η συνεχής έκκριση της παραθορμόνης οδηγεί προοδευτικά στην ανάπτυξη του δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμού, ο οποίος οδηγεί σε οστική απορρόφηση και μείωση της οστικής πυκνότητας.

Μέχρι πρόσφατα, θεωρούνταν ότι η παραθορμόνη αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της ομοιόστασης του φωσφόρου. Ωστόσο, η αντίληψη αυτή ανατράπηκε με την ανακάλυψη του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών-23 (FGF-23), ο οποίος φαίνεται να εμπλέκεται στην ανάπτυξη της ΧΝΝ-ΔΟΜ αφού συμβάλλει στην εμφάνιση του δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού μέσω της μείωσης των επιπέδων της ενεργής μορφής της βιταμίνης D.

Εκτός από την παραθορμόνη και τον παράγοντα FGF-23, τα τελευταία χρόνια έχει απασχολήσει τους ερευνητές ένας άλλος παράγοντας, η σκληροστίνη. Η σκληροστίνη είναι μία πολυπεπτιδική ορμόνη που αναστέλλει το κυτταρικό μονοπάτι σηματοδότησης Wnt/ β-κατενίνη, που είναι απαραίτητο για την ωρίμανση και τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών. Ένας άλλος αναστολέας αυτού του μονοπατιού που έχει ερευνηθεί και ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της ΧΝΝ-ΔΟΜ είναι η πρωτεΐνη DKK1. Βέβαια, τα ερευνητικά στοιχεία μέχρι στιγμής δεν είναι αρκετά για την πρωτεΐνη αυτή και οι έρευνες έχουν αναδείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την συμβολή της στην ανάπτυξη της ΧΝΝ-ΔΟΜ.

Επιπλέον, μεταξύ των παραγόντων που εμπλέκονται στις διαταραχές του οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι η ακτιβίνη Α. Η ακτιβίνη Α ανήκει στην οικογένεια των TGF-β πρωτεϊνών και φαίνεται να ενισχύει την οστεοκλαστογένεση με αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής απορρόφησης έναντι του οστικού σχηματισμού. Τέλος, οι ορμόνες του φύλου, τεστοστερόνη και οιστραδιόλη, έχουν μελετηθεί για την επίδραση τους στον οστικό μεταβολισμό, με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι η ανεπάρκεια τους οδηγεί σε αύξηση της οστικής απορρόφησης.

Συμπερασματικά, οι διαταραχές που εμφανίζονται στον οστικό μεταβολισμό ασθενών με ΧΝΝ προκαλούνται από την αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων. Τα τελευταία χρόνια, οι έρευνες είναι στραμμένες στην σκληροσίνη καθώς τα επίπεδά της φαίνονται να αυξάνονται ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου. Βέβαια, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες ώστε να διευκρινιστούν τα αίτια της διαταραγμένου οστικού μεταβολισμού στους ασθενείς με ΧΝΝ.

5.Βιβλιογραφία

Ahmed, B, and Sharanya Ramesh. 2016a. "Sex Hormones in Women with Kidney Disease." : 15868–75.

"Sex hormones in women with kidney disease." : 2016; 15868–75.

Akkawi, Ibrahim, and Hassan Zmerly. 2018. "Osteoporosis: Current Concepts." *Joints* 6(2): 122–27.

Alarcón, LCA, APA Araújo, APG Godoy, and MEV Vera. 2010. *MedUNAB*(13): 103–15.

Asamiya, Yukari, Ken Tsuchiya, and Kosaku Nitta. 2016. "Role of sclerostin in the pathogenesis of chronic kidney disease-Mineral bone disorder." *Renal Replacement Therapy* 2(1): 8.

Bacchetta, Justine et al. 2012. "The Consequences of Chronic Kidney Disease on Bone

Metabolism and Growth in Children.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 27(8): 3063–71.

Behets, Geert J. et al. 2017. “Circulating Levels of Sclerostin but Not DKK1 Associate with Laboratory Parameters of CKD-MBD.” *PLoS ONE* 12(5): 1–12.

Bellido, Teresita, Vaibhav Saini, and Paola Divieti-Pajevic. 2013. “Effects of PTH on Osteocyte Function.” *Bone* 54(2): 250–57.

Bisson, Sarah Kim, Roth Visal Ung, and Fabrice Mac-Way. 2018. “Role of the Wnt/ β -Catenin Pathway in Renal Osteodystrophy.” *International Journal of Endocrinology* 2018.

Boyce, Brendan F., and Lianping Xing. 2008. “Functions of RANKL/RANK/OPG in Bone Modeling and Remodeling.” *Archives of Biochemistry and Biophysics* 473(2): 139–46.

Boyce, Brendan F., and Lianping Xing. 2007. “Biology of RANK, RANKL, And osteoprotegerin.” *Arthritis Research and Therapy* 9(SUPPL.1).

Brandenburg, Vincent M et al. 2018. “Sclerostin in chronic kidney disease—mineral bone disorder” *Nephrology Dialysis Transplantation* (May): 1–7.

Cao, Jay J. 2017. “High Dietary Protein Intake and Protein-Related Acid Load on Bone Health.” *Current Osteoporosis Reports* 15(6): 571–76.

Cao, Zemin, and Mark E. Cooper. 2011a. “Pathogenesis of Diabetic Nephropathy.” *Journal of Diabetes Investigation* 2(4):243–47.

Cao, Zemin, and Mark E. Cooper. 2011b. “Pathogenesis of diabetic nephropathy.” *Journal of Diabetes Investigation* 2(4):243–47.

Cauley, Jane A. 2015. “Estrogen and bone health in men and women.” *Steroids* 99(Part A): 11–15.

Civelek, Mete, Aldons J. Lusis, Molecular Genetics, and Los Angeles. 2014. “HHS Public

Access.” 15(1): 34–48.

Ckd, Definition O F, and Not Graded. 2013. “Chapter 1: Definition and Classification of CKD.” *Kidney International Supplements* 3(1): 19–62.

Clarke, Bart. 2008. “Normal bone anatomy and physiology.” *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 3 Suppl 3: 131–39.

Closa-Monasterolo, Ricardo et al. 2018. “Adequate Calcium Intake during Long Periods Improves Bone Mineral Density in Healthy Children. Data from the Childhood Obesity Project.” *Clinical Nutrition* 37(3): 890–96.

Cockwell, Paul. 2015. “Chronic Kidney Disease - Mineral Bone Disorder (CKD-MBD).” *RenalMed* 117(July): 81–85.

Damjanov, Ivan. 2009. *Παθοφυσιολογία*.

Delanaye, Pierre, Etienne Cavalier, Antoine Bouquegneau, and ArifKhwaja. 2015. “Sclerostin Levels in CKD Patients: An Important, but Not Definitive, Step on the Way to Clinical Use.” *Kidney International* 88(6): 1221–23.

Disorder, Bone. 2009. “Chapter 1: Introduction and Definition of CKD–MBD and the Development of the Guideline Statements.” *Kidney International* 76: S3–8.

Doumouchsis, Konstantinos K, Despoina N Perrea, and Stergios K Doumouchsis. 2009. “The Impact of Sex Hormone Changes on Bone Mineral Deficit in Chronic Renal Failure.” 34(3): 90–99.

Evans, Amy L., Margaret A. Paggiosi, Richard Eastell, and Jennifer S. Walsh. 2015. “Bone Density, Microstructure and Strength in Obese and Normal Weight Men and Women in Younger and Older Adulthood.” *Journal of Bone and Mineral Research* 30(5): 920–28.

Evenepoel, Pieter, Patrick D’Haese, and Vincent Brandenburg. 2015. “Sclerostin and DKK1:

New Players in Renal Bone and Vascular Disease.” *Kidney International* 88(2): 235–40.

Fukagawa, Masafumi, and Junichiro James Kazama. 2006. “FGF23: Its Role in Renal Bone Disease.” *Pediatric Nephrology* 21(12): 1802–6.

Fukumoto, Seiji et al. 2015. “Pathogenesis and Diagnostic Criteria for Rickets and Osteomalacia—proposal by an Expert Panel Supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society.” *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 33(5):467–73.

Golds, Gary, Devon Houdek, and Terra Arnason. 2017. “Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health.” *International Journal of Endocrinology* 2017.

Golterman, Han L. 2005. “Reviewing the Chemistry of Phosphate and Nitrogen Compounds in Sediments.” *Materials and Geoenvironment* 52(1):227–74.

Gwinnutt, Matthew, Mersey Deanery, and Jennifer Gwinnutt. 2012. “RENAL PHYSIOLOGY - PART1ANAESTHESIA TUTORIAL OF THE WEEK 27 35Th NOVEMBER 2012.” *ATOTW Renal Physiology – Part 273*(1): 1–11.

Hall, Michael E et al. 2014. “IJNRD-39739-Obesity--Hypertension-and-Chronic-Kidney-Disease.” *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 20147: 75–88.

Hall, Michael E et al. 2014. “IJNRD-39739-Obesity--Hypertension-and-Chronic-Kidney-Disease.” *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 20147:75–88.

J, Walker. 2014. “Pathogenesis , Diagnosis and Management of Osteomalacia.” 26(6): 32–37.

Junqueira. 2015. *Junqueira’s Βασική Ιστολογία*.

Kasiske B, Wheeler D. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):136–50.

Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_CKD-MBD_GL_KI_Sup. 2013. "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease." *Kidney international supplements* 3(1): 136–50.

Lewiecki, E. Michael. 2014. "Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential therapeutic target in bone diseases." *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 6(2): 48–57.

Liu, Xing et al. 2013. "Wntsignaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases." *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 5(1): 13–31.

Ljutić, Dragan, and Petar Kes. 2003. "The Role of Arterial Hypertension in the Progression of Non-Diabetic Glomerular Diseases." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 18 Suppl 5:v28–30.

Manuscript, Author. 2011. "NIH Public Access." 5(11): 611–19.

Martin, T. John, and Natalie A. Sims. 2015. "Calcitonin Physiology, Saved by a Lysophospholipid." *Journal of Bone and Mineral Research* 30(2): 212–15.

Nigwekar, Sagar U, Hector Tamez, and Ravi I Thadhani. 2014. "Vitamin D and Chronic Kidney Disease–mineral Bone Disease (CKD–MBD)." *Bone Key Reports* 3(February): 5–10.

Oettl, Lars-lennart et al. 2017. "HHS Public Access." 90(3): 609–21.

Ostermann, Marlies, and Michael Joannidis. 2016a. "Acute Kidney Injury 2016: Diagnosis and Diagnostic Workup." *Critical Care* 20(1):1–13.

"Acute kidney injury 2016: Diagnosis and diagnostic workup." *Critical Care* 20(1): 1–13.

Pauklin, Siim, and Ludovic Vallier. 2015. "Activin / Nodal Signalling in Stem Cells." : 607–19.

Penido, Maria Goretti M.G., and Uri S. Alon. 2012. "Phosphate Homeostasis and Its Role in Bone Health." *Pediatric Nephrology* 27(11): 2039–48.

Persson, Frederik, and Peter Rossing. 2018. "Diagnosis of Diabetic Kidney Disease: State of the Art and Future Perspective." *Kidney International Supplements* 8(1): 2–7.

Reid, Ian R. 2017. "Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 46(4): 935–45.

Reid, IanR., MarkJ. Bolland, and Andrew Grey. 2014. "Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-Analysis." *TheLancet*383(9912): 146–55.

Rivara, MatthewB., and Rajnish Mehrotra. 2017. "Timing of Dialysis Initiation: WhatHasChangedSinceIDEAL?" *Seminars in Nephrology* 37(2): 181–93.

Shaman, Ahmed M, and Stefan R Kowalski. 2016. "Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease." *Saudi Pharmaceutical Journal* 24(4): 494–505.

Shenoy, Mohan, and Nick Plant. 2008. "Management of Acute Renal Failure in Children." *Paediatrics and Child Health* 18(8): 375–80.

Sinnakirouchenan, Ramapriya, and JeanL. Holley. 2011. "Peritoneal dialysis versus hemodialysis: Risks, Benefits, Andaccessissues." *Advances in Chronic Kidney Disease* 18(6): 428–32.

Sparks, Matthew A et al. 2015. "NIH Public Access." *Comprehensive Physiology* 4(3): 1201–28.

Sugatani, Toshifumi. 2018. "Systemic Activation of Activin ASignaling Causes Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder." 4.

Umanath, Kausik, and Julia B. Lewis. 2018. "Update on Diabetic Nephropathy: Core

Curriculum 2018.” *American Journal of Kidney Diseases* 71(6): 884–95.

Vadakedath, Sabitha, and Venkataramana Kandi. 2017. “Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure.” *Cureus* 9(8).

VANDER, A., J. SHERMAN, D. LUCIANO, and M. ΤΣΑΚΟΠΟΥΛΟΣ. 2011. *Φυσιολογία Του Ανθρώπου*.

Venken, K, F Callewaert, and S Boonen. 2008. “Sex Hormones, Their Receptors and Bone Health.” : 1517–25.

Warriner, Amy H., and Kenneth G. Saag. 2013. “Osteoporosis Diagnosis and Medical Treatment.” *Orthopedic Clinics of North America* 44(2): 125–35.

Weaver, C. M. et al. 2016a. “The National Osteoporosis Foundation’s Position Statement on Peak Bone Mass Development and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Implementation Recommendations.” *Osteoporosis International* 27(4): 1281–1386.

“The National Osteoporosis Foundation’s position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: A systematic review and implementation recommendations.” *Osteoporosis International* 27(4): 1281–1386.

Willems, Hubertine M.E. et al. 2017. “Diet and Exercise: A Match Made in Bone.” *Current Osteoporosis Reports* 15(6): 555–63.

Yuen, Noah. 2016. “Hyperparathyroidism of Renal Disease.” *The Permanente Journal* 20(3): 78–83.

Zhu, K. et al. 2017. “Discordance between Fat Mass Index and Body Mass Index Is Associated with Reduced Bone Mineral Density in Women but Not in Men: The Busselton Healthy Ageing Study.” *Osteoporosis International* 28(1): 259–68.

