



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ- ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ- ΔΙΑΤΡΟΦΗ»
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

**Διερεύνηση του ρόλου του αυξητικού παράγοντα FGF-23 σε ασθενείς με
Χρόνια Νεφρική Νόσο
Διπλωματική Εργασία**

Σερεμέτη Σωτηρία



Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCE & EDUCATION

DEPARTMENT OF NUTRITION- DIETETICS

MASTER OF SCIENCE PROGRAM

«APPLIED NUTRITION AND DIETETICS»

CLINICAL NUTRITION

Assessment of the role of FGF-23 in patients with Chronic Kidney Disease

Master Thesis

Seremeti Sotiria



Athens, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ- ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ- ΔΙΑΤΡΟΦΗ»
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Τέντα Ρωξάνη (Επιβλέπουσα)

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα**

Γιαννακούρης Νίκος

**Αναπληρωτής Καθηγητής Βιολογίας- Φυσιολογίας, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα**

Παπανικολάου Γεώργιος

**Επίκουρος Καθηγητής Παθοφυσιολογίας- Γενετικής του Ανθρώπου, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα**

Η Σερεμέτη Σωτηρία

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 προσβάλλει 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

Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα Καθηγήτρια Τέντα Ρωξάνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, για την ανάθεση της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας.

Ακόμη, ιδιαίτερη μνεία αξίζει στον κύριο Καραγιάννη Δημήτριο για όλη την υποστήριξη κατά τη συγγραφή της εργασίας αλλά και για την επιστημονική, πνευματική και ηθική υποστήριξη που παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας μελέτης.

Από καρδιάς ευχαριστώ την οικογένειά μου, για τη στήριξή τους όλα τα χρόνια των σπουδών μου και τον Ιατρό Παπαπέτρου Λουκά που με βοήθησε στην ολοκλήρωση της εργασίας αυτής!

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Διαιτολόγο- Διατροφολόγο Σαραντίδου Μάγδα και την Ιατρό Σκόνδρα Χριστίνα με τις οποίες συνεργάστηκα στο πλαίσιο της συλλογής των δεδομένων της παρούσας εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	9
Abstract	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	12
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	13
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	166
1. Εισαγωγή	166
2. Ορισμός Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (XNN)	18
3. Επιδημιολογικά Στοιχεία XNN	19
4. Αιτιολογία XNN	20
5. Επιπλοκές XNN.....	21
6. Ορισμός Διαταραχής Οστικής Επιμετάλλωσης (CKD-MBD)	23
7. Διάγνωση CKD- MBD	24
8. Επιδημιολογικά στοιχεία επιπλοκών CKD-MBD	26
9. Παθοφυσιολογία CKD-MBD	27
9.1. Ρόλος των οστεοκυττάρων	28
9.2. Έκκριση και Μεταβολισμός του FGF-23	29
9.3. Ρόλος του Klotho και αλληλεπίδραση με τον FGF-23 στα νεφρά.....	30
9.4. Επίδραση του FGF-23 στην παραγωγή της PTH	31
9.5. Εξέλιξη της CKD-MBD.....	32
9.5.1. Klotho	33
9.5.2. Υπερφωσφαταιμία.....	33
9.5.3. Ανεπάρκεια βιταμίνης D	34
9.5.4. Υπερπαραθυρεοειδισμός.....	35
9.5.5. Νεφρική Οστεοδυστροφία.....	36
9.5.6. Καρδιαγγειακή νόσος	37
10. Δείκτες οστικής ανακατασκευής (Bone Turnover Markers, BTMs).....	38

11. Θεραπεία CKD-MBD	39
11.1. Αντιοστεολυτικά φάρμακα	40
11.2. Οστεοαναβολικοί παράγοντες.....	41
11.3. Άλλες θεραπείες	42
12. Σκοπός.....	42
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	44
13. Μεθοδολογία.....	44
13.1. Δείγμα.....	44
13.2. Ιατρικό Ιστορικό.....	44
13.3. Ανθρωπομετρία	44
13.4. Ανάλυση σύστασης σώματος.....	45
13.5. Χειροδυναμομέτρηση.....	46
13.6. Λειτουργική κατάσταση ασθενούς	47
13.7. Αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας	50
13.8. Εκτίμηση οστικής νόσου	51
13.9. Διαδικασία μέτρησης FGF-23.....	51
13.9.1. Αρχή μεθόδου.....	52
13.9.2. Αναλυτική πορεία	52
13.9.3. Αντιδραστήρια	53
14. Στατιστική ανάλυση	54
15. Αποτελέσματα.....	55
16. Συζήτηση	62
16.1. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και του σταδίου ΧΝΝ	62
16.2. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και αιματολογικών παραμέτρων	53
16.3. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και βιοχημικών παραμέτρων.....	66
16.4. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της χειροδυναμομέτρησης	55
16.5. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της βιοηλεκτρικής εμπέδησης ...	74

16.6. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23, της Λειτουργικής ικανότητας και της Σωματικής δραστηριότητας	5375
16.7. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της οστικής πυκνότητας	76
16.8. Περιορισμοί της μελέτης.....	77
16.9.Γενικά συμπεράσματα	78
17. Βιβλιογραφία	79
18. Παράρτημα	86

Περίληψη

Σκοπός: Η πλειοψηφία των ασθενών με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη διαταραχών οστικής επιμετάλλωσης (CKD-MBD), στην παθογένεση της οποίας εμπλέκεται ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-23 (FGF-23). Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου του παράγοντα FGF-23 σε ασθενείς με XNN.

Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 82 εθελοντές, 57 άντρες (69,5%) και 25 γυναίκες (30,5%). 13 άτομα σε κάθε ένα από τα στάδια 3 και 4 της ΧΧΝ (15,9%), 16 στο στάδιο 5 (19,5%), χωρίς υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και 40 άτομα στο στάδιο 5 της ΧΧΝ (48,8%) υπό αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Συλλέχθηκαν τα αποτελέσματα των αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών και λήφθηκαν δείγματα αίματος, όπου προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του παράγοντα cFGF-23.

Αποτελέσματα: Στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και των RDW-SD ($p=0,002$), RDW-CV ($p=0,008$), MPV ($p=0,045$), P-LCR ($p=0,047$), ουρία ορού ($p=0,032$), φώσφορο ορού ($p<0,01$) και μαγνήσιο ορού ($p=0,027$) ενώ αρνητική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και των MCHC ($p=0,007$), ουρικού οξέος ($p=0,026$), T3 ($p=0,014$) και δύναμης χειρός στον αριστερό βραχίονα ($p=0,019$). Στους ασθενείς με ΧΧΝ σταδίων 3-5, ο FGF-23 συσχετίστηκε θετικά με τους RDW-SD ($p=0,001$), RDW-CV ($p=0,001$), PDW ($p=0,039$), MPV ($p=0,016$), P-LCR ($p=0,013$), ουρία ορού ($p=0,032$), κινάση κρεατινίνης ($p=0,005$), φώσφορο ορού ($p=0,011$), τροπονίνη-T ($p=0,002$) και PTH ($p=0,003$) και αρνητικά με τη δύναμη χειρός στο δεξιό βραχίονα ($p=0,038$). Στην ομάδα με ΧΧΝ σταδίου 5 με υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, ο FGF-23 συσχετίστηκε θετικά με την PDW ($p=0,017$), τον MPV ($p=0,030$), τον P-LCR ($p=0,032$) και τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό ($p=0,014$). Έπειτα από πολυπαραγοντική ανάλυση, ο FGF-23 συσχετίστηκε θετικά με την PTH με Σχετικό Λόγο (ΣΛ) (95% ΔΕ) 1,121 (1,05-1,23), $p=0,002$, έπειτα από προσαρμογή ως προς την ηλικία, τον ΔΜΣ, το φύλο, τη δύναμη χειρός, την ύπαρξη συνοσηροτήτων, το κάπνισμα και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής στην ομάδα των ασθενών με ΧΧΝ σταδίων 3-5, σχέση που δεν επιβεβαιώθηκε στους ασθενείς με ΧΧΝ σταδίου 5 και θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ του FGF-23 και της παραθορμόνης στους ασθενείς με ΧΧΝ σταδίων 3-5.

Λέξεις κλειδιά: [FGF-23, Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΧΧΝ-Διαταραχές Οστικής Επιμετάλλωσης]

Abstract

Objective: The majority of patients with Chronic Kidney Disease (CKD) have increased risk of developing mineral and bone disorders (CKD-MBD). Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) is involved in the pathogenesis of the disease. The aim of this study is to investigate the role of FGF-23 in patients with CKD.

Methods: The present study involved 82 volunteers, 57 men (69,5%) and 25 women (30,5%). 13 individuals in each of stages 3 and 4 CKD (15,9%), 16 volunteers with stage 5 (19,5%) without kidney replacement therapy, and 40 individuals with end stage CKD (48,8%) undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis. The results of hematological and biochemical examinations, as well as the anthropometric characteristics of each individual, were collected, and blood samples were selected to determine cFGF-23 levels.

Results: In the whole sample, a statistically significant positive correlation was observed between FGF-23 and RDW-SD ($p=0,002$), RDW-CV ($p=0,008$), MPV ($p=0,045$), P-LCR ($p=0,047$), serum urea ($p=0,032$), serum phosphate ($p<0,01$) and serum magnesium ($p=0,027$); whereas negative correlation was observed between FGF-23 and MCHC ($p=0,007$), uric acid ($p=0,026$), T3 ($p=0,014$) and handgrip strength in left hand ($p=0,019$). In the group of patients with stages 3-5 CKD, FGF-23 had positive correlation with RDW-SD ($p=0,001$), RDW-CV ($p=0,001$), PDW ($p=0,039$), MPV ($p=0,016$), P-LCR ($p=0,013$), serum urea ($p=0,032$), creatine kinase ($p=0,005$), serum phosphate ($p=0,011$), troponin-T ($p=0,002$) and PTH ($p=0,003$); and negative correlation with handgrip strength in right hand ($p=0,038$). In the group with CKD stage 5 and renal replacement therapy, FGF-23 had positive correlation with PDW ($p=0,017$), MPV ($p=0,030$), P-LCR ($p=0,032$) and levels of serum phosphate ($p=0,014$). After multivariable regression analysis, FGF-23 had a positive correlation with PTH; OR (95% CI): 1,121 (1,05- 1,23), $p=0,002$, after adjustment with age, BMI, gender, handgrip strength, comorbidities, smoking status and medications in the group with stages 3-5 CKD. In the group with CKD stage 5 and renal replacement therapy, the same correlation was not confirmed.

Conclusions: This study supports the existence of a positive correlation between FGF-23 and PTH in patients with CKD stages 3-5.

Keywords: [FGF-23, Chronic Kidney Disease, CKD- Mineral and Bone Disorder]

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Αρίθμηση: Ονομασία Εικόνας	Σελίδα
Εικόνα 1: Παράγοντες κινδύνου της ευθραυστότητας των οστών στα διάφορα στάδια της ΧΝΝ.	26
Εικόνα 2: Μεταβολές που λαμβάνουν χώρα με την μείωση της νεφρικής λειτουργίας στη CKD-MBD.	28
Εικόνα 3: Φυσιολογικός μεταβολισμός ιχνοστοιχείων.	32
Εικόνα 4: Παθολογικός μηχανισμός υπερπαραθυρεοειδισμού στην εξέλιξη της ΧΝΝ.	35
Εικόνα 5: Παθοφυσιολογία της CKD-MBD.	36
Εικόνα 6: Κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση των καταγμάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ.	42
Εικόνα 7: Διαδικασία χειροδυναμομέτρησης με σκοπό την αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης.	46
Εικόνα 8: Απεικόνιση της θέσης χειρός στη διαδικασία χειροδυναμομέτρησης.	47
Εικόνα 9: Θέσεις ισορροπίας της 2 ^{ης} δοκιμασίας στην αξιολόγηση με τη χρήση του Short Physical Performance Battery (SPPB).	48
Εικόνα 10: Η αρχή της μεθόδου sandwich ELISA που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των επιπέδων του FGF-23.	53

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Αρίθμηση: Ονομασία Πίνακα	Σελίδα
Πίνακας 1: Κριτήρια ορισμού ΧΝΝ.	18
Πίνακας 2: Στάδια ΧΝΝ κατά KDOQI/ KDIGO.	19
Πίνακας 3: Φυσιολογικές δράσεις των βασικών παραγόντων που εμπλέκονται στην CKD-MBD.	32
Πίνακας 4: Κατηγοριοποίηση της νεφρικής οστεοδυστροφίας.	37
Πίνακας 5: Κατάλογος των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν κατά την πειραματική διαδικασία προσδιορισμού του FGF-23.	53
Πίνακας 6: Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού.	55
Πίνακας 7: Συντελεστής συσχέτισης Pearson r μεταξύ του FGF-23 και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν, στο σύνολο του πληθυσμού (N=82). Στον πίνακα παρουσιάζονται μόνο τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.	58
Πίνακας 8: Συντελεστής συσχέτισης Pearson r μεταξύ του FGF-23 και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν, στους εθελοντές με ΧΝΝ 3- 5, χωρίς θεραπεία αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (N=42). Στον πίνακα παρουσιάζονται μόνο τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.	59
Πίνακας 9: Συντελεστής συσχέτισης Pearson r μεταξύ του FGF-23 και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν, στους εθελοντές με ΧΝΝ σταδίου 5, με θεραπεία αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (N=40). Στον πίνακα παρουσιάζονται μόνο τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.	60
Πίνακας 10: Μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων FGF-23 και των επιπέδων της PTH στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1-5, χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και στους εθελοντές με στάδιο 5 ΧΝΝ υπό αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή κάθαρση.	61

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder, XNN- Διαταραχές Οστικής Επιμετάλλωσης
ESRD	End-stage renal disease, Τελικού σταδίου νεφρική νόσος
CVD	Καρδιαγγειακά Νοσήματα
GFR	Glomerular Filtration Rate, Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης
ACR	Albumin-to-creatinine ratio, Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη
APKD	Adult polycystic kidney disease, Πολυκυστική νεφρική νόσος των ενηλίκων
HDL	High-density lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
IDL	Intermediate-density lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας
ESA	Erythropoiesis-stimulating agents, Παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση
ROD	Renal Osteodystrophy, Νεφρική Οστεοδυστροφία
ABD	Adynamic bone disease, Αδυναμική νόσος των οστών
PTH	Parathyroid hormone, Παραθορμόνη
TAP	Total alkaline phosphatase, Ολική αλκαλική φωσφατάση
TNAP	Tissue- nonspecific alkaline phosphatase, Μη ειδική για τους ιστούς αλκαλική φωσφατάση
b-ALP	Bone alkaline phosphatase, Αλκαλική φωσφατάση οστών
BTMs	Bone Turnover Markers, Δείκτες οστικού μεταβολισμού
FGF-23	Fibroblast Growth Factor-23, Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών-23
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry, Απορροφησιομετρία Ακτίνων Χ διπλής ενέργειας
BMD	Bone mineral density, Οστική πυκνότητα
FRAX	Fracture Risk Assessment, Αξιολόγηση κινδύνου κατάγματος
QCT	Quantitative computed tomography, Ποσοτική υπολογιστική τομογραφία
HR-pQCT	High resolution peripheral quantitative computed tomography, Υψηλής ευκρίνειας περιφερική υπολογιστική αξονική τομογραφία
MRI	Magnetic resonance imaging, Μαγνητική τομογραφία
CT	Computed tomography, Αξονική τομογραφία
FGFs	Fibroblast Growth Factors, Αυξητικοί παράγοντες των ινοβλαστών
FGFR	FGF Receptor, Υποδοχέας του FGF
GALNT3	Polypeptide N-Acetylgalactosaminyltransferase 3, N-ακετυλογαλακτοζαμινοτρανσφεράσης 3
ROS	Reactive oxygen species, Αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου
MEK-ERK	Mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)/ extracellular signal-regulated kinases (ERK), Πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνα (MEK)/ Ελεγχόμενες από εξωκυττάρια ερεθίσματα κινάσες (ERK)
PTH1R	Parathyroid hormone 1 receptor, Υποδοχέας της παραθορμόνης 1
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate, Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνης
PKA	Protein kinase A, Πρωτεϊνική κινάση Α
VDR	Vitamin D receptor, Υποδοχέας βιταμίνης D

RXR	Retinoid X receptor, Υποδοχέας ρετινοϊκού οξέος
VDRE	Vitamin D response element, Στοιχείο απόκρισης της βιταμίνης D
HIFs	Hypoxia- inducible factors, Παράγοντες που προκαλούν υποξία
SGK1	Serum/ glucocorticoid regulated kinase 1, Ρυθμιζόμενη από ορό/ γλυκοκορτικοειδή κινάση 1
NHERF-1	Na ⁺ / H ⁺ exchanger regulatory factor, Ρυθμιστικός παράγοντας ανταλλαγής Na ⁺ / H ⁺
NaPi-2a	Sodium-phosphate cotransporter 2a, Συμμεταφορέας νατίου- φωσφόρου 2α
WNK4	With-no-lysine kinase 4, Χωρίς λυσίνη πρωτεϊνική κινάση 4
TRPV5	Transient Receptor Potential Vanilloid 5, Προδικός υποδοχέας του βανιλλικού 5
Nurr1	Nuclear receptor related 1
CaSR	Calcium-sensing receptor, Υποδοχέας ανίχνευσης ασβεστίου
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, Προσδέτης του υποδοχέα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα- κΒ
BSAP	Bone specific alkaline phosphatase, Ειδική για τα οστά αλκαλική φωσφατάση
P1NP	Procollagen-1 N-terminal peptide, N-τελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου 1
TRAP-5b	Tartrate-resistant acid phosphatase 5b, Όξινη φωσφατάση ανθεκτική στη δράση του τρυγικού οξέος
CTX	C-terminal telopeptide, C-τερματικό τελοπεπτίδιο
PTHrP	Parathyroid hormone-related protein, Πρωτεΐνη σχετιζόμενη με την παραθορμόνη
LRP	Lipoprotein receptor-related protein, Πρωτεΐνη σχετιζόμενη με τον υποδοχέα λιποπρωτεΐνης
Wnt	Wingless-related integration site
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulators, Εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων
ULN	Upper limit or normal, Ανώτατο επίπεδο ή φυσιολογικό
VRDA	Vitamin D receptor activators, Ενεργοποιητές του υποδοχέα της βιταμίνης D
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
BIA	Bioelectrical impedance analysis, Βιοηλεκτρική εμπέδηση
SPPB	Short physical performance battery, Συνοπτική εξέταση φυσικής κατάστασης
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire, Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας
MET	Metabolic equivalent, Μεταβολικό ισοδύναμο
ALP	Alkaline phosphatase, Αλκαλική φωσφατάση
ΟΜΣΣ	Οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης
CRP	C-reactive protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay, Ενζυμική διαδικασία ανοσοπροσρόφησης
RDW-SD	Red cell distribution width- standard deviation, Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων- Τυπική απόκλιση

RDW-CV	Red cell distribution width- coefficient variation, Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων- Συντελεστής μεταβλητότητας
MPV	Mean platelet volume, Μέσος όγκος αιμοπεταλίων
P-LCR	Platelet- large cell ratio, Ποσοστό μεγάλων αιμοπεταλίων
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration, Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο
PDW	Platelet distribution width, Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων
CKMB	Creatine kinase, Κινάση κρεατινίνης

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) αποτελεί ένα σοβαρό ιατρικό και κοινωνικό πρόβλημα στα συστήματα υγείας λόγω της πολύ υψηλής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η συχνότητα εμφάνισης της XNN στον πληθυσμό της Ευρώπης υπολογίζεται άνω του 10% και ο αριθμός των ασθενών αυξάνεται σταδιακά. Είναι πλέον γνωστό ότι οι Διαταραχές Οστικής Επιμετάλλωσης στη XNN (CKD-MBD) αποτελούν μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές και μπορούν να επιδεινώσουν την πρόγνωση των ασθενών αλλά και να οδηγήσουν σε καρδιαγγειακές επιπλοκές. Οι απόψεις για την παθογένεση της CKD-MBD έχουν αλλάξει σημαντικά από όταν ανακαλύφθηκε μία καινούργια φωσφατουρική ορμόνη, ο FGF-23. [1]

Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών- 23 (FGF-23) είναι μία ορμόνη που παράγεται από τα οστά και ρυθμίζει το ισοζύγιο του φωσφόρου και τον μεταβολισμό της βιταμίνης D. Στη XNN η αύξηση στον FGF-23 αποτελεί μία από τις πρώτες μεταβολικές ανωμαλίες, με τις αυξήσεις να παρατηρούνται ακόμα και σε αρχικά στάδια νεφρικής βλάβης. Παρόλο που οι αυξήσεις του FGF-23 φαίνεται να είναι μία φυσιολογική απόκριση προκειμένου να διατηρηθεί το ισοζύγιο φωσφόρου, οι αυξημένες συγκεντρώσεις του FGF-23 έχουν συσχετιστεί με τη θνησιμότητα, την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD). [2]

Η αύξηση του FGF-23 φαίνεται να είναι προοδευτική με την πορεία της XNN. [3, 4] Πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων FGF-23 και του κινδύνου ανάγκης θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. [5] Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα του FGF-23, ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου, έχουν συσχετιστεί αρνητικά με τα επίπεδα της 1,25(OH)₂ βιταμίνης D, ενώ έχει βρεθεί θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) και τη συγκέντρωση του φωσφόρου. Στην ESRD, τα σημαντικά αυξημένα επίπεδα του FGF-23 φαίνεται να συσχετίζονται με το βαθμό της υπερφωσφαταιμίας. [6] Σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, η υποαλβουμιναιμία έχει συσχετιστεί με υψηλά επίπεδα FGF-23, βάση των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH). [7]

Σε πολλές μελέτες έχει αναδειχθεί η συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, ωστόσο ελάχιστες μελέτες διερευνούν τη σχέση μεταξύ του FGF-23 και της μυϊκής μάζας, της σκελετικής μυϊκής δύναμης και της λειτουργικής κατάστασης σε ασθενείς με XNN πριν ή κατά τη θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. [8, 9] Συγκεκριμένα, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, οι συγκεντρώσεις του FGF-23 στο πλάσμα

φαίνεται να συσχετίζονται με τη μυϊκή μάζα, ενώ μία μόνο μελέτη έχει δείξει συσχέτιση του FGF-23 με τη δύναμη χειρός σε γυναίκες. [9, 10]

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τα επίπεδα του παράγοντα FGF-23 σε ασθενείς με ΧΝΝ στα διάφορα στάδια της νόσου. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο παράγοντας FGF-23 αποτελεί δείκτη διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας και εμφάνισης της CKD-MBD, ενώ παράλληλα εμπλέκεται άμεσα στην παθοφυσιολογία της τελευταίας μέσω της επίδρασής του στην ομοιόσταση των επιπέδων φωσφόρου, στα επίπεδα της βιταμίνης D και της αλληλεπίδρασης του με τα επίπεδα της PTH. Αυτές οι σχέσεις αναμένεται να επιβεβαιωθούν στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, θα διερευνηθεί η σχέση μεταξύ του FGF-23 και της ολικής Αλκαλικής Φωσφατάσης (ALP), ως δείκτης οστικής παραγωγής, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της αλβουμίνης (ALB).

Οι ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να εμφανίζουν μυϊκή ατροφία, χαμηλή μυϊκή δύναμη και διαταραγμένη λειτουργική κατάσταση, παράγοντες που συμβάλουν στην κακή πρόγνωση. Ο παράγοντας FGF-23 εμπλέκεται στην οστική και μυϊκή δυσλειτουργία και πιθανόν να σχετίζεται με τα παραπάνω. Για το λόγο αυτό, η πραγματοποίηση ανάλυσης σύστασης σώματος, χειροδυναμομέτρησης και η αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών με τη χρήση ειδικού εργαλείου, μπορεί να αναδείξει τυχόν επιδράσεις.

Η φυσική δραστηριότητα είναι μία από τις παραμέτρους που έχει ξεκάθαρη εμπλοκή στην οστική υγεία του υγιούς πληθυσμού. Ωστόσο, η σχέση της με την οστική υγεία των ασθενών με ΧΝΝ δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών της μελέτης με τη χρήση σταθμισμένου ερωτηματολογίου αξιολόγησης της σωματικής δραστηριότητας και η συσχέτιση της με τα επίπεδα του FGF-23, μπορεί να παρέχει δεδομένα για την ανάδειξη της παραπάνω σχέσης.

Προκειμένου να διερευνηθούν όλες οι παραπάνω σχέσεις, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του FGF-23 στο πλάσμα των εθελοντών με τη μέθοδο ELISA, με τη χρήση του FGF23 (C-terminal) multi-matrix ELISA Kit, της εταιρείας BIOMEDICA.

2. Ορισμός Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (XNN)

Η ΧΝΝ αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, σχετίζεται με την επαγόμενη από την γήρανση, μείωση της της νεφρικής λειτουργίας, η οποία επιταχύνεται από την υπέρταση, τον διαβήτη, την παχυσαρκία καθώς και πρωτοπαθείς νεφρικές διαταραχές. [11, 12] Η ΧΝΝ αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων (CVDs), αποτελώντας έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για CVDs, τα οποία συνιστούν την κυριότερη αιτία θνησιμότητας. Υπάρχει μία διαβαθμιζόμενη αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου CVD και του Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης (GFR), ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και άλλους παράγοντες κινδύνου. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία αποτελεί έναν προγνωστικό παράγοντα νοσηλείας, γνωστικής δυσλειτουργίας και μειωμένης ποιότητας ζωής. Η επιβάρυνση της υγειονομικής περίθαλψης είναι υψηλότερη στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ λόγω του αυξημένου επιπολασμού, επηρεάζοντας το 35% των ατόμων ηλικίας άνω των 70 ετών. [11]

Η ΧΝΝ ορίζεται από δείκτες νεφρικής βλάβης, με απεικονιστικές μεθόδους, ή πρωτεϊνουρία, χρησιμοποιώντας συνήθως το λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη (ACR) και μειωμένη νεφρική λειτουργία, βάση της τιμής GFR που έχει προσδιοριστεί από τη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού (eGFR). Με βάση τις συστάσεις του οργανισμού Kidney Outcomes Quality Initiative (KDOQI), η ΧΝΝ κατηγοριοποιείται σε 5 στάδια, χρησιμοποιώντας κατώφλια του eGFR μεταξύ των σταδίων ΧΝΝ και/ή στοιχεία νεφρικής βλάβης, όπως η πρωτεϊνουρία. Το μεγαλύτερο στάδιο της ΧΝΝ, που συγκεντρώνει ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ατόμων με ΧΝΝ, είναι το στάδιο 3 (eGFR 30- 60 ml/min/1,73m²). [11]

Πίνακας 1: Κριτήρια ορισμού ΧΝΝ. (GFR, Glomerular Filtration Rate) [12]

Νεφρική βλάβη για ≥ 3 μήνες, όπως ορίζεται από νεφρικές δομικές ή λειτουργικές διαταραχές, με ή χωρίς μειωμένο GFR, που μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του GFR και εκδηλώνεται από: Παθολογικές διαταραχές ή Δείκτες νεφρικής βλάβης (διαταραχές στη σύσταση αίματος ή ούρων ή διαταραχές σε απεικονιστικές δοκιμασίες)
GFR < 60mL/min/ 1,73m ² για ≥ 3 μήνες, με ή χωρίς νεφρική βλάβη

Πίνακας 2: Στάδια ΧΝΝ κατά KDOQI/ KDIGO. [13]

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (mL/min/1,73m ²)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή ↑ GFR	≥ 90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια ↓ GFR	60- 89
3	Μέτρια ↓ GFR	30- 59
4	Σοβαρή ↓ GFR	15- 29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15 (ή εξωνεφρική κάθαρση)

3. Επιδημιολογικά Στοιχεία ΧΝΝ

Η μεταβολή του επιπολασμού της ΧΝΝ με την πάροδο του χρόνου είναι αμφιλεγόμενη. Δεδομένα από τον Αμερικάνικο πληθυσμό έδειξαν ότι την περίοδο μεταξύ 1999 και 2004 ο επιπολασμός των σταδίων 1 έως 4 αυξήθηκε σημαντικά, συγκριτικά με την περίοδο 1988 και 1994 (13,1 και 10,0%, αντίστοιχα). Αυτή η υψηλή και αυξανόμενη επίπτωση οφείλεται αφενός στην γήρανση του πληθυσμού, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής, και αφετέρου στην αύξηση της εμφάνισης Υπέρτασης και Σακχαρώδους Διαβήτη. Αντιθέτως, δεδομένα εθνικών συγχρονικών μελετών στο Ηνωμένο Βασίλειο που δημοσιεύθηκαν το 2014, έδειξαν ότι οι εκτιμήσεις του επιπολασμού παρουσιάζουν μείωση με την πάροδο του χρόνου. Σε κάθε περίπτωση, η ΧΝΝ συνιστά ένα νόσημα με σημαντικό κόστος που επιβαρύνει τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. [11] Πιο συγκεκριμένα, το κόστος της θεραπείας της ΧΝΝ αυξήθηκε μετά το 1960 λόγω της διαθεσιμότητας των τεχνικών υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας κάνοντας δυνατή τη μακροχρόνια εφαρμογή υψηλού κόστους θεραπειών για τα άτομα τελικού σταδίου νεφρικής λειτουργίας. [14]

Η ΧΝΝ αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας από μη μεταδοτικές ασθένειες. Ο προσδιορισμός του επιπολασμού της ΧΝΝ είναι δύσκολος και δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα καθώς δεν συνοδεύεται από συμπτώματα έως ότου η νόσος προχωρήσει. Μία πρόσφατη μετα- ανάλυση συμπεριέλαβε 100 μελέτες με 6908440 συμμετέχοντες και έδειξε ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός ΧΝΝ σταδίων 1-5 είναι 13,4% και σταδίων 3-4 είναι 10,6%. Πιο αναλυτικά, ανά στάδιο της νόσου, ο επιπολασμός υπολογίστηκε 3,5% (95% CI: 2,8- 4,2%) στο στάδιο 1, 3,9% (95% CI: 2,7- 5,3%) στο στάδιο 2, 7,6% (95% CI: 6,4- 8,9%) στο στάδιο 3, 0,4% (95% CI: 0,3- 0,5%) στο στάδιο 4 και 0,1% (95% CI: 0,1- 0,1%) στο

στάδιο 5, με τον επιπολασμό της ΧΝΝ να ποικίλει μεταξύ των επιμέρους μελετών. [15] Τα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας υπερβαίνουν τα 2,5 εκατομμύρια και προβλέπεται να διπλασιαστούν σε 5,4 εκατομμύρια μέχρι το 2030. Παρόλα αυτά, σε πολλές χώρες υπάρχει έλλειψη υπηρεσιών νεφρικής αποκατάστασης και έχουν καταγραφεί 2,3- 7,1 εκατομμύρια πρόωροι θάνατοι ενηλίκων λόγω της έλλειψης πρόσβασης στη θεραπεία. [14]

Βάση των δεδομένων ερευνών που μελέτησαν τον επιπολασμό της ΧΝΝ παγκοσμίως, στη δυτική Ευρώπη, όπου συμπεριλήφθηκε και η Ελλάδα, ο επιπολασμός υπολογίστηκε 5446 (95% CI: 5069- 5894) ανά 100000 άτομα μέχρι το 2017, με το ποσοστό των θανάτων να είναι 7,8 (95% CI: 7,5- 8,1) ανά 100000 άτομα, ανεξάρτητα από το στάδιο της ΧΝΝ. Στην Ελλάδα ο επιπολασμός υπολογίστηκε σε 5342 (4962- 5806) ανά 100000 άτομα, με τους θανάτους να φτάνουν τους 12,0 (11,2- 12,9) ανά 100000 άτομα. [14]

4. Αιτιολογία ΧΝΝ

Υπάρχουν πολλοί αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου που μπορεί συμβάλλουν στην ανάπτυξη αλλά και την εξέλιξη της ΧΝΝ. Η αναγνώριση των παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ είναι σημαντική ώστε να ανιχνεύονται τα άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο. Υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση των αιτιών της ΧΝΝ μεταξύ διαφορετικών χωρών. Παρά την πρόοδο των γνώσεων και των διαγνωστικών τεχνικών, το ποσοστό των ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΝ των οποίων η αιτιολογία είναι άγνωστη, παραμένει υψηλό σε πολλές χώρες. Ένας από τους βασικότερους αιτιολογικούς παράγοντες ανάπτυξης ΧΝΝ είναι η ηλικία, καθώς η αύξηση της ηλικίας οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου ΧΝΝ λόγω της σταδιακής απώλειας λειτουργικότητας των νεφρών ως μέρος της φυσιολογικής διαδικασίας της γήρανσης. Το φύλο αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου καθώς τα πιο συνεπή δεδομένα δείχνουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΧΝΝ είναι υψηλότερος στους άντρες, παρά στις γυναίκες. Η εθνικότητα, όπως οι Αφροαμερικάνοι, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ΧΝΝ και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες κινδύνου, όπως το χαμηλό εισόδημα, το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης και περιβαλλοντικοί παράγοντες, έχουν διερευνηθεί και φαίνονται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ. [16]

Στις περισσότερες αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες, η κυριότερη αιτία ΧΝΝ είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης, καθώς σχεδόν 40% των ασθενών με ΣΔ θα αναπτύξει ΧΝΝ. Η υπέρταση αποτελεί παγκόσμια συνέπεια και συμβάλλει στην εξέλιξη της ΧΝΝ ενώ

πληθυσμιακές μελέτες την έχουν χαρακτηρίσει ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την τελικού σταδίου ΧΝΝ. Ωστόσο, είναι αμφιλεγόμενο το εάν η υπέρταση, ως μεμονωμένος παράγοντας, μπορεί να προκαλέσει ΧΝΝ. [16] Επιπλέον, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το Μεταβολικό Σύνδρομο αλλά και οι δυσλιπιδαιμίες έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες. [16-18] Οι σπειραματονεφρίτιδες αναφέρονται σε μία μεγάλη ποικιλία πρωτοπαθών και δευτεροπαθών καταστάσεων που προκαλούν φλεγμονή και καταστρέφουν το νεφρικό σπείραμα αποτελώντας βασικό αιτιολογικό παράγοντα της ΧΝΝ. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν γενετικές διαταραχές, όπως η πολυκυστική νεφρική νόσος των ενηλίκων (APKD) και το σύνδρομο Alport, η χρήση κάποιων φαρμάκων, οι νεφροτοξίνες, οι ουρολογικές παθήσεις, όπως η νεφροπάθεια παλινδρόμησης και η απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος, καθώς και οι λοιμώξεις, όπως λοιμώξεις από τους ιούς HIV, ηπατίτιδας Β και C. [16]

5. Επιπλοκές ΧΝΝ

Η προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στη ΧΝΝ συνδέεται με αρκετές επιπλοκές με υψηλότερο επιπολασμό και σοβαρότητα σε μειωμένα επίπεδα νεφρικής λειτουργίας, οι οποίες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Οι επιπλοκές αυτές συντελούν στην υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα, αλλά και στην μειωμένη ποιότητα ζωής των ατόμων. Κάποιες από τις επιπλοκές της ΧΝΝ μπορούν εύκολα να προσδιοριστούν, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η υπέρταση και η αναιμία και πιθανόν να χρειάζονται συγκεκριμένη διαχείριση, ενώ άλλες επιπλοκές που δεν έχουν διερευνηθεί αρκετά, έχοντας λιγότερο γνωστή παθογένεια, όπως η ανορεξία, η κόπωση, η καχεξία, ο κνησμός, η ναυτία και η σεξουαλική δυσλειτουργία, μπορεί να εκδηλωθούν ως σύνθετα συμπτώματα και συχνά εμφανίζονται σε προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ. [19]

Κάποιες από τις επιπλοκές της ΧΝΝ έχουν αναγνωριστεί ως βασικοί παράγοντες που σχετίζονται με σοβαρή επιδείνωση της υγείας των ασθενών σε παγκόσμιο επίπεδο. Η υπέρταση αποτελεί μία από τις πιο καταστροφικές επιπλοκές καθώς συντελεί στην επιτάχυνση της προοδευτικής μείωσης της λειτουργίας των νεφρών, στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και τη σχετική θνησιμότητα. [19] Η δυσλιπιδαιμία που επάγεται από τη ΧΝΝ προκαλεί διαταραχές στη δομή και τη λειτουργία των λιποπρωτεϊνών και συγκεκριμένα μειωμένη HDL χοληστερόλη, αυξημένη IDL χοληστερόλη και αυξημένα επίπεδα προαθηρωγόνων λιπιδικών σωματιδίων, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. [20] Τα τελευταία, αποτελούν σημαντικές επιπλοκές της ΧΝΝ και συνιστούν την

κυριότερη αιτία θνησιμότητας, ενώ ο επιπολασμός και η συχνότητα εμφάνισης τους αυξάνονται με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Αναλυτικότερα, παρόλο που ο κίνδυνος συμβατικών αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυξάνεται με τη ΧΝΝ, η πλειοψηφία των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αφορά μη αθηροσκληρωτικές παθολογίες, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με διαστολική και συστολική δυσλειτουργία, βαλβιδοπάθειες και αρτηριακή ασβεστοποίηση. Αυτές οι παθολογικές καταστάσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως αρτηριακές και κοιλιακές δυσρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο θάνατο. [19] Πέραν των καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα άτομα με ΧΝΝ έχουν υψηλό επιπολασμό εγκεφαλοαγγειακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών επεισοδίων, λευκοαραιώσης, σιωπηλών εγκεφαλικών επεισοδίων και εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών, ενώ είναι αμφιλεγόμενο εάν ο αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλοαγγειακών διαταραχών αποτελεί συνέπεια της νεφρικής νόσου ή της θεραπείας αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. [21]

Η αναιμία αποτελεί μία ακόμα συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ και είναι δυνατή η διαχείριση της με σίδηρο και παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση (ESAs). Οι τελευταίοι, παρόλο που επιτυγχάνουν την συμπτωματική ανακούφιση, πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και καρκίνου, ενώ δεν έχει πλήρως αποσαφινιστεί η επίδραση τους στην επιβίωση των ασθενών. Μία ακόμα επιπλοκή της ΧΝΝ που εμφανίζεται κυρίως στα στάδια 4 και 5, αλλά πιθανόν και στο στάδιο 3, είναι η κατακράτηση νατρίου και νερού. Το φαινόμενο οφείλεται στην αδυναμία διαχείρισης συχνότερα της περίσσειας αλλά και της έλλειψης νατρίου, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών. Το προκαλούμενο οίδημα επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών ενώ προκαλεί υπέρταση και ακολούθως καρδιαγγειακά νοσήματα. Η μεταβολική οξέωση και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι συνήθεις επιπλοκές της ΧΝΝ και προκαλούνται όταν η πρόσληψη και παραγωγή οξέων υπερβαίνει την νεφρική απεκκριτική ικανότητα. Η χρόνια μεταβολική οξέωση συντελεί σε καταβολισμό των σκελετικών μυών, μειωμένη ευαισθησία στις ενδοκρινικές ορμόνες, νοσήματα των οστών και επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ, καθιστώντας σημαντική την έγκαιρη ανίχνευση. [19] Η υπερκαλιαιμία, όπως και η μεταβολική οξέωση, αποτελεί άλλη μία επιπλοκή κι εμφανίζεται με την πρόοδο της νόσου. [20]

Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν τα συμπτώματα ουραιμίας και συγκεκριμένα ανορεξία, κόπωση, καχεξία, κνησμό, ναυτία, σύνδρομο ανήσυχων άκρων, διαταραχές ύπνου και σεξουαλική δυσλειτουργία, τα οποία επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

[19] Οι γνωσιακές διαταραχές αποτελούν άλλη μία σημαντική επιπλοκή της ΧΝΝ, μεταξύ των οποίων και η άνοια, με την συχνότητα εμφάνισης τους να είναι ακόμα υψηλότερη στους ασθενείς που κάνουν αιμοδιάλυση. [21] Εξίσου σημαντικές επιπλοκές περιλαμβάνουν διαταραχές της γαστρεντερικής οδού, χωρίς να έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί οι παθολογικοί μηχανισμοί που τις προκαλούν. Έχει υπολογιστεί ότι 80% των ασθενών με ΧΝΝ παρουσιάζουν κάποιο σύμπτωμα από τη γαστρεντερική οδό, όπως η ναυτία και η ανορεξία αλλά και διαταραχές της ισορροπίας νατρίου και καλίου συμβάλλοντας στη δυσθρεψία. [22] Τέλος, οι επαγόμενες από τη ΧΝΝ διαταραχές οστικής επιμετάλλωσης (CKD-MBD) αποτελούν μία βασική επιπλοκή της νόσου. [19]

6. Ορισμός Διαταραχής Οστικής Επιμετάλλωσης (CKD-MBD)

Η πλειοψηφία των ασθενών με ΧΝΝ βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μετάλλων οι οποίες οδηγούν σε οστικές αλλοιώσεις που αναφέρονταν στο παρελθόν ως Νεφρική Οστεοδυστροφία (Renal Osteodystrophy, ROD). Ωστόσο, τα άτομα με ROD παρουσίαζαν προδιάθεση για καρδιαγγειακή αβεστοποίηση που σχετιζόταν με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας, και ο όρος ROD δεν εμπεριείχε αυτή τη σημαντική εξωσκελετική δράση. [23] Προκειμένου να περιγράψει το σύνδρομο που σχετίζεται με τη ΧΝΝ και περιλαμβάνει τις διαταραχές του μεταβολισμού των ιχνοστοιχείων, τη νεφρική οστεοδυστροφία αλλά και τις εξωσκελετικές επιπτώσεις οδηγώντας στην αυξημένη θνησιμότητα που παρατηρείται στη ΧΝΝ, ο KDIGO πρότεινε το 2006 τον όρο ΧΝΝ- Διαταραχές οστικής επιμετάλλωσης (CKD-MBD). Ο όρος εμπεριέχει τις διαταραχές σκελετικής αναδιαμόρφωσης που προκαλούνται από τη ΧΝΝ και συντελούν άμεσα στον έκτοπη οστεοποίηση, κυρίως στην αγγειακή αβεστοποίηση, και στον διαταραγμένο μεταβολισμό των ιχνοστοιχείων που συνοδεύει την ΧΝΝ. Επίσης, περιλαμβάνει τις διαταραχές του αναβολισμού των οστών που μειώνουν τη λειτουργία των οστεοβλαστών και τους ρυθμούς οστικού σχηματισμού. [3] Η CKD-MBD είναι μία συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού των μεταλλικών στοιχείων και των οστών λόγω της ΧΝΝ που εκδηλώνεται με έναν ή συνδυασμό των παραγόντων: α) διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθορμόνης (PTH) ή της βιταμίνης D ή/ και β) διαταραχές του μεταβολισμού, της μεταλλοποίησης, του όγκου, της γραμμικής ανάπτυξης ή της ισχύος των οστών ή/ και γ) επασβέστωση των αγγείων ή άλλων μαλακών ιστών. [24]

Ο όρος νεφρική οστεοδυστροφία (ROD) χρησιμοποιείται πλέον αποκλειστικά για να περιγράψει τις ιστολογικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στην οστική βιοψία ασθενών με

XNN, αποτελώντας ένα από τα συστατικά της CKD-MBD. Η ROD περιλαμβάνει νοσήματα με αυξημένη οστική αναδιαμόρφωση, όπως η ινώδης οστεΐτιδα, αντανακλώντας τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, χαμηλή οστική αναδιαμόρφωση, όπως η οστεομαλακία ή η αδυναμική νόσος των οστών (ABD) καθώς και μεικτές μορφές. [25]

7. Διάγνωση CKD- MBD

Οι παρεμβάσεις της CKD-MBD είναι κυρίως απαραίτητες όταν ο GFR είναι χαμηλότερος από 20 ml/min/1,73m². Παρόλα αυτά, ο έλεγχος για την CKD-MBD προτείνεται να ξεκινάει όταν ο GFR πέφτει κάτω από τα 60 ml/min/1,73m², τιμή που ορίζει το στάδιο 3 της ΧΝΝ. Με βάση τις συστάσεις του KDIGO το 2017, η αξιολόγηση βασίζεται στον προσδιορισμό ανωμαλιών στα επίπερα ασβεστίου, φωσφόρου, 25(OH)₂ βιταμίνης D στον ορό καθώς και τα επίπεδα παραθορμόνης (PTH) και τη δραστηριότητα της ολικής ή της εξειδικευμένης για τα οστά αλκαλικής φωσφατάσης (TAP και b-ALP, αντίστοιχα), καθώς τα υψηλά ή χαμηλά επίπεδα αυτών των δεικτών συσχετίζονται με την υποβόσκουσα οστική αναδόμηση. Αντίθετα, δεν συστήνεται η τακτική μέτρηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού (Bone Turnover Markers, BTMs), οι οποίοι περιλαμβάνουν δείκτες οστικής ανακατασκευής που υποδηλώνουν τη λειτουργία των οστεοβλαστών, όπως το C-τελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου 1, και των δεικτών οστικής αποδόμησης που αντανακλούν τη λειτουργία των οστεοκλαστών, όπως το C-τερματικό τελοπεπτίδιο διασταυρούμενης σύνδεσης τύπου I, το τελοπεπτίδιο CTX, η πυριδινολίνη και η δεοξυπυριδινολίνη. Τα επίπεδα του FGF-23 έως τώρα δεν μετρώνται συστηματικά στην κλινική πράξη. [23, 26, 27]

Η βιοψία οστού αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς (gold standard) για τη διερεύνηση της φύσης της νόσου των οστών, κυρίως για τη διάκριση μεταξύ της αυξημένης οστικής αναδόμησης και της αδυναμικής οστικής νόσου (Adynamic Bone Disease, ABD). Ωστόσο, λόγω της επεμβατικής της φύσης χρησιμοποιείται σπάνια στην κλινική πράξη και προτείνεται από τον KDIGO να χρησιμοποιείται όταν η γνώση του τύπου της νεφρικής οστεοδυστροφίας πρόκειται να επιδράσει στις θεραπευτικές αποφάσεις. [26, 27] Σύμφωνα με τις ανανεωμένες συστάσεις του KDIGO το 2017 προτείνεται να γίνεται η αξιολόγηση του κινδύνου καταγμάτων για τους ασθενείς με ΧΝΝ με τη χρήση της Απορροφησιομετρίας Ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA) μέσω της μέτρησης της οστικής πυκνότητας (BMD). Η DXA είναι η κλινική μέθοδος αναφοράς για τον προσδιορισμό της BMD και του κινδύνου καταγμάτων στο γενικό πληθυσμό και η BMD συνιστά διαγνωστικό κριτήριο για τον ορισμό της οστεοπόρωσης, όταν οι τιμές T-score είναι μικρότερες ή ίσες των -2,5, με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO). [28]

Ο έλεγχος της BMD δεν χρησιμοποιούταν στο παρελθόν συστηματικά στην αξιολόγηση των ασθενών με CKD-MBD, ενώ οι νέες συστάσεις του KDIGO προτείνουν να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5 με διαγνωσμένη CKD-MBD και/ ή παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης ώστε να αξιολογείται ο κίνδυνος καταγμάτων, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα πρόκειται να συμβάλουν στις εκάστοτε θεραπευτικές αποφάσεις. [27]

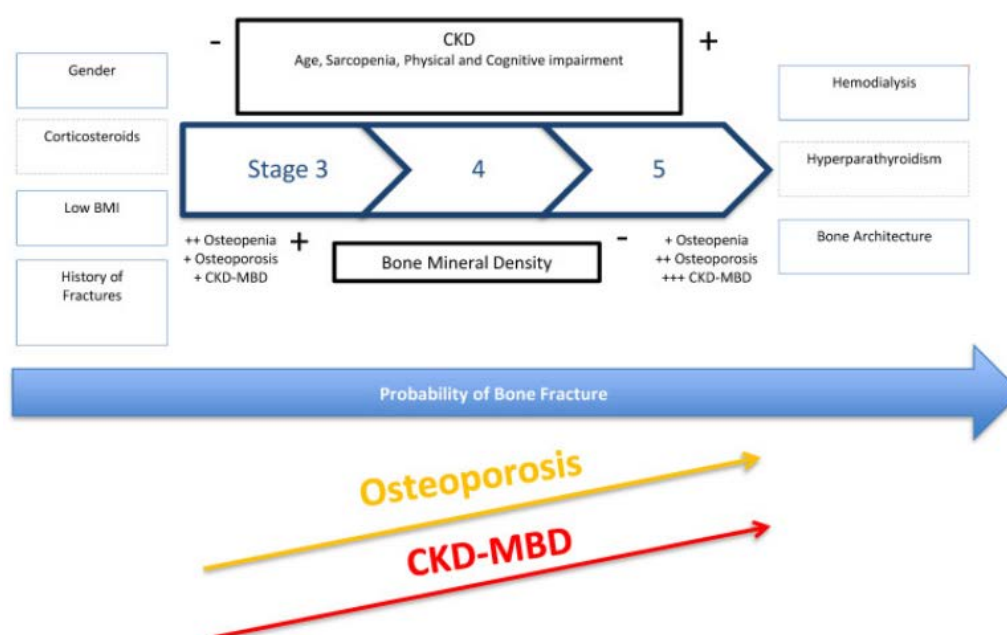
Η αξιολόγηση κινδύνου κατάγματος (Fracture Risk Assessment, FRAX) αποτελεί έναν αλγόριθμο για τον προσδιορισμό του κινδύνου κύριου οστεοπορωτικού κατάγματος ή κατάγματος ισχύου για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (10 χρόνια). Περιλαμβάνει 10 κλινικούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης ή μη της μέτρησης της οστικής πυκνότητας μηριαίου λαιμού, κι έχει ως σκοπό να ενσωματώσει παράγοντες κινδύνου κατάγματος στην κλινική αξιολόγηση, οι οποίοι δεν λαμβάνονται υπόψη με τη μέτρηση της BMD. Παρόλο που τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, ο FRAX φαίνεται να είναι χρήσιμος στην αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος στους ασθενείς με ΧΝΝ, αλλά πιθανόν να υποεκτιμά τον κίνδυνο καταγμάτων σε προχωρημένη ΧΝΝ. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι κάποιοι κλινικοί παράγοντες που συμπεριλαμβάνονται στον αλγόριθμο πιθανόν να μην σχετίζονται με τους συγκεκριμένους ασθενείς. Καθίσταται σημαντική η ανάπτυξη εξειδικευμένων εργαλείων αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος για τα άτομα με ΧΝΝ, τα οποία θα πρέπει να περιλαμβάνουν παράγοντες ειδικούς για τη νεφρική νόσο όπως η οστική αλκαλική φωσφατάση (BSAP) και η PTH. Πιο εξειδικευμένες μέθοδοι απεικόνισης υψηλής ανάλυσης, όπως η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT), η υψηλής ευκρίνειας περιφερική υπολογιστική (αξονική) τομογραφία (HR-pQCT) και η μαγνητική τομογραφία (micro- MRI) έχουν αναπτυχθεί για την τρισδιάστατη απεικόνιση της οστικής πυκνότητας, η οποία δεν παρέχεται από την DXA, και πτυχές της μικροαρχιτεκτονικής ποιότητας του οστού. [24, 29]

Η αγγειακή ασβεστοποίηση, ως συνιστώσα της CKD-MBD, προτείνεται να αξιολογείται καθώς κατευθύνει τη διαχείριση της νόσου. Για τον εντοπισμό της παρουσίας ή απουσίας αγγειακής ασβεστοποίησης χρησιμοποιείται η ακτινογραφία κοιλίας (Lateral abdominal radiography) και για τον εντοπισμό βαλβιδικής ασβεστοποίησης πραγματοποιείται ηχοκαρδιογράφημα ως αξιόλογες εναλλακτικές της αξονικής τομογραφίας (CT). Οι ασθενείς με αγγειακή ή βαλβιδική ασβεστοποίηση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. [27]

8. Επιδημιολογικά στοιχεία επιπλοκών CKD-MBD

Βασικές επιπλοκές της CKD-MBD περιλαμβάνουν τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, την υψηλότερη θνησιμότητα και θνητότητα. [30] Διαχρονικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων στα άτομα με ΧΝΝ, ο οποίος αυξάνεται προοδευτικά με τα στάδια της νόσου. Στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ, η συμβολή της οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης είναι μεγαλύτερη στην ευθραυστότητα των οστών, ενώ στο στάδιο 5 η CKD-MBD και η οστεοπόρωση έχουν τον κυρίαρχο ρόλο. Ο κίνδυνος σκελετικού κατάγματος είναι έως και 5 φορές υψηλότερος σε άτομα με τιμές eGFR χαμηλότερες από 15, συγκριτικά με άτομα με eGFR άνω του 60. Επιπλέον, πέραν του σταδίου της ΧΝΝ κι άλλοι παράγοντες έχουν κομβικό ρόλο στην εμφάνιση καταγμάτων, όπως το φύλο και η ηλικία άνω των 65 ετών. Πιο αναλυτικά, η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων είναι σημαντικά υψηλότερη σε άτομα που κάνουν αιμοκάθαρση συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό κι έχουν 3,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου. Ο κίνδυνος καταγμάτων στο ισχύο είναι 4 φορές υψηλότερος σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Η επίπτωση καταγμάτων στο ισχύο είναι 3 φορές υψηλότερη στους Καυκάσιους, συγκριτικά με Αφροαμερικάνους ασθενείς με ΧΝΝ και 2 φορές υψηλότερη σε γυναίκες με ΧΝΝ, συγκριτικά με τους άντρες. Άλλοι κλινικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το χαμηλό Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI), το ιστορικό καταγμάτων, τη χρήση κορτικοστεροειδών, το ιστορικό της αιμοδιάλυσης, τα αγγειακά νοσήματα, το διαβήτη και την άνοια. [24, 31]

Εικόνα 1: Παράγοντες κινδύνου της ευθραυστότητας των οστών στα στάδια της ΧΝΝ. [31]



Διαχρονικές μελέτες έχουν συγκρίνει τον κίνδυνο καταγμάτων στο ισχύο σε ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ και μη. Τα ποσοστά καταγμάτων στους ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ παρουσίασαν σταθερή αύξηση από τις αρχές του 1990 μέχρι τα μέσα του 2000, με μη σημαντική μείωση στην επίπτωση μεταξύ του 2000 και το τέλος του 2009 να παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα και των δύο φύλων. Ο κίνδυνος θνησιμότητας μετά από κάταγμα ισχύου αυξήθηκε σε ασθενείς με ΧΝΝ που κάνουν αιμοκάθαρση και δεν έχει αλλάξει μετά το 1998, και στα δύο φύλα. Πιο πρόσφατα δεδομένα έδειξαν μείωση των καταγμάτων ισχύου μεταξύ του 2003 και του 2011. Αντιθέτως, τα περιφερικά κατάγματα στον βραχίονα και στα κάτω άκρα παρουσίασαν σημαντική αύξηση στο χρονικό διάστημα μεταξύ 2003 και 2011. Συνολικά, όλες οι μελέτες δείχνουν αυξημένη συχνότητα καταγμάτων σε ασθενείς σε τελικό στάδιο ΧΝΝ, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και αυξημένο επιπολασμό καταγμάτων σήμερα σε σχέση με το 1996. [24]

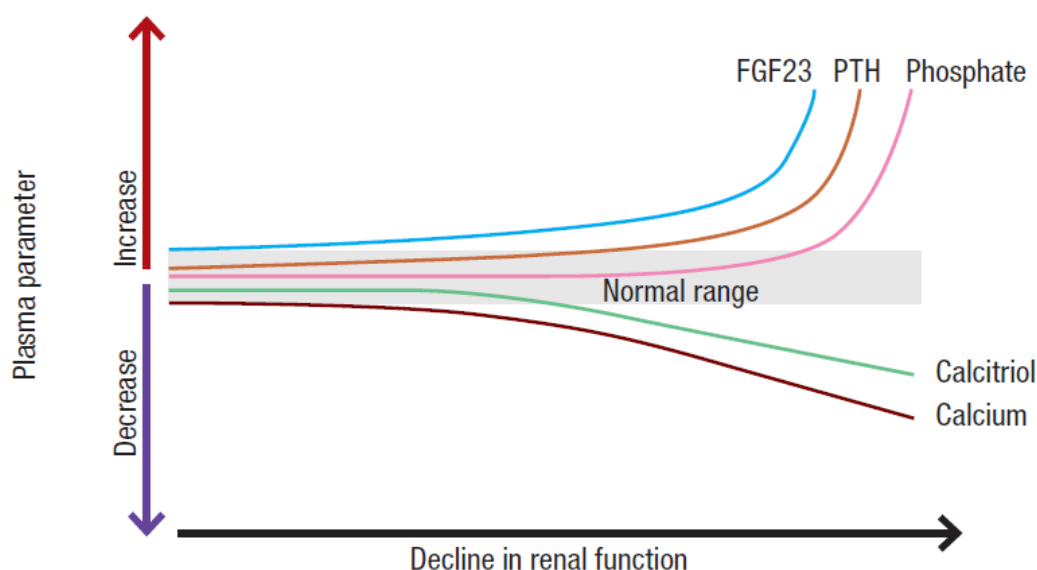
Η νοσηρότητα, η θνησιμότητα και το κόστος για τα συστήματα υγείας που σχετίζονται με τα κατάγματα είναι υψηλότερα για τους ασθενείς με ΧΝΝ συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με ΧΝΝ και οι τελικού σταδίου ασθενείς βιώνουν παρατεταμένη νοσηλεία μετά από κατάγματα και η αναφερόμενη θνησιμότητα κειμάινεται μεταξύ 16% και 60%. Πολλοί ασθενείς δεν επιστρέφουν στα επίπεδα λειτουργικότητας σε σχέση με πριν από κάταγμα ισχύου, με το 80% να μεταβαίνουν σε μονάδες παρατεταμένης φροντίδας. [24]

9. Παθοφυσιολογία CKD-MBD

Ο οστικός ανασχηματισμός είναι μία δυναμική διαδικασία που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου σε όλα τα τμήματα του σκελετού. Περιλαμβάνει τη δράση των κυττάρων οστικής αποδόμησης και σχηματισμού, οστεοκλάστες και οστεοβλάστες, αντίστοιχα, και ο βασικός του σκοπός είναι η αντικατάσταση του παλιού με νέο ιστό. Η διαδικασία αυτή ρυθμίζεται αυστηρά από τοπικούς και ορμονικούς παράγοντες και οποιαδήποτε διαταραχή μπορεί να οδηγήσει σε οστική απώλεια με καταστροφικές συνέπειες, όπως τα κατάγματα. Οι ασθενείς με ΧΝΝ βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν CKD-MBD που προκαλείται από διαταραχές σε αυτά τα τοπικά και ορμονικά συστήματα που ρυθμίζουν τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου, οδηγώντας σε διαταραχές της οστικής επιμετάλλωσης και έκτοπη ασβεστοποίηση. Οι παράγοντες αυτοί έχουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου και είναι παρόντες από τα αρχικά στάδια της ΧΝΝ. [32]

Τα εναρκτήρια συμβάντα της CKD-MBD περιλαμβάνουν τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα FGF-23 (Fibroblast Growth Factor- 23), της παραθορμόνης (PTH) και του φωσφόρου και τα μειωμένα επίπεδα της ενεργούς βιταμίνης D και του ασβεστίου. Παρόλο που η χρονολογική σειρά των αλλαγών αυτών παραμένει αδιευκρίνιστη, φαίνεται ότι η σειρά των γεγονότων που οδηγεί στην CKD-MBD ξεκινά με την αυξημένη παραγωγή του FGF-23. [26]

Εικόνα 2: Μεταβολές που λαμβάνουν χώρα με την μείωση της νεφρικής λειτουργίας στη CKD-MBD. [26]



9.1. Ρόλος των οστεοκυττάρων

Οι πρώτες αλλαγές στα οστά φαίνεται να εντοπίζονται στα οστεοκύτταρα. [32] Αποτελούν την πιο διαφοροποιημένη μορφή των οστεοβλαστών και κύριους ρυθμιστές της οστικής αναδόμησης συντονίζοντας τόσο τους οστεοβλάστες, όσο και τους οστεοκλάστες. Τα κύτταρα αυτά, τα οποία συνιστούν περισσότερο από 90% του συνόλου των οστικών κυττάρων, είναι ικανά να ανταποκρίνονται σε ορμονικές και ηλεκτρολυτικές μεταβολές και να δρουν και σε άλλα όργανα, εκτός των κυττάρων επιφανείας των οστών, συμπεριλαμβανομένων των μυών, του παγκρέατος και των νεφρών. Η δράση της εξωσκελετικούς ιστούς μεσολαβεί μέσω της παραγωγής πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τη μυϊκή μάζα, την έκκριση ινσουλίνης, τη φωσφατουρία και τη σύνθεση καλσιτριόλης και κυτταροκινών. Στην ΧΝΝ τα οστεοκύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη σύνθεση του παράγοντα FGF-23 ο οποίος επιδρά στον σκελετό μέσω της αλληλεπίδρασης με τον παράγοντα Klotho. [33]

9.2. Έκκριση και Μεταβολισμός του FGF-23

Οι αυξητικοί παράγοντες των ινοβλαστών (FGFs) ανήκουν σε μία μεγαλύτερη οικογένεια γονιδίων που ασκούν πλειοτροπικές επιδράσεις σε ένα ευρύ φάσμα βιολογικών διεργασιών μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα τυροσινικής κινάσης του FGF (FGFR). Ο FGF-23, όντας μία αρχική φωσφατονίνη, αποτελεί μέλος της οικογένειας των ενδοκρινών FGF και αντιπροσωπεύει τις άμεσες αλληλεπιδράσεις μεταξύ οστών και νεφρών, αλλά και μεταξύ οστών και παραθυρεοειδών αδένων στην παθοφυσιολογία της CKD-MBD. [3, 34] Εκκρίνεται κυρίως από τα οστεοκύτταρα και τους οστεοβλάστες στα οστά και δρα στα νεφρά όπου επάγει τη φωσφατουρία, ρυθμίζει τη σύνθεση και την αποικοδόμηση του ενεργού μεταβολίτη καλσιτριόλη της βιταμίνης D και την έκκριση ασβεστίου στα ούρα. Σε μελέτες σε ανθρώπους, φαίνεται ότι ο FGF-23 απεκκρίνεται από τα νεφρά με αναλογία νεφρικής απέκκρισης που ομοιάζει με την αντίστοιχη αναλογία της κρεατινίνης, ενώ πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα FGF-23 στο πλάσμα παρουσιάζουν κιρκαδικό ρυθμό. Ο FGF-23 είναι μία 32-kDa γλυκοπρωτεΐνη που περιλαμβάνει μια πρωτεολυτική θέση. Η τροποποίηση της πρωτεΐνης FGF-23 μέσω Ο-γλυκοζυλίωσης και φωσφορυλίωσης ελέγχει την πρωτεολυτική διάσπαση. Η Ο-γλυκοζυλίωση του FGF-23 μέσω της Ν-ακετυλογαλακτοζαμινοτρανσφεράσης 3 (GALNT3) εμποδίζει τη διάσπαση, οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων του κυκλοφορούντος FGF-23. Η ολική πρωτεΐνη είναι βιολογικά ενεργή και η κάθαρση της οδηγεί στη δημιουργία C-τερματικών και Ν-τερματικών θραυσμάτων. Η ολική πρωτεΐνη και το C-τερματικό πεπτίδιο του FGF-23 είναι ανιχνεύσιμα στην κυκλοφορία. Το C-τερματικό πεπτίδιο διατηρεί την ικανότητα να συνδέεται στο σύμπλεγμα FGFR/αKlotho αλλά χωρίς να επάγει τη σηματοδότηση. Υπάρχουν 4 FGFRs, οι FGFR1, FGFR2, FGFR3 και FGFR4. Ο FGF-23 δεσμεύεται στις ισομορφές FGFR1c, 3c και 4 και η παρουσία του συν-υποδοχέα αKlotho (Klotho) είναι απαραίτητη για τη σύνδεση του FGF-23 με τον FGFR. Λόγω της καθολικής έκφρασης των FGFRs, η ιστική ειδικότητα της δράσης του FGF-23 αποδίδεται στην παρουσία του Klotho. Τα νεφρά, οι παραθυρεοειδικοί αδένες και ο εγκέφαλος αποτελούν τα πρωταρχικά όργανα για την άφθονη έκφραση του Klotho. [34, 35]

Στα οστά η βιοσύνθεση του FGF-23 ρυθμίζεται από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες και μονοπάτια. Τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στο πλάσμα για μεγάλο χρονικό διάστημα αποτελούν έναν θετικό ρυθμιστή του FGF-23. Ο μηχανισμός που εμπλέκεται στην ανίχνευση του φωσφόρου από τα οστεοκύτταρα δεν είναι πλήρως κατανοητός, αν και έχει προταθεί ότι η ανίχνευση των επιπέδων φωσφόρου γίνεται από τον υποδοχέα FGFR1c.

Φαίνεται ότι η ενεργοποίηση του FGFR1 επάγει τη σύνθεση του FGF-23 και η αναστολή της σηματοδότησης του FGFR εξασθενεί την παραγωγή του FGF-23. Ο FGFR1c έχει πρόσφατα φανεί να ενεργοποιείται από δίαιτα υψηλή σε φώσφορο ανεξάρτητα από τη φωσφορυλίωση του υποστρώματος FGFR, 2α και ERK. Αυτό το μονοπάτι σηματοδότησης ρυθμίζει, εν συνεχεία, την έκφραση του GALNT3 ο οποίος εμπλέκεται στην μετα- μεταφραστική τροποποίηση της πρωτεΐνης του FGF-23. Επίσης, έχει φανεί ότι τα υψηλά επίπεδα εξωκυτταρικού φωσφόρου στους οστεοβλάστες ενισχύουν την έκφραση του FGF-23 μέσω της διέγερσης της οξειδάσης του NADPH που επάγει την παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και το μονοπάτι MEK-ERK. [34]

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του FGF-23, της PTH και της καλσιτριόλης είναι κομβικής σημασίας για τον έλεγχο της ομοιόστασης των ιχνοστοιχείων. Η PTH αποτελεί θετικό ενεργοποιητή του FGF-23 αφού επιδρώντας στον υποδοχέα της PTH1R επάγει το μονοπάτι cAMP/PKA και τον μεταγραφικό παράγοντα NURR1 που είναι υπεύθυνος για την μεταγραφή του γονιδίου του FGF-23. Η καλσιτριόλη, μέσω της δέσμευσης της στον υποδοχέα της βιταμίνης D, στο σύμπλεγμα (VDR)/RXR, και στο στοιχείο απόκρισης της βιταμίνης D (VDRE) που επάγει τον FGF-23, αποτελεί έναν ισχυρό διεγέρτη της έκφρασης του FGF-23. Τόσο η καλσιτριόλη της κυκλοφορίας, όσο και η τοπικώς παραγόμενη στους οστεοβλάστες, είναι θετικοί μεταγραφικοί ρυθμιστές του FGF-23. Τέλος, η ερυθροποιητίνη, οι παράγοντες που προκαλούν υποξία (HIFs) και διάφορα φλεγμονώδη ερεθίσματα εμπλέκονται στη ρύθμιση του FGF-23 και σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις. [34]

9.3. Ρόλος του Klotho και αλληλεπίδραση με τον FGF-23 στα νεφρά

Στα νεφρά, ο FGF-23 συνδέεται με τον FGFR έχοντας ως απαραίτητο συν-υποδοχέα τον Klotho. [34] Ο τελευταίος είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που προσδίδει ιστική ειδικότητα στον FGF-23, εκφράζεται στα άπω σωληνάρια και σε μικρότερο βαθμό στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια, στους παραθυρεοειδείς αδένες και στον εγκέφαλο. [3, 23, 34, 36] Ο Klotho έχει κομβικό ρόλο στην ομοιόσταση των ιχνοστοιχείων μέσω της αλληλεπίδρασης με άλλους δείκτες της CKD-MBD, όπως η PTH, ο φώσφορος, ο FGF-23 και η 1,25(OH)₂ βιταμίνη D₃, επηρεάζοντας και τη δραστηριότητα του ενζύμου 1α-υδροξυλάση. Η έκφραση του Klotho μειώνεται σημαντικά μετά από νεφρική βλάβη, πειραματονεφρίτιδες, χρήση των αναστολέων της καλσινευρίνης και μετά από χρόνιο τραυματισμό του μοσχεύματος. [3, 23, 36] Ο Klotho είναι υπεύθυνος για τη μετατροπή του FGFR1(IIIc) σε ειδικό για τον FGF-23 υποδοχέα, κι έχει αναγνωριστεί ως μια πρωτεΐνη που ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου και

φωσφόρου λόγω της ικανότητας να ενισχύει τη φωσφατουρία και να αναστέλλει την απώλεια ασβεστίου από τα ούρα. Έτσι, η έλλειψη του Klotho οδηγεί σε διαταραχή στο μεταβολισμό ιχνοστοιχείων, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, αγγειακή ασβεστοποίηση και καρδιακή υπερτροφία, ενώ η εξωγενής χορήγηση πιθανόν να προλαμβάνει ή να περιορίζει την ανάπτυξη του CKD-MBD. [23, 36]

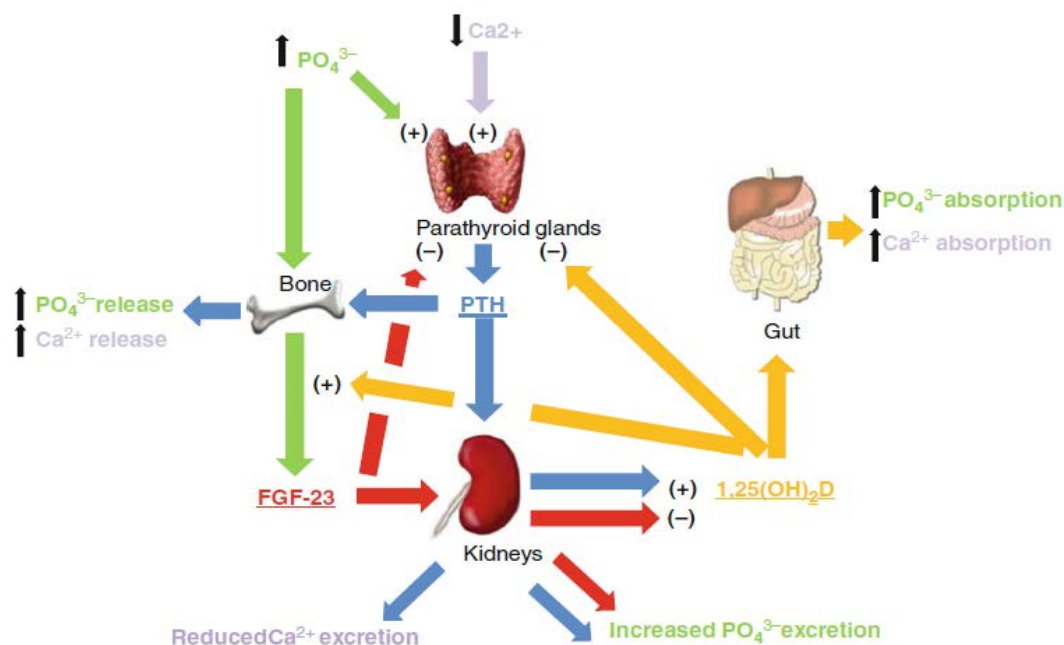
Στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια, ο FGF-23, συνδεδεμένος με τον Klotho, ενεργοποιεί τις ERK1/2 και SGK1, οι οποίες προκαλούν φωσφορυλίωση του NHERF-1 που οδηγεί σε απομάκρυνση και αποικοδόμηση του συμμεταφορέα νατρίου- φωσφόρου NaPi-2a οδηγώντας, τελικά, στην αναστολή της επαναρρόφησης φωσφόρου από τα ούρα. Ο FGFR1 είναι ο κύριος υποδοχέας μέσω του οποίου μεσολαβείται η φωσφατουρία, ενώ σε μικρότερο βαθμό συμμετέχει και ο υποδοχέας FGFR4. Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, ο FGF-23 αυξάνει την επαναρρόφηση του ασβεστίου. Και στο σημείο αυτό, ο FGF-23, μέσω της ενεργοποίησης του συμπλέγματος FGFR/ Klotho, επάγει τους ERK1/2, SGK1 και WNK4 οδηγώντας στην έκφραση των πρωτεϊνών- καναλιών, ειδικών για το ασβέστιο, TRPV5 στην μεμβράνη του αυλού, μειώνοντας την νεφρική απέκκριση ασβεστίου. Η PTH δρα με παρόμοιους μηχανισμούς επάγοντας την απέκκριση φωσφόρου και την εξοικονόμηση του ασβεστίου. Αντιθέτως, ο FGF-23 και η PTH έχουν αντίθετα μονοπάτια σηματοδότησης στη ρύθμιση του ενζύμου 1α-υδροξυλάση (CYP27B1) που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή καλσιτριόλης και εκφράζεται στα εγγύς σωληνάρια. Ο FGF-23 καταστέλλει την έκφραση και τη δραστηριότητα του ενζύμου και αυξάνει άμεσα ή έμεσα την σύνθεση του καταβολικού ενζύμου 24-υδροξυλάση, μειώνοντας τη δραστηριότητα της καλσιτριόλης. [34]

9.4. Επίδραση του FGF-23 στην παραγωγή της PTH

Η άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ του FGF-23 και της PTH λαμβάνει χώρα στο επίπεδο του οστού και των παραθυρεοειδικών αδένων. Στα οστά η PTH ρυθμίζει τη βιοσύνθεση του FGF-23 μέσω της ενεργοποίησης του Nurr1 (orphan nuclear receptor). Οι παραθυρεοειδείς αδένες εκφράζουν τους FGFRs και τον Klotho αποτελώντας στόχο δράσης του FGF-23. Ο τελευταίος, αναστέλλει τη βιοσύνθεση και την έκκριση της PTH μέσω της ενεργοποίησης του συμπλέγματος Klotho/ FGFR και μέσω της αύξησης της έκφρασης των υποδοχέων ανίχνευσης ασβεστίου (CaSR) και του VDR. Παράλληλα, ο FGF-23 μέσω της ενεργοποίησης του συμπλέγματος, επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των παραθυρεοειδών αδένων. Ο ρόλος του Klotho στους παραθυρεοειδείς αδένες παραμένει αμφισβητούμενος, ενώ φαίνεται

ότι ένας μηχανισμός σηματοδότησης του FGF-23 περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της ανεξάρτητης από τον Klotho καλσινευρίνης. [34]

Εικόνα 3: Φυσιολογικός μεταβολισμός ιχνοστοιχείων. Μπλε βέλη: δράσεις PTH, Πορτοκαλί βέλη: δράσεις καλσιτριόλης, Κόκκινα βέλη: δράσεις FGF23, Πράσινα βέλη: δράσεις PO_4^{3-} . [37]



Πίνακας 3: Φυσιολογικές δράσεις των βασικών παραγόντων που εμπλέκονται στην CKD-MBD. [37]

Παράγοντας	Επαγωγή/ Αναστολή Έκκρισης	Δράσεις
PTH	Μείωση ασβεστίου	Αύξηση έκκρισης φωσφόρου και ασβεστίου από τα οστά
	Μείωση καλσιτριόλης	Επαγωγή νεφρικής παραγωγής καλσιτριόλης
	Αύξηση φωσφόρου	Αύξηση επαναρρόφησης ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάκια
		Αύξηση νεφρικής απέκκρισης φωσφόρου
Καλσιτριόλη	PTH	Αύξηση εντερικής απορρόφησης ασβεστίου και φωσφόρου
	Αναστολή: FGF-23	Αναστολή απελευθέρωσης PTH
		Επαγωγή απελευθέρωσης FGF-23
FGF-23	Αύξηση φωσφόρου	Επαγωγή νεφρικής απέκκρισης φωσφόρου
	Αύξηση καλσιτριόλης	Αναστολή νεφρικής παραγωγής καλσιτριόλης
		Αναστολή απελευθέρωσης PTH

9.5. Εξέλιξη της CKD-MBD

Τα επίπεδα του FGF-23 αυξάνονται μετά από ήπια νεφρική βλάβη, καθώς και προοδευτικά κατά τη διάρκεια της ΧΝΝ λόγω της αυξημένης έκκρισης των οστεοκυττάρων και του μειωμένου καταβολισμού του τραυματισμένου νεφρού. Πιθανόν η πρώιμη αύξηση των

επιπέδων να αποτελεί κι έναν φυσιολογικό μηχανισμό με στόχο την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης φωσφόρου στους λειτουργικούς νεφρώνες. Τα επίπεδα του FGF-23 αυξάνονται πριν παρατηρηθούν μεταβολές στα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου ή της PTH και πλέον έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους πρώτους ανιχνεύσιμους βιοδείκτες της CKD-MBD. [3] Τα επίπεδα του FGF-23 έχουν συσχετιστεί αντίστροφα με τον eGFR υποδηλώνοντας ότι τα νεφρά έχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του FGF-23. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί η μειωμένη ικανότητα ρύθμισης των επιπέδων του FGF-23, μέσω της απέκκρισης, σε ασθενείς με ΧΝΝ με νεφρική βλάβη. Στη ΧΝΝ πολλοί παράγοντες φαίνεται να επιδρούν στα επίπεδα του FGF-23, όπως η ρύθμιση του FGFR από τα οστά, η μεταβολική οξέωση, η φλεγμονή καθώς και διαταραχές ερυθροποίησης, όπως η αναιμία, η έλλειψη και η συμπληρωματική χορήγηση ερυθροποιητίνης και σιδήρου. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο FGF-23 αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου, την απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη θνησιμότητα. [34]

9.5.1. Klotho

Δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί εάν οι μεταβολές στην έκφραση του Klotho προηγούνται ή ακολουθούν την αύξηση του FGF-23. [34] Σε κάθε περίπτωση, η έλλειψη του Klotho οδηγεί σε περιορισμένη ρύθμιση της παραγωγής FGF-23, αφήνοντας την υπερφωσφαταιμία κυρίαρχο ρυθμιστή της έκκρισης FGF-23 στη ΧΝΝ. Η απώλεια του Klotho από τις μεμβράνες περιορίζει τη μεταγωγή σήματος που επάγεται φυσιολογικά από το σύμπλεγμα FGFR/ Klotho, οδηγώντας στην απώλεια της αρνητικής ανάδρασης στην έκφραση του FGF-23 και στη συνεχή παραγωγή και έκκριση FGF-23 από τα οστεοκύτταρα. Σε προχωρημένη ΧΝΝ τα πολύ υψηλά επίπεδα του FGF-23 επιτρέπουν τη μη φυσιολογική ενεργοποίηση του υποδοχέα του FGF, ανεξάρτητα από τον Klotho, οδηγώντας σε παθολογικές καταστάσεις όπως η υπερτροφία των κυττάρων του μυοκαρδίου. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν συσχετίσει την έλλειψη του Klotho με καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων της αγγειακής ασβεστοποίησης, την αγγειακή δυσκαμψία και την ουραιμική αγγειοπάθεια. [3]

9.5.2. Υπερφωσφαταιμία

Καθώς ο αριθμός των λειτουργικών νεφρώνων μειώνεται λόγω της νεφρικής βλάβης, η απέκκριση φωσφόρου διατηρείται μέσω της μείωσης της επαναρρόφησης από τα νεφρικά

σωληνάρια, γεγονός που μεσολαβείται από τη δράση του FGF-23 και της PTH. Ωστόσο, η επίδραση του FGF23 στην έκκριση φωσφόρου είναι περιορισμένη λόγω της έλλειψης του Klotho στη ΧΝΝ, καθιστώντας την PTH ως τον κύριο προσαρμοστικό μηχανισμό που διατηρεί την ομοιοστασία του φωσφόρου. Στα στάδια 4-5 της ΧΝΝ (GFR < 30% του φυσιολογικού), οι προσαρμογές που αναφέρθηκαν δεν επαρκούν, με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται υπερφωσφαταιμία, ανεξάρτητα από τα υψηλά επίπεδα PTH και FGF-23. [3] Επιπλέον, η ίδια η ΧΝΝ συμβάλλει στην υπερφωσφαταιμία και στην αγγειακή ασβεστοποίηση μέσω της αναστολής της σκελετικής λειτουργίας, αφού η οστική απορρόφηση αυξάνει την απελευθέρωση φωσφόρου στο πλάσμα και μειώνει την αποθήκευση φωσφορικών, οδηγώντας στην αύξηση των επιπέδων φωσφόρου στον ορό. Η υπερφωσφαταιμία διεγείρει την οστεοβλαστική μετάβαση στο αγγειακό σύστημα συμβάλλοντας άμεσα στην εξωσκελετική μεταλλοποίηση μέσω της απελευθέρωσης ασβεστίου και φωσφόρου. Επιπλέον, η υπερφωσφαταιμία καταστέλλει τη δράση του ενζύμου 1α-υδροξυλάση στα νεφρά προκαλώντας την περαιτέρω έλλειψη της καλσιτριόλης και επιδρά στον παραθυρεοειδή αδένα προκαλώντας οζώδη υπερπλασία και αυξάνοντας την έκκριση της PTH, ανεξάρτητα από τα επίπεδα ασβεστίου και καλσιτριόλης. [3] Τέλος, στα οστά, ο φωσφορος ρυθμίζει την έκκριση του FGF-23 από τα οστεοκύτταρα. Πράγματι, στη ΧΝΝ δίαιτες χαμηλές σε φώσφορο περιορίζουν σημαντικά τα επίπεδα FGF-23 στο πλάσμα και η διαχείριση των επιπέδων φωσφόρου στους ασθενείς φαίνεται να οδηγεί σε μείωση των επιπέδων FGF-23 στην κυκλοφορία. [34]

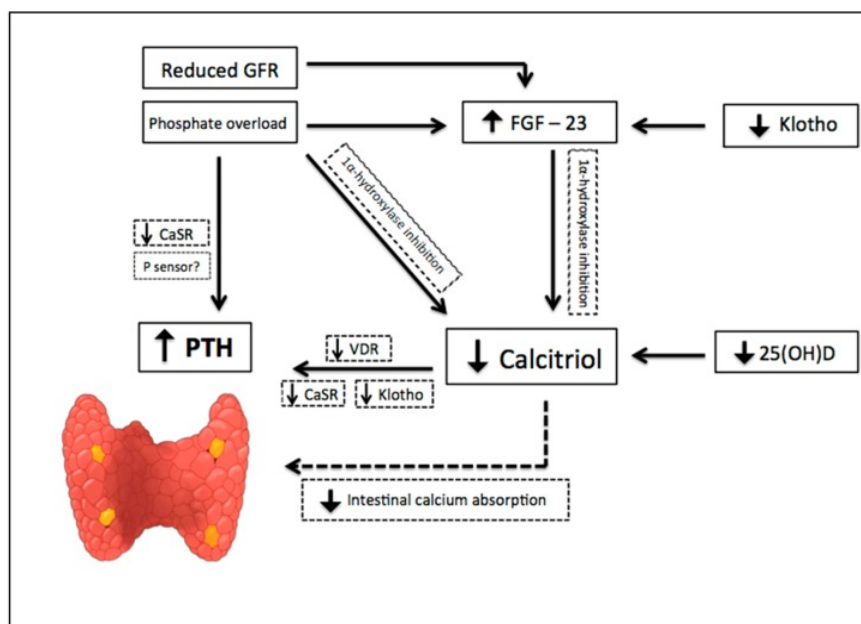
9.5.3. Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ παρατηρείται μειωμένη παραγωγή καλσιτριόλης και ανεπάρκεια της 25(OH)- βιταμίνης D, ως συνέπεια της ανασταλτικής δράσης του FGF-23 στο ένζυμο 1α-υδροξυλάση και στη διέγερση της 24-υδροξυλάσης στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια. Σε προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ, ο συνδυασμός της μειωμένης μάζας λειτουργικών νεφρώνων, της υπερφωσφαταιμίας και των αυξημένων επιπέδων FGF-23 οδηγεί σε ανεπάρκεια της καλσιτριόλης, γεγονός που μειώνει την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο με αποτέλεσμα την υποασβεστιαίμια, και μειώνει τους ιστικούς υποδοχείς της βιταμίνης D. Στον παραθυρεοειδή αδένα προκαλείται αντίσταση στη δράση της καλσιτριόλης και διέγερση της σύνθεσης PTH, οδηγώντας σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. [3, 26]

9.5.4. Υπερπαραθυρεοειδισμός

Τα πολύ υψηλά επίπεδα FGF-23 και PTH των ασθενών με ΧΝΝ με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια υποδηλώνουν την άρση της φυσιολογικής ανασταλτικής δράσης του FGF-23 στην έκκριση PTH. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στη μειωμένη έκκριση του Klotho και την υπολειτουργία των CaSR, VDR και FGFR στον παραθυρεοειδή αδένα. [34] Αναλυτικότερα, τα αυξημένα επίπεδα FGF-23, και η επακόλουθη αναστολή της δράσης της 1^α- υδροξυλάσης, οδηγούν στη μείωση της καλσιτριόλης, η οποία επηρεάζει την ρυθμιζόμενη από το ασβέστιο παραγωγή PTH και μειώνει τόσο την παραγωγή της βιταμίνης D, όσο και τους υποδοχείς ασβεστίου. Έμμεσα, τα μειωμένα επίπεδα καλσιτριόλης ρυθμίζουν τα επίπεδα της PTH μέσω της μείωσης της απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο.

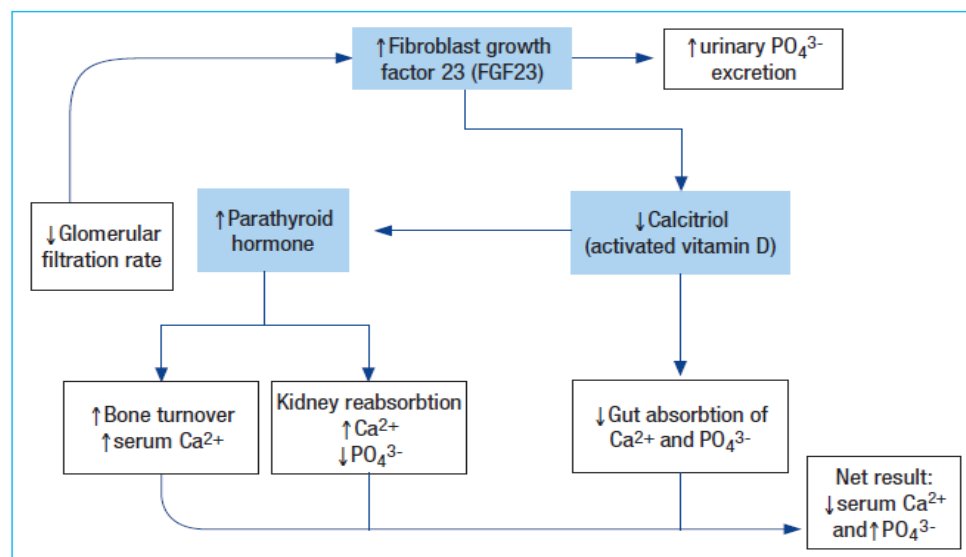
Εικόνα 4: Παθολογικός μηχανισμός υπερπαραθυρεοειδισμού στην εξέλιξη της ΧΝΝ. [38]



Καθώς εξελίσσεται η ΧΝΝ, τα συστατικά του CKD-MBD που προαναφέρθηκαν οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή PTH και σε οζώδη υπερπλασία. Η παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων PTH συσχετίζεται με έναν μη φυσιολογικό φαινότυπο της οστεοβλαστικής λειτουργίας και της διέγερσης των οστεοκυττάρων με σχετικά λιγότερο κολλαγόνο τύπου 1 και περισσότερη παραγωγή RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) σε σχέση με τους αναβολικούς οστεοβλάστες. Εκτός της PTH, άλλοι παράγοντες όπως ο FGF-23 και η ακτιβίνη πιθανόν να επιδρούν στη λειτουργία των οστεοβλαστών και να συμβάλλουν στη διαταραχή της επιμετάλλωσης στη ΧΝΝ. Το αποτέλεσμα είναι μια νεφρική οστεοδυστροφία με

αυξημένη οστική ανακατασκευή, αυξημένη οστική απορρόφηση, σκελετική ευπάθεια και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. [3]

Εικόνα 5: Παθοφυσιολογία της CKD-MBD. [26]



9.5.5. Νεφρική Οστεοδυστροφία

Με την προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, πιθανόν να αυξάνεται ο όγκος του σπογγώδους οστού, παράλληλα με την απώλεια του φλοιώδους οστού, γεγονός που οφείλεται στην εναπόθεση ανώριμων ινιδίων κολλαγόνου αντί για ελασματοειδή ώριμα ινίδια. Το γεγονός αυτό επιδρά αρνητικά στην αντοχή των οστών, παρά τη φαινομενική αύξηση της μάζας που ανιχνεύεται κατά τη διενέργεια DXA. Ανάλογα με το ισοζύγιο της οστικής ανακατασκευής, η προχωρημένη ΧΝΝ μπορεί να συνοδεύεται από απώλεια ή αύξηση του όγκου των οστών. Όταν το ισοζύγιο είναι θετικό, μπορεί να παρατηρηθεί οστεοσκλήρυνση όταν οι οστεοβλάστες εναποθέτουν νέο οστό που αποτελείται κυρίως από ανώριμα ινίδια κολλαγόνου. Όταν το ισοζύγιο της οστικής ανακατασκευής είναι αρνητικό, λαμβάνει χώρα απώλεια τόσο του σπογγώδους, όσο και του φλοιώδους οστού, οδηγώντας σε οστεοπενία ή οστεοπόρωση που ανιχνεύεται με διενέργεια DXA. [3]

Με την νεφρική οστεοδυστροφία με αυξημένη οστική ανακατασκευή, όπως στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό με ινώδη οστεΐτιδα, ο ρυθμός οστικής απορρόφησης υπερβαίνει τον οστικό σχηματισμό και πιθανόν να οδηγήσει σε οστεοπενία κι επακόλουθη οστεοπόρωση. Με την νεφρική οστεοδυστροφία με μειωμένη οστική ανακατασκευή, όπως συμβαίνει με την υπερβολική θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που καταστέλλει ακατάλληλα την, επαγόμενη από την ΡΤΗ, αναδιαμόρφωση του σκελετού, οι ρυθμοί οστικού σχηματισμού και οστικής απορρόφησης είναι μειωμένοι, παρόλο που η οστική

απορρόφηση παραμένει σε περίσσεια και συμβαίνει απώλεια οστικής μάζας. Συνεπώς, η οστεοπόρωση παρατηρείται στη νεφρική οστεοδυστροφία τόσο με αυξημένο, όσο και με μειωμένο ρυθμό οστικής ανακατασκευής. Στη ΧΝΝ το φαινόμενο αυτό επιδρά πέραν της σκελετικής υγείας αφού ο αυξημένος ρυθμός οστικής απορρόφησης συμβάλλει στην υπερφωσφαταιμία με διέγερση της έκτοπης μεταλλοποίησης, συμπεριλαμβανομένης της αγγειακής ασβεστοποίησης. [3]

Αν και ο τύπος της οστικής νόσου στη ΧΝΝ μπορεί να ποικίλει, δεν έχει συσχετιστεί με την έκφραση του FGF-23. Ένα κοινό στοιχείο μεταξύ των διαφορετικών τύπων οστικής νόσου είναι η διαταραχή στη λειτουργία του σκελετού να ρυθμίσει την περίσσεια ασβεστίου και φωσφόρου. Η δεξαμενή ασβεστίου στην επιφάνεια των οστών και η λειτουργία του ασβεστίου είναι ανεξάρτητες από τις δραστηριότητες αναδιαμόρφωσης των οστών. Το ασβέστιο ανιχνεύεται από τους υποδοχείς CaSR οι οποίοι εκφράζονται από τα οστά, ωστόσο οι μοριακοί μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται η ανταλλαγή Ca^{2+} στα οστά δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Επιπλέον, ο τρόπος με τον οποίο ανιχνεύονται από τα κύτταρα τα εξωκυττάρια επίπεδα φωσφόρου είναι ακόμα υπό διερεύνηση, ενώ έχουν προταθεί οι μεταφορείς φωσφορικών, ο FGFR1 και ο CaSR ως θέσεις δέσμευσης φωσφορικών. Φαίνεται ότι τα φωσφορικά προκαλούν μετάβαση του CaSR σε ανενεργή κατάσταση πυροδοτώντας την περαιτέρω έκκριση PTH. [34]

Πίνακας 4: Κατηγοριοποίηση της νεφρικής οστεοδυστροφίας. [24]

Ρυθμός οστικής ανακατασκευής	Επιμετάλλωση	Όγκος Οστών
Χαμηλός	Φυσιολογική	Χαμηλός
Φυσιολογικός	Μη φυσιολογική	Φυσιολογικός
Υψηλός		Υψηλός

9.5.6. Καρδιαγγειακή νόσος

Τα αυξημένα επίπεδα FGF-23, PTH και φωσφόρου, καθώς και τα μειωμένα επίπεδα καλσιτριόλης, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα μπορούν να μεταβούν σε έναν οστεοβλαστικό φαινότυπο, οδηγώντας σε αγγειακή διάμεση ασβεστοποίηση, πάχυνση των αρτηριών, αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση, υπερτροφία αριστερής κοιλίας και μειωμένη

πλήρωση στεφανιαίων. Η υπερφωσφαταιμία έχει θεωρηθεί οδηγός της διαδικασίας αυτής και δεδομένα από μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν ισχυρά ότι ο έλεγχος των επιπέδων φωσφόρου οδηγεί σε βελτιωμένα αποτελέσματα στα καρδιαγγειακά νοσήματα. [26]

Η CKD-MBD αποτελεί έναν παράγοντα που συμβάλλει στην αγγειακή δυσκαμψία κι ασβεστοποίηση οδηγώντας στην αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της ταχύτητας των παλμών και της μάζας της αριστερής κοιλίας, παράγοντες που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό αλλά και στους ασθενείς με ΧΝΝ. Στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ έχουν παρατηρηθεί δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του αγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της αγγειακής δυσκαμψίας και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, που οδηγούν στην αγγειακή ασβεστοποίηση, η οποία είναι ένα σύνηθες φαινόμενο στο γηράσκοντα γενικό πληθυσμό που επιταχύνεται στη ΧΝΝ στο υψηλότερο επίπεδο που παρατηρείται στην κλινική πράξη. Η αγγειακή ασβεστοποίηση εντείνει περαιτέρω την αγγειακή δυσκαμψία και προάγει την ανάπτυξη της υπερτροφίας αριστερής κοιλίας, διαδικασίες που συμβάλλουν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξάνουν την καρδιακή θνησιμότητα σε εγγενή ΧΝΝ και μεταμοσχευμένα άτομα. [3]

10. Δείκτες οστικής ανακατασκευής (Bone Turnover Markers, BTMs)

Σε ασθενείς χωρίς ΧΝΝ, οι BTMs χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος καθώς και στην παρακολούθηση της θεραπείας για την οστεοπόρωση. Σε ασθενείς με ΧΝΝ παρέχουν μικρή προς μέτρια ακρίβεια στη μη επεμβατική αξιολόγηση της οστικής ανακατασκευής και μεταλλοποίησης. Σε κάποιες περιπτώσεις, οι BTMs μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντί της οστικής βιοψίας προκειμένου να δώσουν πληροφορίες για τις στρατηγικές έναντι των καταγμάτων, παρόλο που δεν έχει αποδειχθεί η χρησιμότητα τους για να βελτιώσουν τις σχετιζόμενες με τον ασθενή εκβάσεις, όπως τα κατάγματα. Οι δείκτες οστικού σχηματισμού, δείχνουν τη λειτουργία των οστεοβλαστών, περιλαμβάνουν τους BSAP, την οστεοκαλσίνη και την P1NP. Οι δείκτες οστικής απορρόφησης, δείχνουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών, περιλαμβάνουν τους TRAP-5b και CTX. [24]

Στη νεφρική νόσο η PTH και ο BSAP είναι οι κυριότεροι BTMs που ελέγχονται για την αξιολόγηση της οστικής ανακατασκευής, ενώ ο BSAP, η βιταμίνη D, το ασβέστιο και ο φώσφορος χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της μεταλλοποίησης. Ακραίες τιμές της PTH και του BSAP καθορίζουν τον τύπο της οστικής ανακατασκευής βάση της οστικής βιοψίας στη ΧΝΝ. Επιπλέον, η PTH και οι BTMs πιθανόν να έχουν κλινική χρησιμότητα στην αξιολόγηση της

οστικής ποιότητας και του κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς με ΧΝΝ, κυρίως όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με μεθόδους απεικόνισης των οστών. Βασικοί περιορισμοί θα πρέπει να ξεπεραστούν ώστε οι BTMs να χρησιμοποιούνται ευρέως για τη διαχείριση της νεφρικής νόσου των οστών. Σχετικά με τον BSAP υπάρχουν ανησυχίες για την πιθανή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με το ηπατικό ισοένζυμο ενώ δεν υπάρχουν επικυρωμένα εύρη αναφοράς των BTMs σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πολλοί BTMs απομακρύνονται από τα νεφρά (P1NP, οστεοκαλσίνη και CTX) και οι BTMs έχουν υψηλή μεταβλητότητα εντός της ίδιας και μεταξύ διαφορετικών αναλύσεων καθώς και βιολογική μεταβλητότητα. [24]

11. Θεραπεία CKD-MBD

Η διαχείριση της CKD-MBD για τη μείωση του κινδύνου κατάγματος είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Μέχρι την έκδοση των συστάσεων του KDIGO το 2017, δεν συστηνόταν η κατηγοριοποίηση του κινδύνου κατάγματος στη ΧΝΝ σταδίων 3-5. Επιπλέον, δεν έχουν αναπτυχθεί φαρμακευτικές θεραπείες για τη διαχείριση των καταγμάτων για ασθενείς με CKD-MBD. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα, η χρήση των φαρμακευτικών παραγόντων που απευθύνονται στο γενικό πληθυσμό είναι ασφαλής και σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Η διαχείριση των ανωμαλιών που σχετίζονται με την CKD-MBD είναι σημαντικό να γίνεται πριν την έναρξη της αντικαταγματικής θεραπείας στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5. Με βάση τις συστάσεις του KDIGO, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μέσω της δίαιτας και/ ή ενεργής, η μείωση του φωσφόρου, η έναρξη ασβεστομιμητικών φαρμάκων και η απόφαση της διενέργειας παραθυρεοειδεκτομής είναι κριτικής σημασίας για τη θεραπεία της CKD-MBD και έχουν αντικαταγματικά οφέλη. Οι ίδιες συστάσεις εγκρίνουν τη χρήση ειδικών αντικαταγματικών θεραπειών σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1-2 και σε μικρότερο βαθμό σε ασθενείς σταδίου 3, υπό την απουσία διαταραχών της CKD-MBD. Ωστόσο, στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5 με βιοχημικές διαταραχές της CKD-MBD και χαμηλή οστική πυκνότητα και/ ή κατάγματα, προτείνεται οι θεραπευτικές επιλογές να λαμβάνουν υπόψη την έκταση της βλάβης, την αναστρεψιμότητα των βιοχημικών διαταραχών και την εξέλιξη της ΧΝΝ, βάση της οστικής βιοψίας. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι συστάσεις δεν προαπααιτούν πλέον την οστική βιοψία για την έναρξη της θεραπείας της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ. [24]

11.1. Αντιοστεολυτικά φάρμακα

Τα διφωσφονικά και η δενοσουμάμπη χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της επαγόμενης με την ηλικία και των γλυκοκορτικοειδών οστεοπόρωσης. Οι παράγοντες αυτοί μειώνουν τους ρυθμούς της αναδιαμόρφωσης των οστών και πιθανόν να βοηθούν στην πρόληψη της οστικής απώλειας και των καταγμάτων σε οστική νόσο με φυσιολογικό ή υψηλό ρυθμό οστικής ανακατασκευής. Αν και συστήνεται η αποφυγή τους σε ασθενείς με οστική νόσο με χαμηλό ρυθμό οστικής ανακατασκευής, δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ξεκάθαρα ότι τα ίδια τα διφωσφονικά μπορεί να προκαλέσουν οστική νόσο χαμηλού ρυθμού ανακατασκευής. Επιπλέον, δεν υπάρχουν ασφαλή κι επαρκή δεδομένα για τη χρήση των αντιοστεολυτικών φαρμάκων σε ασθενείς με CKD-MBD, αλλά υπάρχουν εκ των υστέρων αναλύσεις δοκιμών σε ασθενείς με ήπιου ή μέτριου βαθμού ΧΝΝ, χωρίς τις βιοχημικές διαταραχές της CKD-MBD. Συνεπώς, οι παράγοντες αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με ΧΝΝ που έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με τα κριτήρια εισαγωγής των ατόμων στις μελέτες, αλλά σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5 με στοιχεία CKD-MBD, θα πρέπει να πραγματοποιείται περαιτέρω αξιολόγηση του τύπου της ROD προτού χρησιμοποιηθούν οι παράγοντες αυτοί για την πρόληψη καταγμάτων. [24]

Τα διφωσφονικά προσλαμβάνονται εκλεκτικά από τους οστεοκλάστες, όπου αναστέλλουν τη συνθάση του πυροφωσφορικού φαρνεσυλίου και τη σύνθεση ισοπρενοειδών ενώσεων, τα οποία είναι απαραίτητα για τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και συνεπώς μειώνουν την οστεόλυση που επάγεται από τους οστεοκλάστες. Τα από του στόματος διφωσφονικά έχουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα (<1%) καθώς το 50% του φαρμάκου δεν προσλαμβάνεται από τους οστεοκλάστες, αλλά απομακρύνεται από τα νεφρά. Το ακριβές ποσοστό που συγκρατείται από το οστό εξαρτάται από το ρυθμό ανακατασκευής του οστού και τον GFR. Λόγω της έλλειψης δεδομένων κλινικών δοκιμών, τα από του στόματος διφωσφονικά δεν συστήνονται σε ασθενείς με $eGFR < 30 \text{ mL/min}$ λόγω της πιθανής υπερβολικής συσσώρευσης στα οστά και της μακροχρόνιας καταστολής της οστικής ανακατασκευής. [24]

Η δενοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα παρεμποδίζοντας τον RANKL, που μειώνει την οστική αναδιαμόρφωση μέσω της αναστολής του πολλαπλασιασμού και της ανάπτυξης των οστεοκλαστών. Είναι χρήσιμη στη πρόληψη των σπονδυλικών και μη καταγμάτων καθώς και των καταγμάτων στο ισχίο στο γενικό πληθυσμό. Ο μεταβολισμός και η απέκκριση της δενοσουμάμπης δεν εξαρτάται από τα νεφρά και δεν

φαίνεται να επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία, κι έτσι σε αντίθεση με τα διφωσφονικά, δεν υπάρχει κίνδυνος για υπερβολική συσσώρευση του φαρμάκου. Βάση των έως τώρα δεδομένων, η χρήση της δονοσουμάμπης μπορεί να επεκταθεί σε πιο προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ, 4 ή και 5, με ειδικό έλεγχο της συγκέντρωσης ασβεστίου στον ορό. [24, 25]

11.2. Οστεοαναβολικοί παράγοντες

Οι οστεοαναβολικοί παράγοντες είναι μορφές ανασυνδυασμένης ΡΤΗ και η χρήση τους στη ΧΝΝ παραμένει αμφιλεγόμενη. Στη ΧΝΝ τα υψηλά αρχικά επίπεδα ΡΤΗ επάγουν την απώλεια φλοιώδους οστού, κι έτσι οι παράγοντες αυτοί δεν συστήνονται σε ασθενείς με οστική νόσο με υψηλό ρυθμό οστικής ανακατασκευής. Ωστόσο, μπορεί να αυξήσουν την οστική αναδιαμόρφωση και την οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ABD. [24] Η τεριπαρατίδη αποτελεί μια εγκεκριμένη οστεοαναβολική θεραπεία για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και την επαγόμενη από τα στεροειδή οστεοπόρωση καθώς και σε άντρες με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων. Δρα επάγοντας μια διαλείπουσα έκθεση στην ΡΤΗ, η οποία αυξάνει τον οστικό σχηματισμό και επάγει την πάχυνση του δοκιδώδους και φλοιώδους οστού, μέσω της αύξησης του αριθμού των οστεοβλαστών. Βασικά μειονεκτήματα της θεραπείας αποτελούν το υψηλό κόστος, η σταδιακή μείωση της οστικής μάζας που, ωστόσο, μπορεί να μετριαστεί με τη συνέχιση της θεραπείας με διφωσφονικά καθώς και ο περιορισμός της χορήγησης για χρονικό διάστημα έως 24 μηνών. Βάση των αποτελεσμάτων μελετών, η τεριπαρατίδη φαίνεται να έχει παρόμοια δράση στην πρόληψη καταγμάτων σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ, με κύρια μειονεκτήματα την υπερασβεστιαϊμία, την υπερουριχαιμία και την υπόταση, κυρίως σε ασθενείς με χαμηλότερες τιμές eGFR. [24, 25]

Η αμπαλοπαρατίδη είναι ένα νεότερο ανάλογο της πρωτεΐνης που σχετίζεται με την παραθορμόνη (ΡΤΗrP), με ισχυρότερη συγγένεια για τη μεταβατική κατάσταση του συμπλόκου ΡΤΗ1/ ΡΤΗ υποδοχέα και ένα πιο αναβολικό προφίλ συγκριτικά με την τεριπαρατίδη, δεδομένου του χαμηλότερου βαθμού οστικής απορρόφησης και υπερασβεστιαϊμίας. Βάση των διαθέσιμων δεδομένων, η αμπαλοπαρατίδη έχει την ικανότητα να αυξάνει την οστική μάζα και τον οστικό σχηματισμό έχοντας την προοπτική της ιδανικής θεραπείας για ασθενείς με ΧΝΝ και χαμηλό ή φυσιολογικό ρυθμό οστικής ανακατασκευής. Παρόλα αυτά, τα έως τώρα δεδομένα δεν είναι επαρκή. [24]

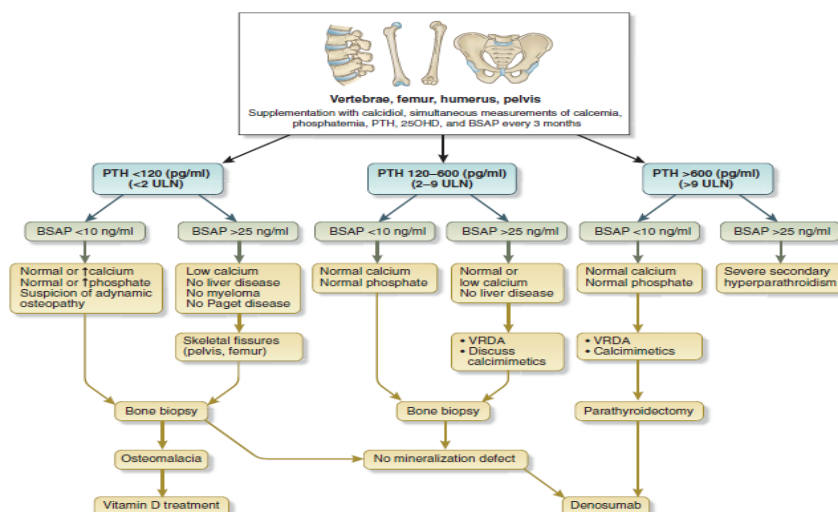
Η ρομοσοζουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης, η οποία είναι ένας αναστολέας του μονοπατιού σηματοδότησης Wnt που είναι

υπεύθυνο για τον οστικό σχηματισμό. Η παραγόμενη από τα οστεοκύτταρα σκληροστίνη συνδέεται στις πρωτεΐνες LRP (4-5-6), που είναι συνδέτες υποδοχέων του μονοπατιού Wnt. Η ρομοσοζουμάμπη εξουδετερώνει την επίδραση της σκληροστίνης με αποτέλεσμα την ενισχυμένη αποτελεσματικότητα του μονοπατιού Wnt που διεγείρει τον οστικό σχηματισμό και αναστέλλει την οστική απορρόφηση. Παρόλο που κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η ραμοσοζουμάμπη επάγει σημαντική βελτίωση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και το ισχίο, ο ρόλος του φαρμάκου αυτού στη ΧΝΝ δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί για να προτείνεται η χρήση του. Αξίζει να αναφερθεί ότι παραμένει αδιευκρίνιστο εάν η ρομοζουμάμπη αυξάνει τον καρδιακό κίνδυνο. [24, 25, 31]

11.3. Άλλες θεραπείες

Η υποοιστρογοναιμία είναι μία συχνή αιτία οστεοπόρωσης, τόσο η επαρκής θεραπεία με οιστρογόνα όσο και οι εκλεκτικοί ρυθμιστές την εκλεκτικών ρυθμιστών των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERM) δείχνουν ότι βελτιώνουν την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Η πρώιμη εμμηνόπαυση είναι συχνότερη σε γυναίκες με ΧΝΝ, κι έτσι οι ασθενείς αυτοί είναι υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Η ραλοξιφαίνη είναι ένας SERM χωρίς τον καρκινικό κίνδυνο της κλασικής θεραπείας με οιστρογόνα κι αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, καθώς βελτιώνει την οστική πυκνότητα και μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων, γεγονός που φαίνεται να επιβεβαιώνεται και σε ασθενείς με ΧΝΝ. [25]

Εικόνα 6: Κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση των καταγμάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ. BSAP, Bone- specific alkaline phosphatase, ULN, Upper limit or normal, VRDA, Vitamin D receptor activators [31]



12. Σκοπός

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο αυξητικός παράγοντας FGF-23 έχει κομβικό ρόλο στην ανάπτυξη διαταραχών οστικής επιμετάλλωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αν και προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει πιθανές συσχετίσεις μεταξύ του FGF-23 και κάποιων βιοχημικών δεικτών, πολλοί παράγοντες δεν έχουν διερευνηθεί ανά στάδιο της νόσου. Οι μελέτες που διερευνούν τον ακριβή ρόλο του FGF-23 σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι περιορισμένες.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τον παράγοντα FGF-23 σε ασθενείς με ΧΝΝ στα διάφορα στάδια της νόσου και να επιβεβαιώσει ή και να αναζητήσει πιθανές συσχετίσεις με τα αποτελέσματα των αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων, των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, της ανάλυσης σύστασης σώματος, της χειροδυναμομέτρησης, της αξιολόγησης σωματικής δραστηριότητας και της μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Για το σκοπό αυτό προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του FGF-23 στο πλάσμα των εθελοντών με τη μέθοδο ELISA, με τη χρήση του FGF23 (C-terminal) multi-matrix ELISA Kit, της εταιρείας BIOMEDICA.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

13. Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε συγχρονική μελέτη αξιολόγησης ασθενών εθελοντών με ΧΝΝ με χρονική διάρκεια 2 έτη. Το ερευνητικό πρωτόκολλο έλαβε έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο του Νοσοκομείου Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός» και από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών. Για την ένταξη στη μελέτη, οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν πλήρως για τους σκοπούς και τις διαδικασίες αυτής κι έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεση τους. Η όλη έρευνα πραγματοποιήθηκε με διατήρηση της προστασίας προσωπικών δεδομένων.

13.1. Δείγμα

Όλοι οι εθελοντές της έρευνας (N=82) είναι άντρες και γυναίκες (30,5%) με ΧΝΝ σταδίου 3-5 ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), οι οποίοι νοσηλεύονται ή παρακολουθούνται στη Νεφρολογική Κλινική του Νοσοκομείου Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός». Αναλυτικότερα, συμπεριλήφθηκαν 13 άτομα με ΧΝΝ σταδίου 3, 13 άτομα με ΧΝΝ σταδίου 4, 16 άτομα με στάδιο 5 ΧΝΝ, χωρίς κάποια θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και 40 άτομα με τελικού σταδίου ΧΝΝ με θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, εκ των οποίων μόνο 2 έκαναν περιτοναϊκή διάλυση. Όλοι οι υπόλοιποι εθελοντές βρίσκονταν υπό θεραπεία αιμοδιάλυσης. Τα στοιχεία αποκλεισμού εθελοντών από τη μελέτη περιλαμβάνουν τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής για την οστεοπόρωση και την ύπαρξη πρόσφατου καρδιαγγειακού επεισοδίου (εντός του τελευταίου 3μήνου).

13.2. Ιατρικό Ιστορικό

Δημιουργήθηκε αρχείο με το ιατρικό ιστορικό των ασθενών, μετά από τον κλινικό κι εργαστηριακό έλεγχο των νεφρολόγων, το οποίο περιλαμβάνει τα αποτελέσματα των αιματολογικών και βιοχημικών τους εξετάσεων, την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων (π.χ. Σακχαρώδης Διαβήτης) και αναλυτική καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής και των συμπληρωμάτων διατροφής που προσλαμβάνουν.

13.3. Ανθρωπομετρία

Μετρήθηκαν το σωματικό βάρος και το ξηρό σωματικό βάρος για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 που υποβάλλονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης, το ύψος και υπολογίστηκε

ο Δείκτης Μάζας Σώματος των ασθενών με βάση την εξίσωση $ΔΜΣ = \text{Βάρος (σε κιλά)}/\text{Ύψος}^2$ (σε τετραγωνικά μέτρα).

Το σωματικό βάρος μετρήθηκε σε κιλά (kg) με ακρίβεια ενός δεκαδικού με αναλογικό (μηχανικό) ζυγό Seca 711 από εκπαιδευμένο διαιτολόγο. Οι εθελοντές κλήθηκαν να αφαιρούν παπούτσια, βαριά ενδύματα (παλτό, ζακέτα, πουλόβερ κ.α.) και αντικείμενα που μπορεί να προσθέτουν βάρος. Στη συνέχεια, ζητούνταν από τους εθελοντές να σταθούν στη μέση της επιφάνειας του ζυγού με τα πόδια ελαφρώς ανοιχτά, το βάρος ομοιόμορφα κατανεμημένο και στα δύο πόδια και να παραμείνουν ακίνητοι μέχρι ο ερευνητής να εκτιμήσει το βάρος και να το καταγράψει. Το ύψος μετρήθηκε σε εκατοστά (cm) με ακρίβεια 1 δεκαδικού (0,1cm) σε σταθερό αναστημόμετρο τύπου Seca 220 με σταθερή κολώνα/κανόνα ύψους και κινητό κεφαλάρι. Ζητήθηκε από τους εθελοντές να σταθούν με την πλάτη στην σταθερή κολώνα και τα πόδια ελαφρώς ανοιχτά κοντά στο κέντρο της βάσης του ζυγού και κάθετα προς το σταθερό ταμπλό/ κανόνα. Οι ώμοι και τα χέρια πρέπει να είναι χαλαρά και σε ευθεία. Το πίσω μέρος του κεφαλιού, οι ωμοπλάτες, οι γλουτοί, οι γάμπες και οι φτέρνες πρέπει να ακουμπούν την κάθετη κολώνα του αναστημόμετρου. Τα πόδια θα πρέπει να μην λυγίζουν. Το κεφάλι πρέπει να τοποθετηθεί έτσι ώστε η οριζόντια γραμμή από τον ακουστικό πόρο έως το κατώτερο όριο της εσοχής του ματιού να είναι παράλληλη με το έδαφος (Frankfort plane) και κάθετη με την κολώνα του αναστημόμετρου. Οι εθελοντές θα πρέπει να κοιτάνε ευθεία μπροστά.

13.4. Ανάλυση σύστασης σώματος

Η ανάλυση σύστασης σώματος πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA) πολλαπλής συχνότητας και τη χρήση του μηχανήματος In Body S10 body composition analyzer και εφαρμόστηκε από εκπαιδευμένο διαιτολόγο. Από τη μέτρηση λήφθηκαν οι τιμές λιπώδους και άλιπης μάζας, ενδοκυττάρων, εξωκυττάρων και ολικών υγρών καθώς και γωνίας φάσης των εθελοντών.

Το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε είναι το εξής: Ο εξεταζόμενος παρέμεινε ξαπλωμένος πάνω σε μη αγώγιμη επιφάνεια για πέντε περίπου λεπτά πριν τη μέτρηση και όχι πάνω από δέκα λεπτά. Τα χέρια του τοποθετήθηκαν ώστε να σχηματίζουν γωνία 30° με τον κορμό και τα πόδια του γωνία 45° μεταξύ τους. Επίσης, ελέγχθηκε η μη παρουσία μεταλλικών αντικειμένων, όπως ρολόι ή κοσμήματα, διότι αυτά μπορούν να άγουν το ηλεκτρικό ρεύμα και να επηρεάσουν την αντίσταση που θα μετρήσει το όργανο. Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων έγινε στις πάνω επιφάνειες του ποδιού και του χεριού.

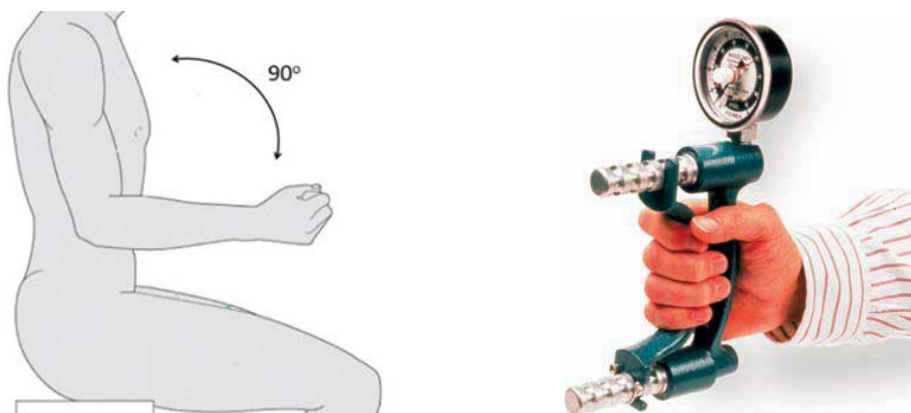
Εξίσου σημαντικό με την σωστή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στο χέρι και στο πόδι, είναι το πρωτόκολλο που αφορά την υδατική κατάσταση του ατόμου. Στην ιδανική περίπτωση, ο συμμετέχοντας στην μέτρηση δεν συνίσταται να έχει προβεί στην λήψη τροφής ή νερού για τουλάχιστον 3 ώρες πριν την μέτρηση, να έχει ασκηθεί τις τελευταίες 12 ώρες πριν την μέτρηση και να έχει καταναλώσει αλκοόλ ή καφεΐνη πριν την μέτρηση.

13.5. Χειροδυναμομέτρηση

Η αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης έγινε με τη μέθοδο της χειροδυναμομέτρησης, με τη χρήση του χειροδυναμόμετρου τύπου Jamar από εκπαιδευμένο στη διαδικασία διαιτολόγο. Οι ασθενείς ανέφεραν ποιο είναι το κύριο χέρι τους και στη συνέχεια πραγματοποιούνταν τρεις χειροδυναμομετρήσεις στο κάθε χέρι και εξήχθη ο μέσος όρος για το κύριο και μη χέρι. Το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε είναι το εξής:

- Ο συμμετέχοντας κάθισε σε σταθερή καρέκλα, με την πλάτη στην υποστήριξη και τα πόδια να πατάνε καλά κάθετα στο πάτωμα. Χρησιμοποιήθηκε η ίδια καρέκλα για όλες τις μετρήσεις.

Εικόνα 7: Διαδικασία χειροδυναμομέτρησης με σκοπό την αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης.



- Οι ώμοι του συμμετέχοντα είναι κλειστοί και ο αγκώνας του χεριού στο οποίο γίνεται η μέτρηση σε γωνία 90°. Ο καρπός του χεριού πρέπει να βρίσκεται σε ουδέτερη θέση και ο αντίχειρας να έχει κατεύθυνση προς τα επάνω.

- Ο ερευνητής πραγματοποιεί σύντομη επίδειξη του τρόπου χρήσης και επεξηγεί τη διαδικασία.

- Η πρώτη μέτρηση πραγματοποιείται στο κυρίαρχο χέρι.

- Το χέρι του συμμετέχοντα τοποθετείται έτσι ώστε ο αντίχειρας να βρίσκεται στη μια μεριά της λαβής του χειροδυναμόμετρου και τα τέσσερα άλλα δάχτυλα από την άλλη πλευρά.

Εικόνα 8: Απεικόνιση της θέσης χειρός στη διαδικασία χειροδυναμομέτρησης.



- Σε περίπτωση που η καρέκλα διαθέτει μπράτσα, ο συμμετέχοντας ακουμπάει το βραχίονά του σε αυτό, με την παλάμη που κρατάει το χειροδυναμόμετρο να εξέχει στο τέλος του μπράτσου. Η βάση του χειροδυναμόμετρου πρέπει να στηρίζεται στην παλάμη του ερευνητή. Σε περίπτωση που η καρέκλα δεν διαθέτει μπράτσα, η βάση του χειροδυναμόμετρου πρέπει να στηρίζεται είτε στην παλάμη του ερευνητή είτε στο μηρό του συμμετέχοντα, εξασφαλίζοντας πάντα ότι ο αγκώνας είναι σε έκταση 90°. Σε κάθε περίπτωση, σκοπός είναι να υποστηρίζεται το βάρος του χειροδυναμόμετρου, ώστε να μην επηρεάζει τη μέτρηση.
- Ο ερευνητής ενθαρρύνει το συμμετέχοντα να πιέσει το χειροδυναμόμετρο όσο περισσότερο και όσο πιο δυνατά γίνεται ή μέχρι η βελόνα να σταματήσει να ανεβαίνει.
- Ο ερευνητής διαβάζει τη μέτρηση σε κιλά όπως αναγράφεται στην εξωτερική διαβάθμιση του καντράν και καταγράφει το αποτέλεσμα με στρογγυλοποίηση ανά 1 κιλό.
- Επαναλαμβάνεται η μέτρηση στο αριστερό χέρι.
- Πραγματοποιούνται δύο ακόμα επαναληπτικές μετρήσεις για κάθε χέρι με εναλλαγή της πλευράς κάθε φορά, με σκοπό να καταγραφούν αποτελέσματα από 3 μετρήσεις συνολικά για το κάθε χέρι.
- Επίσης θα πρέπει να καταγράφεται ποιο είναι το κυρίαρχο χέρι, δηλαδή δεξί ή αριστερό ή εάν ο συμμετέχοντας είναι αμφιδέξιος.

13.6. Λειτουργική κατάσταση ασθενούς

Η λειτουργική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε από διαιτολόγο με το εργαλείο Short Physical Performance Battery (SPPB), το οποίο εκτιμά την ταχύτητα βάδισης σε απόσταση 2,44 μέτρων, την ικανότητα ανόρθωσης από καρέκλα και την ισορροπία.

Το εργαλείο αυτό αποτελείται από 3 δοκιμασίες και το σκορ κυμαίνεται από 0 έως 12 βαθμούς. Πιο αναλυτικά, η 1^η δοκιμασία αφορά στο χρόνο που απαιτείται για την συμπλήρωση 5 προσπαθειών καθίσματος χωρίς τη βοήθεια των χεριών. Ο ερευνητής δίνει την οδηγία στον εθελοντή να σταυρώσει τα χέρια του στο στήθος. Τον ενημερώνει ότι χρονομετρείται και ξεκινά το μέτρημα όταν ο εθελοντής λυγίζει τα πόδια του και είναι έτοιμος να κάτσει. Μετρά φωνακτά τις φορές που κάθεται ο εθελοντής μέχρι να συμπληρώσει τις 5 προσπάθειες. Ο ερευνητής σταματά το μέτρημα όταν ο εθελοντής είναι καθισμένος έχοντας συμπληρώσει το 5^ο κάθισμα. Επιπλέον, σταματά το μέτρημα αν ο εθελοντής χρησιμοποιεί τα χέρια του κατά την διεξαγωγή της δοκιμασίας ή έχει περάσει 1 λεπτό και δεν έχει ολοκληρώσει τη δοκιμασία. Αν ο εθελοντής δεν μπορεί να πραγματοποιήσει τις 5 προσπάθειες ή αν ανησυχούμε για την ασφάλεια του, σταματάμε τη διαδικασία. Καταγράφεται ο χρόνος διεξαγωγής της δοκιμασίας, καθώς και η παρουσία ανισορροπίας. Η βαθμολογία σε αυτή τη δοκιμασία καθορίζεται ως εξής:

0 = ανίκανος να πραγματοποιήσει το τεστ

1 = >16.7sec

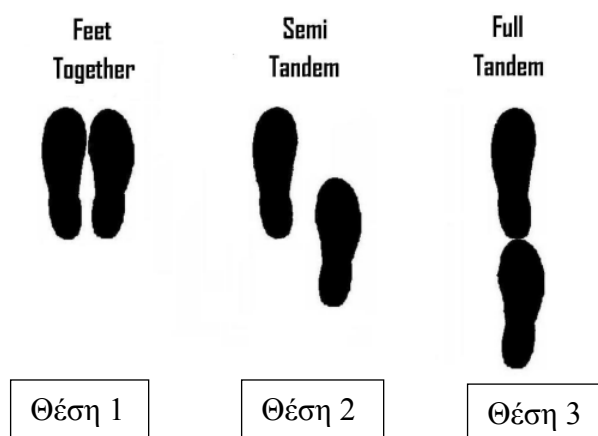
2 = 16.6 -13.7 sec

3 = 13.6 – 11.2 sec

4 = <11.1 sec

Η 2^η δοκιμασία αποτελεί έλεγχο ισορροπίας. Η διαδικασία ξεκινά με τη θέση 2. Αν ο εθελοντής δεν μπορεί να πραγματοποιήσει τη δοκιμασία, περνά στη θέση 1. Αν ολοκληρώσει τη διαδικασία, τότε περνά στη θέση 3. Η όλη διαδικασία σταματά εάν ο εθελοντής μετακινήσει τα πόδια του ή πιαστεί από τον εξεταστή ή αν περάσουν τα 10sec.

Εικόνα 9: Θέσεις ισορροπίας της 2^{ης} δοκιμασίας στην αξιολόγηση με τη χρήση του SPPB.



Αναλυτικά για τη θέση 2, η φτέρνα του ενός ποδιού τοποθετείται δίπλα στο μεγάλο δάκτυλο του άλλου ποδιού. Ο εθελοντής στη θέση αυτή μπορεί να προβάλει όποιο πόδι θεωρεί ότι θα τον βοηθήσει να διατηρήσει καλύτερα την ισορροπία του. Ο εθελοντής θα πρέπει να παραμείνει στη θέση αυτή μέχρις ότου ο ερευνητής του πει να σταματήσει, συμπληρώνοντας 10sec. Ο ερευνητής μπορεί να σταθεί δίπλα στον εθελοντή, να του επιτρέψει να πιάσει τα χέρια του έως ότου ο εθελοντής αποκτήσει ισορροπία. Ο χρόνος ξεκινά μόλις ο εθελοντής αφήσει τα χέρια του και αποκτήσει ισορροπία. Η βαθμολογία για τη θέση αυτή είναι:

Βαθμολογία Θέσης 2:

2 = σε θέση ισορροπίας για 10sec

1 = σε θέση ισορροπίας για λιγότερο από 10sec.

0 = δεν πραγματοποιήθηκε το τεστ

Αναλυτικά για τη θέση 1, ο εθελοντής φέρνει τα πόδια του το ένα δίπλα στο άλλο και παραμένει στη θέση αυτή για 10sec. Ο εθελοντής μπορεί να κουνήσει το σώμα του, τα χέρια του ή να λυγίσει τα πόδια του, δεν μπορεί όμως να μετακινήσει τα πόδια του. Θα πρέπει να παραμείνει στη θέση αυτή μέχρις ότου ο ερευνητής πει να σταματήσει, συμπληρώνοντας 10sec. Ο ερευνητής μπορεί να σταθεί δίπλα στον εθελοντή, να του επιτρέψει να πιάσει τα χέρια του έως ότου ο εθελοντής αποκτήσει ισορροπία. Ο χρόνος ξεκινά μόλις ο εθελοντής αφήσει τα χέρια του και αποκτήσει ισορροπία.

Βαθμολογία Θέσης 1:

2 = σε θέση ισορροπίας για 10sec

1 = σε θέση ισορροπίας για λιγότερο από 10sec.

0 = δεν πραγματοποιήθηκε το τεστ

Αναλυτικά για τη θέση 3, η φτέρνα του ενός ποδιού του εθελοντή τοποθετείται ακριβώς μπροστά από το άλλο πόδι, αγγίζοντας το μπροστινό πόδι για 10sec. Ο εθελοντής στη θέση αυτή μπορεί να προβάλει όποιο πόδι θεωρεί ότι θα τον βοηθήσει να διατηρήσει καλύτερα την ισορροπία του.

Βαθμολογία Θέσης 3:

2 = σε θέση ισορροπίας για 10sec

1 = σε θέση ισορροπίας για λιγότερο από 10sec.

0 = δεν πραγματοποιήθηκε το τεστ

Η συνολική βαθμολογία της 2ης διαδικασίας καθορίζεται ως εξής:

0 = Θέση 1 για 0-9sec ή μη πραγματοποίηση του τεστ

1 = Θέση 1 για 10sec και <10sec θέση 2

2 = Θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 0-2sec

3 = Θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 3-9sec

4 = Θέση 3 για 10sec

Η 3η δοκιμασία αξιολογεί την ταχύτητα βάδισης. Αν ο εθελοντής χρησιμοποιεί μπαστούνι στη καθημερινότητα του, τότε επιτρέπεται να το χρησιμοποιήσει κατά την διεξαγωγή της δοκιμασίας. Ο εθελοντής θα πρέπει να περπατήσει για 2.44m χωρίς να σταματήσει. Ο ερευνητής περπατά μαζί με τον εθελοντή. Ο χρόνος ξεκινά μόλις ξεκινήσει ο εθελοντής. Η βαθμολογία της 3^{ης} δοκιμασίας διαμορφώνεται ως εξής:

0 = μη πραγματοποίηση του τεστ

1 = ≥ 5.7 sec

2 = 4.1 – 5.6 sec

3 = 3.2 – 4.0 sec

4 = ≤ 3.1 sec

Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται μεταξύ 0-12 βαθμών, όπου ≥ 10 βαθμοί υποδεικνύουν καλή λειτουργικότητα, 7-9 βαθμοί μέτρια λειτουργικότητα και ≤ 6 βαθμοί μειωμένη λειτουργικότητα.

13.7. Αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας

Η αξιολόγηση της σωματικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκε από διαιτολόγο με τη χρήση του σταθμισμένου για τον Ελληνικό πληθυσμό ερωτηματολογίου IPAQ (International Physical Activity Questionnaire), το οποίο αξιολογεί τον χρόνο που δαπανήθηκε για δραστηριότητες χαμηλής, μέτριας και υψηλής έντασης, καθώς και σε καθιστικές δραστηριότητες, την εβδομάδα που προηγείται της συμπλήρωσής του (Παράρτημα).

Για κάθε ασθενή υπολογίστηκαν τα συνολικά λεπτά μεταβολικών ισοδυνάμων (MET-min) ανά εβδομάδα, ως το άθροισμα των γινομένων των MET του κάθε είδους σωματικής δραστηριότητας επί τη χρονική διάρκεια της κάθε δραστηριότητας (σε λεπτά) για το σύνολο της εβδομάδας.

13.8. Εκτίμηση οστικής νόσου

Για την εκτίμηση της οστικής νόσου είναι απαραίτητη η ποσοτική (οστική πυκνότητα) και η ποιοτική εκτίμηση των οστών. Η οστική πυκνότητα προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της απορροφησιμετρίας ακτινών Χ διπλής ενέργειας (DXA) στο ισχίο και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) στο νοσοκομείο Ευαγγελισμός ή/και σε ιδιωτικά εργαστήρια, στους ασθενείς που είχαν ιστορικό καταγμάτων.

Για την ποιοτική εκτίμηση συλλέχθηκαν οι βιοχημικές εξετάσεις των εθελοντών, συγκεκριμένα τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) και για τον προσδιορισμό της οστικής παραγωγής τα επίπεδα της Ολικής Αλκαλικής Φωσφατάσης (ALP). Επιπλέον, συλλέχθηκαν οι συγκεντρώσεις ασβεστίου, φωσφόρου, $25(\text{OH})_2$ βιταμίνης D, μαγνησίου, CRP και των θυρεοειδικών ορμονών.

Λόγω της εμπλοκής του στην οστική νόσο αλλά και στην καρδιαγγειακή νόσο, που προκύπτει από την ασβεστοποίηση των αγγείων στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, προσδιορίστηκαν στον ορό τα επίπεδα του υπό διερεύνηση παράγοντα FGF-23.

Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν από το ιατρικό προσωπικό της Νεφρολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α. Ευαγγελισμός. Τα αποτελέσματα του βιοχημικού ελέγχου ανακλήθηκαν από το αρχείο των αιματολογικών εξετάσεων που τηρείται στο νοσοκομείο. Η διαδικασία προσδιορισμού των επιπέδων FGF-23 πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο ΕΒΒΙΦΑΜ στο Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Πριν την αιμοληψία έχει πραγματοποιηθεί 12ωρη νηστεία. Συλλέχθηκαν περίπου 10 ml αίματος από κάθε συμμετέχοντα. Μετά από κάθε αιμοληψία τα αίματα φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 rpm (στροφές/λεπτό), στους 4°C για 15 λεπτά, είτε αμέσως για την απομόνωση του πλάσματος, είτε 30 λεπτά αφού είχαν αφεθεί σε θερμοκρασία δωματίου να πήξουν για απομόνωση ορού. Στη συνέχεια, τοποθετήθηκαν σε eppendorfs και αποθηκεύτηκαν σε καταψύκτη στους -80 °C μέχρι την ανάλυση.

13.9. Διαδικασία μέτρησης FGF-23

Τα επίπεδα πλάσματος του FGF-23 προσδιορίστηκαν στον ορό με το εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο ενζυμο-ανοσομετρικής μεθόδου (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA), FGF23 (C-terminal) multi-matrix ELISA Kit, της εταιρείας BIOMEDICA.

Η μέτρηση του cFGF-23 έχει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα έναντι της μέτρησης του iFGF-23. Συγκεκριμένα, διαθέτει μικρή ημερήσια διακύμανση καθώς και πιο επιθυμητά χαρακτηριστικά διακύμανσης με υψηλότερη διακύμανση μεταξύ των ατόμων, παρά ενδοατομική διακύμανση. Με βάση τη μετα- ανάλυση των Xiao και συνεργατών, το C-τερματικό FGF-23, αλλά όχι η iFGF-23, συσχετίστηκε με τον κίνδυνο θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία. Επιπλέον, το cFGF-23 θεωρείται καλύτερος προβλεπτικός δείκτης για την εξέλιξη της ΧΝΝ και της αθηροσκλήρωσης που σχετίζονται με CVDs και καρδιακή ανεπάρκεια. Η ανάλυση του cFGF-23 μπορεί να είναι καλύτερη επιλογή για την κλινική πράξη, κυρίως αναφορικά με την ατομική αξιολόγηση κινδύνου. Παρόλα αυτά, η χρήση του iFGF-23 μπορεί να αντιπροσωπεύει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη βιολογική επίδραση του FGF-23 και έχει αναφερθεί ότι τα c-τερματικά πεπτίδια του FGF-23 μπορεί να εξουδετερώσουν τη φωσφατουρική δράση του FGF-23. [39]

13.9.1. Αρχή μεθόδου

Η αρχή της ανοσοενζυμικής δοκιμασίας ELISA στηρίζεται στη φυσική ιδιότητα των αντιγόνων και των αντισωμάτων να ενώνονται μεταξύ τους με εξαιρετικά μεγάλη συνάφεια και ειδικότητα και στην ανίχνευση του συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος (AgAb) με τη χρησιμοποίηση συγκεκριμένου συμπλέγματος, το οποίο αποτελείται από ομόλογο αντίσωμα και ένα ένζυμο. Η ELISA διακρίνεται σε ανταγωνιστική, έμμεση και τύπου sandwich. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό του FGF-23 σε ορό και πλάσμα χρησιμοποιείται η τύπου sandwich ELISA.

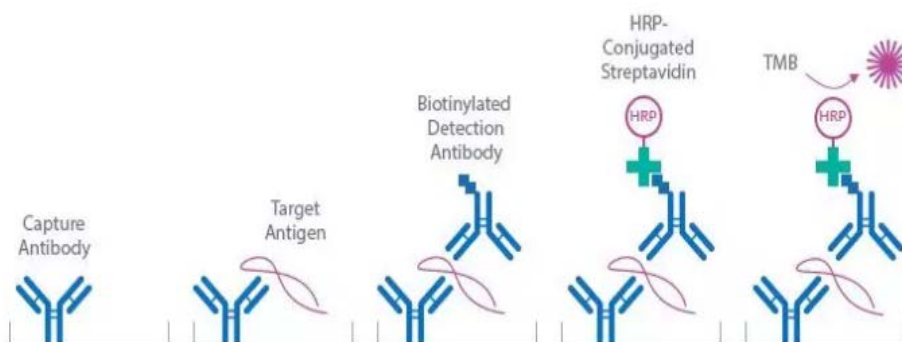
13.9.2. Αναλυτική πορεία

Αρχικά, τα δείγματα και τα αντιδραστήρια αφήνονται σε θερμοκρασία δωματίου (18-24°C) και σημειώνονται οι θέσεις των πρότυπων (standard), των control και των δειγμάτων. Κατά την πειραματική διαδικασία, τα πρότυπα, τα control και τα δείγματα, καθώς και το αντίσωμα ανίχνευσης (biotinylated Detection Antibody, βιοτινυλιωμένο πολυκλωνικό FGF-23 έναντι ανθρώπινου από κουνέλι), μεταφέρονται με πιπέτα στα φρεάτια του plate, τα οποία είναι καλυμμένα με αντίσωμα FGF-23 έναντι ανθρώπινου. Ο FGF-23 που είναι παρόν στα standard/ control/ δείγματα συνδέεται στο αντίσωμα του εκάστοτε φρεατίου και δημιουργεί sandwich με το αντίσωμα ανίχνευσης. Προκειμένου να γίνει η αντίδραση, καλύπτεται το plate και αφήνεται να επωαστεί για ένα βράδυ (20-24h) σε θερμοκρασία δωματίου (18-24°C) στο σκοτάδι. Ακολουθεί το στάδιο πλύσης όπου απομακρύνεται όλο το μη δεσμευμένο υλικό.

Στο δεύτερο στάδιο, το σύζευγμα (streptavidin-HRP, στρεπταβιδίνη-HRP) διοχετεύεται με πιπέτα στα φρεάτια και αντιδρά με το αντίσωμα ανίχνευσης. Προκειμένου να γίνει η αντίδραση, καλύπτεται το plate και αφήνεται να επωαστεί για 1h σε θερμοκρασία δωματίου (18-24°C) στο σκοτάδι. Μετά από ακόμα μία πλύση, το υπόστρωμα (TMB, τετραμεθυλοβενζιδίνη) διοχετεύεται με πιπέτα στα φρεάτια και το plate αφήνεται για 30min σε θερμοκρασία δωματίου (18-24°C) στο σκοτάδι. Ακολουθεί η προθήκη του διαλύματος τερματισμού της αντίδρασης (STOP solution) σε κάθε φρεάτιο και ήπια ανάδευση του plate.

Η καταλυόμενη από το ένζυμο αλλαγή χρώματος του υποστρώματος είναι ευθέως ανάλογη με την ποσότητα του FGF-23. Αυτή η αλλαγή χρώματος είναι ανιχνεύσιμη με μια τυπική συσκευή ανάγνωσης plate όπου μετράται η απορρόφηση. Δημιουργείται μία καμπύλη δόσης- απόκρισης της απορρόφησης της οπτικής πυκνότητας στα 450nm, έναντι της τυπικής συγκέντρωσης, χρησιμοποιώντας τις τιμές που λαμβάνονται από το standard. Η συγκέντρωση του FGF-23 (pmol/l) στο δείγμα προσδιορίζεται άμεσα από την καμπύλη δόσης- απόκρισης.

Εικόνα 10: Η αρχή της μεθόδου sandwich ELISA που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των επιπέδων του FGF-23.



13.9.3. Αντιδραστήρια

Πίνακας 5: Κατάλογος των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν κατά την πειραματική διαδικασία προσδιορισμού του FGF-23.

Αντιδραστήριο	Ποσότητα
Standard/ control/ δείγμα	50μL
Biotinylated anti-FGF23 antibody	50μL
WASHBUF	300μL
Conjugate	100μL
Substrate (TMB)	100μL
STOP	50μL

14. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα STATA. Για όλες τις αναλύσεις, το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05. Ελέγχθηκε κατά πόσο οι υπό μελέτη ποσοτικές συνεχείς μεταβλητές ακολουθούν την κανονική κατανομή γραφικά μέσω Q-Q plots. Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις), ή ως διάμεσοι (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο) για τις τιμές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή και οι ποιοτικές μεταβλητές ως ποσοστά (%).

Για τη διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών (π.χ. αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες) εξετάστηκαν απλές συσχετίσεις (εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης r του Pearson ή ρ του Spearman) και πραγματοποιήθηκαν πολυπαραγοντικές αναλύσεις για τον έλεγχο πιθανών επιδράσεων από συγχυτικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για τον έλεγχο των συσχετίσεων μεταξύ των αποτελεσμάτων, με εξαρτημένη μεταβλητή τα επίπεδα του FGF-23. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως σχετικός λόγος (ΣΛ) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ).

15. Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 82 εθελοντές, 57 άντρες (69,5%) και 25 γυναίκες (30,5%), εκ των οποίων 13 άτομα (15,9%) βρίσκονταν στο στάδιο 3 ΧΝΝ, 13 εθελοντές (15,9%) ήταν στο στάδιο 4, 16 ασθενείς (19,5%) ήταν στο στάδιο 5 της ΧΝΝ και δεν λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και 40 εθελοντές (48,8%) βρίσκονταν στο στάδιο 5 ΧΝΝ και λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Η μέση τιμή ($\pm$ Τυπική απόκλιση) του ΔΜΣ του δείγματος είναι 26 ($\pm$ 4,86). Από το σύνολο των εθελοντών, 48 άτομα (58,5%) ήταν ενδοноσοκομειακοί ασθενείς στο ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» και 33 άτομα (40,2%) ήταν εξωνοσοκομειακοί ασθενείς που παρακολουθούνταν σε μηνιαία βάση. Η πλειοψηφία (53,7%) των εθελοντών ήταν συνταξιούχοι και η αιτιολογία εμφάνισης της νόσου φαίνεται να ποικίλει, με συχνότερα εμφανιζόμενη, μετά την άγνωστη αιτιολογία ΧΝΝ (14,6%), την υπέρταση (8,7%), τον συνδυασμό υπέρτασης και Σακχαρώδους διαβήτη (6,1%) και την Αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσο των νεφρών (4,9%).

Πίνακας 6: Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού.

	Αριθμός (%)
Σύνολο δείγματος	82
Φύλο	
Άντρες	57 (69,5)
Γυναίκες	25 (30,5)
Στάδιο ΧΝΝ	
Στάδιο 3	13 (15,9)
Στάδιο 4	13 (15,9)
Στάδιο 5	16 (19,5)
Στάδιο 5 (με θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας)	40 (48,8)
Κατάσταση ασθενών	
Ενδοноσοκομειακοί	48 (58,5)
Εξωνοσοκομειακοί	33 (40,2)
Κάπνισμα	

Ναι	15 (18,3)
Όχι	20 (24,4)
Απασχόληση	
Άνεργοι	22 (26,8)
Εργαζόμενοι	16 (19,5)
Συνταξιούχοι	44 (53,7)
Αιτιολογία ΧΝΝ	
Άγνωστο	12 (14,6)
Αμυλοείδωση	1 (1,2)
Αποφρακτική ουροπάθεια	3 (3,7)
Αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών	4 (4,9)
Μεμβρανώδης νεφροπάθεια	1 (1,2)
Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα	1 (1,2)
Μονόνεφρος	3 (3,7)
Νεφρική αγγειίτιδα	2 (2,4)
Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων	1 (1,2)
Σακχαρώδης Διαβήτης	3 (3,7)
Σπειραματονεφρίτιδα	1 (1,2)
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	1 (1,2)
Υδρονέφρωση	1 (1,2)
Υπέρταση	7 (8,7)
Υπέρταση & Σακχαρώδης Διαβήτης	5 (6,1)
Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα	2 (2,4)
IgA νεφροπάθεια	1 (1,2)
Ιατρικό Ιστορικό	
Υπέρταση	
Ναι	32 (39)
Όχι	12 (14,6)
Καρδιαγγειακά Νοσήματα	
Ναι	12 (14,6)
Όχι	32 (39,0)
Γαστρεντερικά Νοσήματα	

Ναι	5 (6,1)
Όχι	40 (48,8)
Σακχαρώδης Διαβήτης	
Ναι	14 (17,1)
Όχι	32 (39,0)
Θυρεοειδική Δυσλειτουργία	
Όχι	38 (46,3)
Υποθυρεοειδισμός	5 (6,1)
Υπερθυρεοειδισμός	3 (3,7)
Καρκίνος	
Ναι	8 (9,8)
Όχι	38 (46,3)
Νευρολογικές διαταραχές	
Ναι	2 (2,4)
Όχι	44 (53,7)

Στους Πίνακες 7, 8 και 9 παρουσιάζονται τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του FGF-23 και των αποτελεσμάτων των βιοχημικών κι αιματολογικών εξετάσεων, των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, της ανάλυσης σύστασης σώματος, της χειροδυναμομέτρησης, της αξιολόγησης της σωματικής δραστηριότητας και της μέτρησης της οστικής πυκνότητας στο σύνολο του πληθυσμού (Πίνακας 7), στους εθελοντές με ΧΝΝ σταδίων 3- 5 χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (Πίνακας 8) και στους εθελοντές με ΧΝΝ σταδίου 5 υπό θεραπεία αιμοδιάλυσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης (Πίνακας 9). Συγκεκριμένα, στο σύνολο του δείγματος παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και του σταδίου της ΧΝΝ ($r = 0,384$, $p < 0,01$), του εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων- SD (RDW-SD) ($r = 0,385$, $p = 0,002$), του RDW-CV ($r = 0,327$, $p = 0,008$), του μέσου όγκου αιμοπεταλίων (MPV) ($r = 0,260$, $p = 0,045$), του ποσοστού μεγάλων αιμοπεταλίων (P-LCR) ($r = 0,257$, $p = 0,047$), των επιπέδων ουρίας ορού ($r = 0,248$, $p = 0,032$), των επιπέδων φωσφόρου ορού ($r = 0,520$, $p < 0,01$) και των επιπέδων μαγνησίου ορού ($r = 0,299$, $p = 0,027$). Αντιθέτως, παρατηρήθηκαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ του FGF-23 και της μέσης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο (MCHC) ($r = -0,330$, $p = 0,007$), των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό ($r = -0,371$, $p = 0,026$), της τριωδοθυρονίνης (T3) ($r = -0,457$, $p = 0,014$) καθώς και της δύναμης χειρός στον αριστερό βραχίονα ($r = -0,297$, $p = 0,019$). Για όλες τις υπόλοιπες παραμέτρους που εξετάστηκαν, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Πίνακας 7: Συντελεστής συσχέτισης Pearson r μεταξύ του FGF-23 και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν, στο σύνολο του πληθυσμού ($N=82$). Στον πίνακα παρουσιάζονται μόνο τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Παράμετρος	Pearson's r	P-value
Στάδιο ΧΝΝ	0,384	< 0,01
Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο (MCHC)	-0,330	0,007
Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων- SD (RDW-SD)	0,385	0,002
Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων- CV (RDW-CV)	0,327	0,008
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV)	0,260	0,045
Ποσοστό μεγάλων αιμοπεταλίων (P-LCR)	0,257	0,047

Ουρία ορού	0,248	0,032
Ουρικό οξύ ορού	-0,371	0,026
Φώσφορος ορού	0,520	<0,01
Μαγνήσιο ορού	0,299	0,027
Τριωδοθυρονίνη (T3)	-0,457	0,014
Δύναμη χειρός αριστερού βραχίονα	-0,297	0,019

Στους εθελοντές που βρίσκονταν στα στάδια 3-5 της ΧΝΝ και δεν λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο FGF-23 συσχετίστηκε θετικά με το RDW-SD ($r=0,527$, $p=0,001$), το RDW-CV ($r=0,500$, $p=0,001$), τον MPV ($r=0,394$, $p=0,016$), το P-LCR ($r=0,404$, $p=0,013$), τα επίπεδα ουρίας ορού ($r=0,248$, $p=0,032$), τα επίπεδα φωσφόρου ορού ($r=0,412$, $p=0,011$), όπως και στο γενικό πληθυσμό. Επιπλέον αυτών, ο FGF-23 συσχετίστηκε θετικά με το εύρος κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων (PDW) ($r=0,340$, $p=0,039$), τα επίπεδα της κινάσης κρεατινίνης (CKMB) ($r=0,642$, $p=0,005$), τα επίπεδα της τροπονίνης-T υψηλής ευαισθησίας (hs) ($r=0,556$, $p=0,002$) και τα επίπεδα της PTH ($r=0,714$, $p=0,003$). Αντιθέτως, όπως και στο σύνολο του πληθυσμού, τα επίπεδα του FGF-23 συσχετίστηκαν αρνητικά με τη δύναμη χειρός, αλλά στο δεξιό βραχίονα ($r=-0,351$, $p=0,038$).

Πίνακας 8: Συντελεστής συσχέτισης Pearson r μεταξύ του FGF-23 και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν, στους εθελοντές με ΧΝΝ 3- 5, χωρίς θεραπεία αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (N=42). Στον πίνακα παρουσιάζονται μόνο τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Παράμετρος	Pearson's r	P-value
Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων- SD (RDW-SD)	0,527	0,001
Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων- CV (RDW-CV)	0,500	0,001
Εύρος κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων (PDW)	0,340	0,039
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV)	0,394	0,016
Ποσοστό μεγάλων αιμοπεταλίων (P-LCR)	0,404	0,013
Ουρία ορού	0,248	0,032
Κινάση κρεατινίνης (CKMB)	0,642	0,005
Φώσφορος ορού	0,412	0,011

Τροπονίνη-Τ υψηλής ευαισθησίας (hs)	0,556	0,002
Παραθορμόνη (PTH)	0,714	0,003
Δύναμη χειρός δεξιού βραχίονα	-0,351	0,038

Στην ομάδα των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 5, υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, τα επίπεδα του FGF-23 συσχετίστηκαν θετικά με τον MPV ($r = 0,452$, $p = 0,030$), το P-LCR ($r = 0,447$, $p = 0,032$) και τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό ($r = 0,429$, $p = 0,014$) όπως και στο σύνολο του πληθυσμού αλλά και στην ομάδα των ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 3-5. Επιπλέον, τα επίπεδα του FGF-23 συσχετίστηκαν θετικά με το PDW ($r = 0,491$, $p = 0,017$), όπως στην ομάδα με ΧΝΝ σταδίων 3-5 και αρνητικά με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($r = -0,767$, $p = 0,044$) και LDL- χοληστερόλης ($r = -0,968$, $p = 0,032$), ευρήματα που δεν επαναλήφθηκαν στις 2 προηγούμενες ομάδες.

Πίνακας 9: Συντελεστής συσχέτισης Pearson r μεταξύ του FGF-23 και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν, στους εθελοντές με ΧΝΝ σταδίου 5, με θεραπεία αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (N=40). Στον πίνακα παρουσιάζονται μόνο τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Παράμετρος	Pearson's r	P-value
Εύρος κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων (PDW)	0,491	0,017
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV)	0,452	0,030
Ποσοστό μεγάλων αιμοπεταλίων (P-LCR)	0,447	0,032
Ολική χοληστερόλη	-0,767	0,044
LDL- χοληστερόλη	-0,968	0,032
Φώσφορος ορού	0,429	0,014

Ο Πίνακας 10 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που διερευνά τη σχέση μεταξύ των επιπέδων του FGF-23 και των επιπέδων της παραθορμόνης στα διάφορα στάδια της ΧΝΝ.

Στα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν έγινε προσαρμογή για διάφορους συγχρητικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, ο ΔΜΣ, το φύλο και τα επίπεδα της δύναμης χειρός, όπως προέκυψαν από τη διαδικασία της χειροδυναμομέτρησης (Μοντέλο 1). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής, στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5, η αύξηση του FGF-23 κατά 1 pmol/l, συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της PTH κατά 1,101 pg/mL (1,034-1,172), $p = 0,003$. Επιπλέον, έγινε προσαρμογή και για άλλους συγχρητικούς παράγοντες όπως οι

συνοσηρότητες και το κάπνισμα (Μοντέλο 2) και παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων FGF-23 και της PTH [ΣΛ (95% ΔΕ): 1,116 (1,04- 1,23), $p=0,003$]. Στο Μοντέλο 3 έγινε επιπλέον προσαρμογή ως προς τη φαρμακευτική αγωγή των εθελοντών και παρατηρήθηκε αύξηση κατά περίπου 12% των επιπέδων της παραθορμόνης με την αύξηση των επιπέδων του FGF-23 [ΣΛ (95% ΔΕ): 1,121 (1,05- 1,23), $p=0,002$]. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων παραθορμόνης και του FGF-23 στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 και θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (Πίνακας 10).

Πίνακας 10: Μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων FGF-23 και των επιπέδων της PTH στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5, χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και στους εθελοντές με στάδιο 5 ΧΝΝ υπό αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Σχετικός Λόγος (ΣΛ)		95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ)		P value
ΧΝΝ Σταδίων 3-5				
Μοντέλο 1	1,101*	1,034	1,172	0,003
Μοντέλο 2	1,116*	1,04	1,23	0,003
Μοντέλο 3	1,121*	1,05	1,23	0,002
ΧΝΝ Σταδίου 5 με θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας				
Μοντέλο 1	1,001	0,804	1,248	0,990
Μοντέλο 2	1,001	0,801	1,251	0,881
Μοντέλο 3	1,001	0,801	1,251	0,881

Μοντέλο 1: μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, τον ΔΜΣ, το φύλο και τα επίπεδα της δύναμης χειρός.

Μοντέλο 2: Μοντέλο 1+ προσαρμογή ως προς συνοσηρότητες και κάπνισμα.

Μοντέλο 3: Μοντέλο 2 + προσαρμογή ως προς τη φαρμακευτική αγωγή. * $P<0,05$

16. Συζήτηση

Η ΧΝΝ αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως. Οι CKD-MBD αποτελούν μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές της νόσου που μπορούν να επιφέρουν αρνητικές συνέπειες στους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, η μελέτη του παράγοντα FGF-23, που εμπλέκεται στην παθογένεση της CKD-MBD, είναι κομβικής σημασίας. Ο σκοπός της παρούσας συγχρονικής μελέτης ήταν να διερευνήσει το ρόλο του αυξητικού παράγοντα FGF-23 σε ασθενείς με ΧΝΝ.

16.1. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και του σταδίου ΧΝΝ

Από τα αποτελέσματα της μελέτης, ο FGF-23 συσχετίστηκε θετικά με το στάδιο της ΧΝΝ, εύρημα που έχει επιβεβαιωθεί από προηγούμενες μελέτες. Συγκεκριμένα, μελέτες παρατήρησης έχουν συσχετίσει θετικά τα επίπεδα του FGF-23 με την εξέλιξη της ΧΝΝ. [40] Η προοπτική μελέτη των Manou και συνεργατών επιβεβαίωσε την αρνητική συσχέτιση μεταξύ του cFGF-23 και του άμεσα μετρημένου Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης (mGFR). [41] Στην αναδρομική μελέτη των Isakova και συνεργατών, πραγματοποιήθηκαν σειριακές μετρήσεις του cFGF-23 και παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων του FGF-23 με τη μείωση του χρόνου πριν την τελικού σταδίου ΧΝΝ (ESRD). [42] Αντιθέτως, στην προοπτική μελέτη των Drew και συνεργατών που πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένους, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις FGF-23 δεν συσχετίστηκαν σταθερά με μείωση της νεφρικής λειτουργίας ή με εμφάνιση ΧΝΝ. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν συσχετίσεις με κάποιες, αλλά όχι όλες, τις μετρήσεις που αφορούσαν τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. [2]

Συγχρονικές μελέτες έχουν διερευνήσει τα επίπεδα του FGF-23 στα διάφορα στάδια της ΧΝΝ κι έδειξαν σταδιακή αύξηση των επιπέδων με την πρόοδο της νόσου. [43-47] Η μελέτη των Kaya και συνεργατών έδειξε ότι τα επίπεδα του FGF-23 ήταν αυξημένα σε προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ, συγκριτικά με τα αρχικά στάδια. [48] Άλλη μελέτη έδειξε αύξηση των επιπέδων του FGF-23 μετά τα στάδια 4 και 5 της ΧΝΝ. [49] Σε μία συγχρονική μελέτη παρατηρήθηκαν διαφορές σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3 και 4, με τους ασθενείς σταδίου 4 να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα FGF-23 συγκριτικά με τους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3. [50] Τα επίπεδα FGF-23 ήταν αυξημένα σε ασθενείς σταδίου 3, συγκριτικά με ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1 και 2 σε μία άλλη συγχρονική μελέτη. [51] Η μελέτη των El-Saeed και συνεργατών, επιβεβαίωσε την αρνητική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και του GFR. [52] Άλλες μελέτες

έχουν διερευνήσει τα επίπεδα του iFGF-23 σε ασθενείς με ΧΝΝ και έχουν δείξει τα επίπεδα να αυξάνονται με την πρόοδο της νόσου, με αυξήσεις να σημειώνονται από τα πρώτα στάδια της ΧΝΝ. [53, 54]

Αξίζει να αναφερθεί ότι μελέτες επιβεβαιώνουν την παραπάνω συσχέτιση μεταξύ της προοδευτικής αύξησης του FGF-23 και την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε παιδιατρικούς ασθενείς. [1, 55-58] Μάλιστα, μία πρόσφατη συγχρονική μελέτη που έγινε σε παιδιά με ΧΝΝ σταδίων 1-5 και μέτρησε τα επίπεδα του cFGF-23, έδειξε πρώιμες αυξήσεις στα επίπεδά του στα αρχικά στάδια (στάδιο 2), με σημαντικές αυξήσεις στα προχωρημένα στάδια της νόσου. [1, 56] Επιπλέον, μία ακόμα συγχρονική μελέτη που συμπεριέλαβε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με ΧΝΝ σταδίων 1-5 συσχέτισε τα επίπεδα του FGF-23 αρνητικά με τον GFR και θετικά με το στάδιο της ΧΝΝ. [59]

Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι τα επίπεδα του FGF-23 αυξάνονται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της ΧΝΝ, πιθανόν λόγω της αυξημένης έκκρισης των οστεοκυττάρων και του μειωμένου καταβολισμού του τραυματισμένου νεφρού, καθώς ο FGF-23 είναι μία πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους που απελευθερώνεται ελεύθερα κατά μήκος του σπειράματος. Πιθανόν η πρώιμη αύξηση των επιπέδων να αποτελεί κι έναν φυσιολογικό μηχανισμό με στόχο την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης φωσφόρου στους λειτουργικούς νεφρώνες. Η αύξηση της συγκέντρωσης του FGF-23 μπορεί, επίσης, να προκληθεί από τη μη φυσιολογική διέγερση της έκκρισής του που επάγεται από ουσίες που απελευθερώνονται από το κατεστραμμένο νεφρικό παρέγχυμα ή από τις επιδράσεις που ασκούνται από την ουραιμική κατάσταση στις διαδικασίες μεταλλοποίησης των οστών. Επιπλέον, στοιχεία στη βιβλιογραφία υποδηκνύουν τον κρίσιμο ρόλο που παίζει ο φώσφορος στην ανεξέλεγκτη διέγερση της έκκρισης του παράγοντα FGF-23. [53]

16.2. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και αιματολογικών παραμέτρων

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και του εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων- SD (RDW-SD) και του RDW-CV, τόσο στο σύνολο του πληθυσμού αλλά και στην ομάδα των ατόμων με ΧΝΝ σταδίων 3-5. Ο FGF-23 συσχετίστηκε θετικά με τον μέσο όγκο αιμοπεταλίων (MPV) και το ποσοστό μεγάλων αιμοπεταλίων (P-LCR) στις προηγούμενες ομάδες αλλά και την ομάδα με ΧΝΝ σταδίου 5 και θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και του εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (PDW) στην ομάδα με ΧΝΝ

σταδίων 3-4 και στην ομάδα σταδίου 5 υπό θεραπεία. Τέλος, στο σύνολο τους δείγματος ο FGF-23 συσχετίστηκε αρνητικά με τη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο (MCHC). Μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δεν βρέθηκαν άλλες μελέτες που να διερευνούν τις σχέσεις αυτές.

Στη βιβλιογραφία έχει διερευνηθεί η σχέση του FGF-23 με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Η αναιμία αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα στη ΧΝΝ, η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου κι αποτελεί έναν βασικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς. Οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ του FGF-23 και της αναιμίας εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, τα αυξημένα επίπεδα του FGF-23 συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο αναιμίας. Η ίδια μελέτη πρότεινε τον FGF-23 ως έναν χρήσιμο προβλεπτικό παράγοντα ανάπτυξης αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, αφού μετά από προοπτική ανάλυση, τα υψηλά επίπεδα FGF-23 συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο αναιμίας στον πληθυσμό μελέτης. [60] Επιπλέον, τρεις συγχρονικές μελέτες, μία σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3 και 4, μία σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και μία σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή διάλυση, συσχέτισαν αρνητικά τα επίπεδα του cFGF-23 με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. [61-63] Αντιθέτως, οι μελέτες παρατήρησης των Akalin και συνεργατών και Honda και συνεργατών δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση. [64, 65] Στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της αιμοσφαιρίνης σε κανένα στάδιο της ΧΝΝ, αλλά ούτε και στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης.

Ο ακριβής μηχανισμός που εξηγεί την σχετιζόμενη με τον FGF-23 αναιμία είναι άγνωστος. Ο μεταβολισμός του σιδήρου, και σε μικρότερο βαθμό η ερυθροποιητίνη, φαίνεται να ευθύνονται για τη συσχέτιση, βάση προηγούμενων πειραματικών δεδομένων. [63] Η παραγωγή ερυθροποιητίνης, ορμόνη που ρυθμίζει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών, είναι διαταραγμένη στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, η έλλειψη βιταμίνης D έχει προταθεί ως ένας ακόμα παράγοντας που εξηγεί την εμφάνιση αναιμίας στους ασθενείς με ΧΝΝ, αφού σχετίζεται με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος επάγει την ίνωση του μυελού των οστών, καταστέλοντας την παραγωγή ερυθροποιητίνης. Δεδομένου ότι ο FGF-23 μειώνει την 1,25(OH)₂ βιταμίνη D₃, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D πιθανόν να εξηγεί τη σχέση μεταξύ του FGF-23 και της αναιμίας.

Άλλος ένας παράγοντας που πιθανόν να εξηγεί την παραπάνω σχέση είναι η έλλειψη σιδήρου η οποία επάγει την αναιμία άμεσα ή έμμεσα μέσω αρνητικής επίδρασης του FGF-23 στην ερυθροποίηση. Η χρήση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (ΡΑΑ) μπορεί να επηρεάζει τη σχέση μεταξύ του FGF-23 και της ανάπτυξης αναιμίας, καθώς φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του συστήματος ΡΑΑ και της διαδικασίας της ερυθροποίησης, αφού η ενεργοποίηση του συστήματος ΡΑΑ έχει αναφερθεί ότι επάγει την αντίσταση στον FGF-23. [60] Η έλλειψη ανάδειξης σχέσης στην παρούσα μελέτη πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι ο πληθυσμός μελέτης έχει τακτική ιατρική παρακολούθηση και τυχόν διαταραχές στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να έχουν διορθωθεί με ανάλογη φαρμακευτική αγωγή.

Εύρημα πολλών μελετών στη βιβλιογραφία αποτελεί η αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων σιδήρου στον ορό και των επιπέδων του FGF-23, γεγονός που δεν επιβεβαιώθηκε από την παρούσα μελέτη, καθώς δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης, αλλά ούτε στα επιμέρους στάδια της ΧΝΝ που μελετήθηκαν. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα των έως τώρα μελετών, τα οποία είναι αντιφατικά. Αναλυτικότερα, σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, με ασθενείς όλων των σταδίων ΧΝΝ, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων σιδήρου και των αυξημένων επιπέδων cFGF-23. [66] Πρόσφατα, η προοπτική μελέτη των Eisenga και συνεργατών επιβεβαίωσε ότι η έλλειψη σιδήρου σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα cFGF-23 στον ορό σε ασθενείς με ΧΝΝ αλλά και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. [67] Η συγχρονική μελέτη των Nam και συνεργατών, που συμπεριέλαβε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, έδειξε χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου στα υψηλότερα τεταρτημόρια FGF-23, χωρίς διαφορά στα επίπεδα της φερριτίνης. [60] Αντιθέτως, μία άλλη συγχρονική μελέτη διερεύνησε τη σχέση μεταξύ του iFGF-23 και των επιπέδων σιδήρου στον ορό σε ασθενείς με αρχικά στάδια ΧΝΝ και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα του FGF-23 σε ομάδες με διαφορετικές συγκεντρώσεις σιδήρου στον ορό, καταλήγοντας στη μη ύπαρξη σχέσης μεταξύ των επιπέδων iFGF-23 και σιδήρου. [68]

Ο σίδηρος έχει το ρόλο συμπαραγόντα σε πολλές ενζυμικές αντιδράσεις και αποτελεί βασικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης, η οποία απαιτείται για τη φυσιολογική μεταφορά οξυγόνου. [69] Ο μηχανισμός που εξηγεί τη σχέση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων σιδήρου και των αυξημένων επιπέδων FGF-23 δεν έχει αποσαφηνιστεί. Ένας μηχανισμός που πιθανόν να εξηγεί τη σχέση αυτή περιλαμβάνει τη φλεγμονή, η οποία επάγει την παραγωγή της εψιδίνης,

ηπατική ρυθμιστική ορμόνη του σιδήρου, η οποία με τη σειρά της επάγει την αποικοδόμηση της πρωτεΐνης φερροπορτίνη, που είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά του σιδήρου εκτός των κυττάρων, καταλήγωντας σε αυξημένη κατακράτηση του σιδήρου εντός των εντεροκυττάρων και των μακροφάγων. Λόγω του φαινομένου αυτού, τα επίπεδα σιδήρου στον ορό μειώνονται και η έλλειψη σιδήρου επάγει άμεσα την παραγωγή του FGF-23, ενώ παράλληλα επάγει την παραγωγή ερυθροποιητίνης που εντείνει την παραγωγή FGF-23. [70]

Αναφορικά με τα επίπεδα της αλβουμίνης, η οποία αποτελεί την κυριότερη πρωτεΐνη του πλάσματος, σε μία συγχρονική μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ διαφόρων σταδίων, χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα του FGF-23. [71] Στην παρούσα μελέτη, η σχέση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε καθώς δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση σε κανένα στάδιο της ΧΝΝ, αλλά ούτε και στο σύνολο του πληθυσμού. Η σχέση μεταξύ του FGF-23 και των επιπέδων της αλβουμίνης στον ορό απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση με σκοπό την καλύτερη κατανόηση αυτής της πτυχής των ασθενών με ΧΝΝ.

16.3. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και βιοχημικών παραμέτρων

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων FGF-23 και των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης, σχέση που δεν επιβεβαιώθηκε στα στάδια 3-5 της ΧΝΝ αλλά ούτε και στους ασθενείς με ΧΝΝ υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία έχει περιγραφεί μία θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και των επιπέδων ουρικού οξέος, σχέση που έχει διερευνηθεί σε πολύ λίγες μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ. Συγκεκριμένα, η μελέτη των Sakoh και συνεργατών ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και των επιπέδων ουρικού οξέος σε 537 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1-5 ($\beta = 0,32$, $p < 0,01$ για τους άντρες και $\beta = 0,20$, $p = 0,02$ για τις γυναίκες, για το $\log\text{FGF-23}$). [72] Αντιθέτως, ο $\log\text{FGF-23}$ συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την κάθαρση του ουρικού οξέος στους άντρες ($\beta = -0,15$, $p < 0,01$), αλλά όχι στις γυναίκες ($\beta = -0,09$, $p = 0,17$). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι ο FGF-23 συσχετίστηκε ανεξάρτητα με το μεταβολισμό του ουρικού οξέος στους ασθενείς με ΧΝΝ κι ότι η σχέση αυτή μπορεί να είναι ισχυρότερη στους άντρες, συγκριτικά με τις γυναίκες. [73] Επιπλέον, τα επίπεδα FGF-23 και ουρικού οξέος συσχετίστηκαν θετικά μεταξύ τους σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. [72]

Ένας πιθανός μηχανισμός που εξηγεί την παραπάνω σχέση είναι η επίδραση του FGF-23 στη μείωση της νεφρικής κάθαρσης του ουρικού οξέος. [73] Ένας ακόμα πιθανός μηχανισμός περιλαμβάνει την ανασταλτική δράση του FGF-23 στο μεταβολισμό της βιταμίνης D, που προκαλεί δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό. [74] Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της έως τώρα βιβλιογραφίας και μπορεί να είναι αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αγωγής των ατόμων. Αναλυτικότερα, στα πιο προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, όπου παρατηρούνται κι αυξημένα επίπεδα FGF-23, είναι συχνή η χρήση φαρμάκων με στόχο τη μείωση του ουρικού οξέος, γεγονός που πιθανόν οφείλεται για την παρατηρηθείσα σχέση. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται ώστε να αποτυπωθεί η ακριβής σχέση μεταξύ των επιπέδων του FGF-23 και του ουρικού οξέος σε ασθενείς με ΧΝΝ και να διερευνηθούν οι ακριβείς μηχανισμοί που εξηγούν τη σχέση αυτή.

Αναφορικά με τα επίπεδα της ουρίας ορού, στην παρούσα μελέτη, συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα του FGF-23 τόσο στο σύνολο του πληθυσμού, όσο και στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5, χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με εκείνα της συγχρονικής μελέτης των Khodeir και συνεργατών που συμπεριέλαβε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1-5 κι έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Παρόλα αυτά, η σχέση δεν διατήρησε τη στατιστική της σημαντικότητα όταν λήφθηκαν υπόψη συγχητικοί παράγοντες. [47] Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διευκρινιστεί η πιθανή επίδραση του FGF-23 στα επίπεδα της ουρίας στον ορό.

Η σχέση μεταξύ των επιπέδων FGF-23 και των λιπιδίων στον ορό σε ασθενείς με ΧΝΝ έχει διερευνηθεί ελάχιστα στη βιβλιογραφία. Αναλυτικότερα, μία προοπτική μελέτη σε εθελοντές με περιορισμένη νεφρική λειτουργία έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων iFGF-23 και των επιπέδων τριγλυκεριδίων και ολικής χοληστερόλης στον ορό. [75] Η συγχρονική μελέτη των El-Saeed και συνεργατών έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη και κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ. [52] Μία άλλη συγχρονική μελέτη που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ του FGF-23 και των λιπιδίων ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ, χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση. [71] Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα του cFGF-23 συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα της ολικής και της LDL- χοληστερόλης στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 και θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ενώ δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις στο σύνολο

του πληθυσμού και στην ομάδα των ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 3-5. Η σχέση αυτή απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση καθώς είναι πιθανό να επηρεάζεται από συγχρητικούς παράγοντες, όπως η φαρμακευτική αγωγή των ατόμων.

Αν και η διαταραχή των επιπέδων των μεταλλικών στοιχείων αποτελεί βασικό συστατικό της CKD-MBD, η σχέση τους με τα επίπεδα του FGF-23 δεν έχει αποσαφηνιστεί σε πολλές περιπτώσεις, όπως το μαγνήσιο. Στη συγχρονική μελέτη των Fragoso και συνεργατών σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΧΝΝ σταδίων 2-4 παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων μαγνησίου με την αύξηση των σταδίων της ΧΝΝ και αρνητική συσχέτιση μεταξύ του μαγνησίου και του FGF-23. [76, 77] Επιπλέον, σε συγχρονική μελέτη που διερεύνησε τη σχέση αυτή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων FGF-23 και των επιπέδων μαγνησίου στον ορό, μετά από ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης. [78] Αντίθετα από τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας, στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα του FGF-23 συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα μαγνησίου στον ορό μετά από απλή ανάλυση συσχέτισης. Αξίζει να αναφερθεί ότι η σχέση μεταξύ του παράγοντα FGF-23 και του μαγνησίου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί μέχρι σήμερα. Ένας μηχανισμός περιλαμβάνει την καταστολή της παραγωγής του FGF-23 από το μαγνήσιο μέσω υποδοχέων εντοπισμού του ασβεστίου (CaSR) που εκφράζονται στους οστεοβλάστες. Παρόλο που δεν είναι γνωστή η ακριβής επίδραση του μαγνησίου στους οστεοβλάστες, πιστεύεται ότι πιθανόν να επάγει την έκφραση των CaSR ή να ρυθμίζει τους υπάρχοντες CaSR στους οστεοβλάστες. [78] Τα αντίθετα αποτελέσματα της μελέτης πιθανόν να εξηγούνται από την ύπαρξη συγχρητικών παραγόντων.

Ο FGF-23 συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης αλλά και στις επιμέρους ομάδες ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 3-5 και σταδίου 5 υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Πράγματι, πολλές μελέτες επιβεβαιώνουν τη σχέση αυτή. Στην αναδρομική μελέτη των Isakova και συνεργατών, πραγματοποιήθηκαν σειριακές μετρήσεις του cFGF-23 και παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων του FGF-23 και του φωσφόρου με τη μείωση του χρόνου πριν την ESRD. [42] Σε συγχρονικές μελέτες, έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και των επιπέδων φωσφόρου στον ορό. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Manghat και συνεργατών, τα επίπεδα του FGF-23 συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1-4. [51] Επιπλέον, και στη μελέτη των Takashi και συνεργατών, τα επίπεδα του cFGF-23 συσχετίστηκαν θετικά με τη συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. [79] Τα ίδια αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και από άλλη μελέτη σε ασθενείς

με διάφορα στάδια ΧΝΝ, όπου παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και του φωσφόρου. [4] Όπως προαναφέρθηκε, η απέκκριση του φωσφόρου αποτελεί μία από τις βασικές λειτουργίες του FGF-23 και οι διαταραχές που συμβαίνουν στην CKD-MBD οδηγούν στη διαταραχή της ρύθμισης των επιπέδων φωσφόρου. Το γεγονός αυτό εξηγεί και τη θετική συσχέτιση που παρατηρείται στις μελέτες.

Σχετικά με τα επίπεδα ασβεστίου, στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση με τα επίπεδα του FGF-23 στο σύνολο του δείγματος, αλλά ούτε και στις υποομάδες που εξετάστηκαν. Προηγούμενες μελέτες έχουν περιγράψει την επίδραση των μειωμένων επιπέδων ασβεστίου στην εξέλιξη της ΧΝΝ κι έχουν αναφέρει την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υποασβεσταιμίας σε προχωρημένα στάδια της νόσου. [47, 80] Σε μελέτη που έγινε σε ασθενείς με διάφορα στάδια ΧΝΝ, παρατηρήθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και του ασβεστίου. [4] Συγχρονικές μελέτες έχουν συσχετίσει θετικά τον FGF-23 με τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση. [79, 81, 82] Αντιθέτως, η θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και των επιπέδων ασβεστίου στον ορό δεν επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς που βρίσκονταν στη φάση έναρξης της αιμοκάθαρσης. [83] Αξίζει να αναφερθεί πως τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό δεν καθρεφτίζουν σωστά των μεταβολισμό του ασβεστίου ενώ έχουν χαμηλή συσχέτιση με την υπερφόρτωση ασβεστίου. Εμπλέκονται στην εξέλιξη του υπερπαραθυρεοειδισμού, κυρίως σε πιο προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ, όπου φαίνεται ότι ξεκινούν να μειώνονται. [80] Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και των επιπέδων ασβεστίου στον ορό οφείλεται στις αυξημένες δόσεις της βιταμίνης D που προσλαμβάνουν οι ασθενείς των μελετών. [81]

Με τις αλλαγές στην ομοιοστασία του φωσφόρου, έχει αναγνωριστεί ότι ο εκτεταμένος τραυματισμός των ιστών και η επιταχυνόμενη εξέλιξη της ΧΝΝ μπορούν να αποδοθούν στην παρουσία χρόνιας φλεγμονής. Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και του παράγοντα FGF-23 στο σύνολο του δείγματος, αλλά ούτε στα επιμέρους στάδια της ΧΝΝ, ενώ δεν προσδιορίστηκαν τα επίπεδα άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Κλινικές μελέτες στη ΧΝΝ, καθώς και σε άλλους πληθυσμούς ασθενών, έχουν αναφέρει θετικές συσχετίσεις μεταξύ των υψηλότερων τεταρτημορίων FGF-23 και των αυξήσεων σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IL-6, ο TNF- α και η CRP. [84] Αναλυτικότερα, στη μελέτη των Nasrallah και συνεργατών, ο FGF-23 συσχετίστηκε ισχυρά με διάφορους δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού stress, μεταξύ των οποίων η hsCRP, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5, υπό αιμοκάθαρση. [85] Από τα πιο ισχυρά

στοιχεία θετικής συσχέτισης μεταξύ του FGF-23 και της IL-6, της CRP και του TNF-α σε ασθενείς με ΧΝΝ, χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, έδειξε η μελέτη των Mendoza και συνεργατών. [86] Παρόλα αυτά, τα ευρήματα από άλλες μελέτες ήταν λιγότερο συνεπή ή ακόμη και αντιφατικά. [87, 88]

Η θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της CRP που φαίνεται στη βιβλιογραφία εξηγείται από τον φαύλο κύκλο που προάγει την ανεξέλεγκτη παραγωγή του FGF-23 παράλληλα με προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, συμβάλλοντας συνολικά στις δυσμενείς εκβάσεις που σχετίζονται με τη ΧΝΝ. Βάση του μοντέλου αυτού, τα αυξημένα επίπεδα του FGF-23 επάγουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως των TNF-α, CRP, IL-6 και IL-1β από τους ιστούς, όπως τα ηπατοκύτταρα, τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα και τα περιτοναϊκά μακροφάγα. Οι κυτταροκίνες, όντας ισχυροί επαγωγείς της παραγωγής του FGF-23, οδηγούν στην αύξηση των επιπέδων του, ο οποίος δρα στους διάφορους ιστούς και επάγει τη συστηματική φλεγμονή. [84]

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει τα υψηλότερα επίπεδα ALP με υψηλότερο κίνδυνο αρνητικών κλινικών εκβάσεων, όπως τα καρδιαγγειακά συμβάματα, τη νοσηλεία και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, υπό αιμοκάθαρση. [89] Επιπλέον, κάποιες μελέτες παρατήρησης έχουν αναδείξει την ίδια σχέση μεταξύ των επιπέδων ALP και της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ με ή χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. [89-91] Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης τα υψηλότερα επίπεδα ALP ορού πριν από την ESRD συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία μετά την ESRD. [89] Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει διαφορά στα επίπεδα ALP μεταξύ των διαφορετικών σταδίων της ΧΝΝ, ενώ τα αυξημένα επίπεδα PTH με χαμηλή ALP μπορεί να αντανakλούν τη σκελετική αντίσταση ή τη μειωμένη ασβεστιαϊκή απόκριση στην PTH. [92-95] Πολλές συγχρονικές μελέτες έχουν διερευνήσει την ίδια σχέση. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1-5 χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, τα υψηλότερα επίπεδα BSAP και ALP παρατηρήθηκαν σε προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ και φάνηκε να αντανakλούν τον κίνδυνο κατάγματος του μηριαίου οστού, αλλά όχι της σπονδυλικής στήλης. [96] Πολλές ακόμα συγχρονικές μελέτες έχουν δείξει αύξηση των επιπέδων της ALP, παράλληλα με την αύξηση των σταδίων της ΧΝΝ, με το στάδιο 5 να παρουσιάζει την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυξημένων επιπέδων ALP, πιθανόν ως συνέπεια της αύξησης στην οστική δραστηριότητα κατά την προχωρημένη ΧΝΝ, λόγω του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. [97-99]

Αν και τα επίπεδα της ALP έχουν διερευνηθεί αρκετά στη ΧΝΝ, όπως φαίνεται και παραπάνω, η σχέση μεταξύ των επιπέδων της ALP και του FGF-23 έχει ελάχιστα διερευνηθεί. Στην προοπτική μελέτη παρατήρησης των Gutierrez και συνεργατών, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, τα επίπεδα του cFGF-23 συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα ALP στο ορό. [83] Αντιθέτως, η σχέση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε στη συγχρονική μελέτη των Sawires και συνεργατών η οποία δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων FGF-23 και της ALP σε παιδιά με διαφόρων σταδίων ΧΝΝ. [100] Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του FGF-23 και της ALP σε κανένα στάδιο της ΧΝΝ, αλλά ούτε και στο σύνολο του πληθυσμού.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η ολική ALP περιλαμβάνει την αλκαλική φωσφατάση με και χωρίς ιστική ειδικότητα. Βρίσκεται σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, του ήπατος και των οστών. Στα οστά αναφέρονται ως ειδικές για το οστό ALPs (BSAPs). Οι τελευταίες αποτελούν έναν πολύ ειδικό δείκτη οστικού σχηματισμού. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι ο FGF-23 δρα ως ρυθμιστής της οστικής μεταλλοποίησης στα οστεοκύτταρα με αυτοκρινή/ παρακρινή τρόπο κι αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα της μη ειδικής για τους ιστούς αλκαλικής φωσφατάσης (TNAP) στους οστεοβλάστες σε μεταγραφικό επίπεδο, μονοπάτι που φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από τον klotho. Η TNAP διασπά το πυροφωσφορικό οξύ, μόριο που αναστέλλει τη μεταλλοποίηση, και η καταστολή της TNAP από τον FGF-23 οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις πυροφωσφορικού στα οστά. [101]

Παρόλο που η ALP θεωρείται αξιόπιστος δείκτης της οστικής ανακατασκευής στη ΧΝΝ, τα αυξημένα επίπεδα μπορεί να προκαλούνται από ηπατική βλάβη. Επιπλέον, η εντερική ALP μπορεί να είναι αυξημένη σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Οι BSAPs είναι πιο ευαίσθητοι και ειδικοί δείκτες οστικής νόσου. Στην παρούσα μελέτη, ως δείκτης χρησιμοποιήθηκε η ALP έναντι των BSAPs, γεγονός που καθιστά περιορισμό της μελέτης. [94]

Ένα από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης περιλαμβάνει τη θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του FGF-23 και των επιπέδων της υψηλής ευαισθησίας Τροπονίνης- T, σχέση που παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα των ατόμων με ΧΝΝ σταδίων 3-5, χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Τα μη φυσιολογικά επίπεδα καρδιακής τροπονίνης έχουν συσχετιστεί με τη Στεφανιαία νόσο και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ενώ αποτελούν προβλεπτικό παράγοντα κακής κλινικής πρόγνωσης. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα του FGF-23 συμβάλουν στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας στη ΧΝΝ. [102]

Οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της τροπονίνης T και του παράγοντα FGF-23 είναι περιορισμένες. Αναλυτικότερα, δύο προοπτικές μελέτες παρατήρησης έχουν επιβεβαιώσει τη συσχέτιση μεταξύ της Τροπονίνης- T υψηλής ευαισθησίας και του FGF-23 σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. [103, 104] Μία συγχρονική μελέτη που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ του cFGF-23 και της καρδιακής Τροπονίνης-T υψηλής ευαισθησίας, σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, επιβεβαίωσε την παραπάνω σχέση κι έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της τροπονίνης T και του FGF-23. [102] Αντιθέτως, η μελέτη των Negishi και συνεργατών, δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ της τροπονίνης T και του FGF-23, έχοντας ως βασικές διαφορές τον πληθυσμό μελέτης που περιλάμβανε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, την μέτρηση του iFGF-23 και τον προσδιορισμό της τροπονίνης που δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση υψηλής ευαισθησίας. [105]

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συνάδουν με αυτά προηγούμενων μελετών. Ωστόσο, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εξηγεί τη σχέση αυτή δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η σχέση μεταξύ του FGF-23 και της Τροπονίνης- T πιθανόν να μεσολαβείται από την επαγόμενη από τον FGF-23, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας που με τη σειρά της συμβάλει στα υψηλά επίπεδα ανιχνεύσιμης Τροπονίνης- T σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΧΝΝ. Πρόσφατες μελέτες, σε επίπεδο μετάφρασης, έχουν δείξει ότι ο FGF-23 επάγει την υπερτροφία των καρδιακών μυϊκών κυττάρων και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας *in vitro* και σε πειραματόζωα. [106] Η παραμόρφωση του μυοκαρδίου που προκαλείται από την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μπορεί να αλλάξει την διαπερατότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων οδηγώντας στην απελευθέρωση της Τροπονίνης-T. [102]

Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα του FGF-23 συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα της κινάσης κρεατινίνης στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5, σχέση που δεν επιβεβαιώθηκε στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης αλλά ούτε και στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 υπό θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης. Η κινάση κρεατινίνης είναι ένας καρδιακός δείκτης, όπως η Τροπονίνη-T, που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη ως ευαίσθητος διαγνωστικός δείκτης της νέκρωσης του μυοκαρδίου. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα της κινάσης κρεατινίνης συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Στη συγχρονική μελέτη των Wang και συνεργατών, τα επίπεδα της κινάσης κρεατινίνης συσχετίστηκαν αρνητικά με τον GFR σε ασθενείς με ΧΝΝ. [107] Παρόλα αυτά, έπειτα από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δεν βρέθηκαν μελέτες που να διερευνούν τη σχέση μεταξύ του FGF-23 και της κινάσης κρεατινίνης

σε ασθενείς με ΧΝΝ. Λόγω της επαγωγής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας από τον FGF-23, η σχέση μεταξύ του FGF-23 και της κινάσης κρεατινίνης αξίζει να διερευνηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Οι διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς είναι συχνές στους ασθενείς με ΧΝΝ και συσχετίζονται με αρνητικές κλινικές εκβάσεις, όπως η αθηροσκλήρωση, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η φλεγμονή και η μη φυσιολογική μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης. Μία προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1 έως 5 έδειξε ότι οι ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είχαν υψηλότερα επίπεδα iFGF-23, συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία. [108] Στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα του FGF-23 συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα της τριωδοθυρονίνης (T3) στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης. Η σχέση μεταξύ της θυρεοειδικής λειτουργίας και των επιπέδων του FGF-23 απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι παραθυρεοειδικοί αδένες εκφράζουν τους υποδοχείς του FGF και τον klotho. Έτσι, ένας μηχανισμός που ρυθμίζει την παραγωγή της PTH περιλαμβάνει τον FGF-23. [38] Στη βιβλιογραφία έχει επιβεβαιωθεί η αύξηση των επιπέδων της PTH με την αύξηση των σταδίων της ΧΝΝ και τα επίπεδα του FGF-23 έχουν συσχετιστεί θετικά με τα επίπεδα της PTH. [42, 45] Μελέτες παρατήρησης έχουν συσχετίσει τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 με τα αυξημένα επίπεδα της PTH. [109] Επιπλέον, πολλές συγχρονικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τόσο την αύξηση των επιπέδων της PTH με την πρόοδο της νόσου, όσο και τη σχέση μεταξύ του FGF-23 και της PTH. Αναλυτικότερα, συγχρονικές μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς με ΧΝΝ όλων των σταδίων έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του iFGF-23 ή/ και του cFGF-23 και της PTH. [4, 110-112] Επιπλέον, μία ακόμα συγχρονική μελέτη που συμπεριέλαβε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με ΧΝΝ σταδίων 1-5 συσχέτισε θετικά τα επίπεδα του FGF-23 με τα επίπεδα της PTH. [59]

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με αυτά προηγούμενων μελετών καθώς παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων FGF-23 και της PTH στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5. Προς επίρρωση των παραπάνω, στην παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5 και ξεχωριστά σε εκείνους με ΧΝΝ σταδίου 5 υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, όπου επιβεβαιώθηκε η σχέση μεταξύ των επιπέδων του FGF-23 και της PTH στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5 (Πίνακας 10). Αν και υπό φυσιολογικές συνθήκες ο FGF-23, μέσω μονοπατιών που εξαρτώνται ή όχι από τον παράγοντα klotho, μειώνει τα επίπεδα του mRNA της PTH

οδηγώντας σε μειωμένη σύνθεση κι έκκριση της ορμόνης, τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα PTH. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παρατηρούμενη σχέση περιλαμβάνουν την αναστολή της δραστηριότητας του ενζύμου 1α-υδροξυλάση από τον FGF-23, με αποτέλεσμα τα παρατεταμένα υψηλά επίπεδα του FGF-23 να συσχετίζονται με την αύξηση των επιπέδων της PTH. [38]

16.4. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της χειροδυναμομέτρησης

Η διαδικασία της χειροδυναμομέτρησης αναφέρεται ως μια αξιόπιστη και απλή μέθοδος για την αξιολόγηση της μυϊκής λειτουργικότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως έμμεσος τρόπος αξιολόγησης της διατροφικής κατάστασης των ασθενών. Προοπτικές μελέτες παρατήρησης έχουν αναδείξει τη διαδικασία της χειροδυναμομέτρησης ως ένα χρήσιμο εργαλείο για την αναγνώριση της μειωμένης λειτουργικότητας και τον κίνδυνο πρώιμου θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι λειτουργικές δοκιμασίες, όπως η χειροδυναμομέτρηση, είναι συνήθως ευαίσθητοι και σχετικοί δείκτες βραχυπρόθεσμων αλλαγών της διατροφικής κατάστασης των ασθενών και σχετίζονται με την πρόγνωση και τις κλινικές επιπλοκές. [113]

Στη βιβλιογραφία έχει ελάχιστα διερευνηθεί η σχέση του FGF-23 με τη δύναμη χειρός σε ασθενείς με ΧΝΝ. Συγκεκριμένα, μία συγχρονική μελέτη παρατήρησης διερεύνησε τη σχέση μεταξύ του iFGF-23 και της δύναμης χειρός σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, υπό αιμοκάθαρση. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της δύναμης χειρός στις γυναίκες, ενώ η σχέση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε στους άντρες. [9] Στην παρούσα μελέτη, όπου συσχετίστηκαν τα επίπεδα του cFGF-23 με εκείνα της δύναμης χειρός, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της δύναμης χειρός του αριστερού βραχίονα στο σύνολο του πληθυσμού καθώς και της δύναμης χειρός του δεξιού βραχίονα στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5. Η σχέση μεταξύ του FGF-23 και της σκελετικής μυϊκής δύναμης, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

16.5. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της βιοηλεκτρικής εμπέδησης

Μελέτες παρατήρησης, έχουν συσχετίσει τη στενότερη γωνία φάσης με τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η στενότερη γωνία φάσης πιθανόν να αντανακλά φτωχή ζωτικότητα και διατροφική κατάσταση, γεγονός που εξηγεί εν μέρη τη συσχέτιση με τη θνησιμότητα. Επιπλέον, μελέτες έχουν συσχετίσει τη στενότερη γωνία φάσης με μειωμένη λειτουργικότητα, μειωμένη μυϊκή δύναμη και σωματική απόδοση σε ασθενείς με ΧΝΝ. [114]

Εξ' όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία να συσχετίζουν τα επίπεδα του FGF-23 με τη γωνία φάσης. Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του FGF-23 και της γωνίας φάσης των ασθενών. Παρόλα αυτά, επιπλέον μελέτες, με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και σειριακές μετρήσεις του cFGF-23 απαιτούνται ώστε να διερευνηθεί η ύπαρξη ή μη συσχέτισης.

Κανένα από τα λοιπά αποτελέσματα της βιοηλεκτρικής εμπέδησης δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τα επίπεδα του FGF-23, ενώ στη βιβλιογραφία δεν έχουν διερευνηθεί οι αντίστοιχες συσχετίσεις. Εξαίρεση αποτελεί η συγχρονική μελέτη των Marchelek- Mysliwiec και συνεργατών που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ των επιπέδων του FGF-23, του σωματικού λίπους και της άλιπης μάζας σώματος, αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Η μελέτη δεν αναφέρει τον τρόπο μέτρησης του λίπους και της άλιπης μάζας. [115]

16.6. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23, της Λειτουργικής ικανότητας και της Σωματικής δραστηριότητας

Στην παρούσα μελέτη, η λειτουργική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε με το εργαλείο Short Physical Performance Battery (SPPB) και δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις με τα επίπεδα του FGF-23 στο σύνολο του πληθυσμού ή τις υποομάδες μελέτης. Άλλη μία συγχρονική μελέτη έχει διερευνήσει τη σχέση μεταξύ του FGF-23 και της λειτουργικής ικανότητας, η οποία αξιολογήθηκε από το χρόνο που απαιτείται να σηκωθεί και να καθίσει ο εθελοντής σε καρέκλα 5 φορές και τη δύναμη χειρός. Η μελέτη αυτή έγινε σε ηλικιωμένα άτομα, 80 ετών και άνω, η μέση τιμή του GFR του πληθυσμού μελέτης ήταν 51 ± 14 mL/min/1,73m² και προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του cFGF-23. Όπως και στην παρούσα μελέτη, ο FGF-23 δεν συσχετίστηκε με τη λειτουργική ικανότητα. [8]

Η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση του σταθμισμένου για τον Ελληνικό πληθυσμό ερωτηματολογίου IPAQ (International Physical Activity Questionnaire), το οποίο προσδιορίζει τον χρόνο που δαπανήθηκε για δραστηριότητες χαμηλής, μέτριας και υψηλής έντασης, καθώς και σε καθιστικές δραστηριότητες, την εβδομάδα που προηγείται της συμπλήρωσής του. Ο FGF-23 δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας σε καμία από τις ομάδες μελέτης. Ένα βασικό μειονέκτημα της μελέτης στην αξιολόγηση της σωματικής δραστηριότητας είναι ότι κάποιοι από του ασθενείς ήταν νοσηλευόμενοι κι ο έλεγχος της φυσικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκε πριν την έξοδο τους από το

νοσοκομείο με αποτέλεσμα η καταγραφόμενη φυσική δραστηριότητα να μην αντανakλά την τυπική τους.

16.7. Συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της οστικής πυκνότητας

Στη ΧΝΝ η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας έχει συσχετιστεί με την προοδευτική απώλεια οστού, οδηγώντας στην έναρξη της οστεοπόρωσης. Οι διαταραχές στον όγκο του οστού έχουν συσχετιστεί θετικά με τη σοβαρότητα της νόσου, κυρίως κατά την τελικού σταδίου ΧΝΝ. Ο FGF-23, όντας ένας δείκτης οστικής ανακατασκευής, έχει κομβικό ρόλο, μεταξύ άλλων, στην μεταλλοποίηση των οστών. [116] Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ των επιπέδων του cFGF-23 και της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης και στις υποομάδες που εξετάσθηκαν.

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση του FGF-23 με τις μετρήσεις από τη DEXA σε ασθενείς με ΧΝΝ διαφόρων σταδίων. Αναλυτικότερα, μία προοπτική μελέτη κοορτής, που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες 70-79 ετών, με χαμηλή επίπτωση ΧΝΝ στο δείγμα του πληθυσμού μελέτης, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του iFGF-23 και της οστικής πυκνότητας στο ισχίο. [117] Επιπλέον, σε μία προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά με ΧΝΝ όλων των σταδίων, χρονικής διάρκειας 2 ετών, η συνολική οστική πυκνότητα δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα του cFGF-23, αλλά παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και του Z-score της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη στην έναρξη της μελέτης. [58]

Αρκετές συγχρονικές μελέτες έχουν διερευνήσει την ίδια σχέση. Στην πολύ πρόσφατη συγχρονική μελέτη των Kuzmona και συνεργατών σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1-5, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην οστική πυκνότητα μεταξύ των σταδίων 1-3 και 4-5 αλλά ούτε συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της οστικής πυκνότητας. [118] Σε μία ακόμα πρόσφατη συγχρονική μελέτη σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του FGF-23 και της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και στο μηριαίο οστό. [119] Επιπλέον, στη συγχρονική μελέτη των Marchelek- Mysliwiec και συνεργατών, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 2-4, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του FGF-23 και της οστικής πυκνότητας στο μηριαίο οστό και στη σπονδυλική στήλη. [115] Παρομοίως, και στη μελέτη των Desjardins και συνεργατών, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 2-5, τα επίπεδα του iFGF-23 δεν συσχετίστηκαν με την οστική πυκνότητα. [120] Αντιθέτως, στη συγχρονική μελέτη των Bouksila και

συνεργατών, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ESRD υπό αιμοκάθαρση, ο FGF-23 συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα οστικής πυκνότητας στο μηριαίο οστό και στη σπονδυλική στήλη. [116] Στη συγχρονική μελέτη των Yilmaz και συνεργατών που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ESRD υπό περιτοναϊκή διάλυση, τα επίπεδα του cFGF-23 συσχετίστηκαν αρνητικά με την ολική οστική πυκνότητα σώματος. [121] Αντιθέτως, στη συγχρονική μελέτη των Manghat και συνεργατών που είχε ως πληθυσμό μελέτης ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1-4 και προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των cFGF-23 και iFGF-23, ο FGF-23 συσχετίστηκε αρνητικά με την οστική πυκνότητα στο ισχύο. [51]

Ο FGF-23 έχει κομβικό ρόλο στο μεταβολισμό των μετάλλων και φαίνεται να ασκεί κατασταλτική επίδραση στη μεταλλοποίηση του μυελού των οστών. Παραταύτα, τα αποτελέσματα των μελετών που διερευνούν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων FGF-23 και της οστικής πυκνότητας είναι ασυνεπή. Οι αποκλίσεις αυτές μπορεί να σχετίζονται με τις θέσεις προσδιορισμού της οστικής πυκνότητας που μελετώνται ή/ και το γεγονός ότι η αξονική τομογραφία πραγματοποιείται απουσία μοντέλου σύγκρισης, που την καθισμα μη ιδανική μέθοδο για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας. [120]

16.8. Περιορισμοί της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη αναγνωρίζονται οι περιορισμοί του συγχρονικού σχεδιασμού στην απόδειξη της αιτιότητας. Επιπλέον, κάποιες από τις συσχετίσεις που προσδιορίστηκαν είναι δύσκολο να ερμηνευτούν κι αντιτίθενται στα αποτελέσματα προηγούμενων συγχρονικών ή/ και προοπτικών μελετών. Άλλο μειονέκτημα του συγχρονικού σχεδιασμού περιλαμβάνει την αδυναμία διερεύνησης της χρονικής σχέσης μεταξύ των αποτελεσμάτων, δηλαδή ποιος παράγοντας μεταβάλλεται πρώτος στις συσχετίσεις.

Βασικό μειονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι το είδος του πληθυσμού που περιλαμβάνει, αφού περιορίζεται στο νοσοκομείο, γεγονός που γεννά την αδυναμία να περιγραφούν τα αποτελέσματα στην κοινότητα. Επιπλέον, άλλος ένας βασικός περιορισμός είναι η κατανομή των δειγμάτων ανά στάδιο της νόσου, με την πλειονότητα των εθελοντών, 40 από τους συνολικά 82, να είχαν ΧΝΝ σταδίου 5 υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αναφορικά με τη μεθοδολογία, η πραγματοποίηση της μελέτης σε περιβάλλον νοσοκομείου είχε ως συνέπεια την έλλειψη μέρους του ιατρικού ιστορικού κάποιων εθελοντών αλλά και λοιπών μετρήσεων. Προκειμένου να γίνει διαχείριση των δεδομένων που

έλλειπαν, πραγματοποιήθηκε ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μία μέτρηση του FGF-23 σε κάθε εθελοντή, γεγονός που γεννά ένα σφάλμα, καθώς σε άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία πραγματοποιούνται σειριακές μετρήσεις του παράγοντα FGF-23 ώστε να εξαληφθεί η ενδοατομική διακύμανση. Άλλος ένας προβληματισμός περιλαμβάνει την αδυναμία επανελέγχου και παρακολούθησης των ασθενών για μεγάλο χρονικό διάστημα. Άλλα μειονεκτήματα που αφορούν τη μεθοδολογία αναφέρθηκαν στο σχολιασμό των αποτελεσμάτων.

Κάποιες από τις παραμέτρους που διερευνήθηκαν στη παρούσα μελέτη δεν έχουν διερευνηθεί στο παρελθόν στο συγκεκριμένο πληθυσμό μελέτης, όπως η συσχέτιση του FGF-23 με τα αποτελέσματα της βιοηλεκτρικής εμπέδησης, της λειτουργικής ικανότητας και της σωματικής δραστηριότητας. Προκειμένου να γίνει κατανοητός ο ρόλος του FGF-23 στην παθοφυσιολογία της CKD-MBD αλλά και στις διάφορες συνέπειες αυτής, προτείνεται να πραγματοποιηθούν πολυκεντρικές μελέτες κοορτής με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, προκειμένου να διερευνηθεί ο FGF-23 στην κλινική πράξη με σκοπό την πλήρη κατανόηση του ρόλου του FGF-23 αλλά και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στόχων στην CKD-MBD.

16.9. Γενικά συμπεράσματα

Στην παρούσα συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με όλων των σταδίων ΧΝΝ παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του FGF-23 και της PTH στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5, χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Πολλές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν επιπλέον μεταξύ του FGF-23 και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάσθηκαν αλλά απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Λόγω της συγχρονικής φύσης της μελέτης, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν και δεν μπορεί να υποστηριχθεί αιτιολογική σχέση.

17. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Balmukhanova, A., et al., *FGF-23 and Phosphate in Children with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study in Kazakhstan*. Medicina (Kaunas), 2020. **57**(1).
2. Drew, D.A., et al., *Fibroblast Growth Factor 23: A Biomarker of Kidney Function Decline*. Am J Nephrol, 2018. **47**(4): p. 242-250.
3. Hruska, K.A., M. Seifert, and T. Sugatani, *Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015. **24**(4): p. 303-9.
4. Larsson, T., et al., *Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers*. Kidney Int, 2003. **64**(6): p. 2272-9.
5. Mehta, R., et al., *Serial Fibroblast Growth Factor 23 Measurements and Risk of Requirement for Kidney Replacement Therapy: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study*. Am J Kidney Dis, 2020. **75**(6): p. 908-918.
6. Quarles, L.D., *Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease*. Exp Cell Res, 2012. **318**(9): p. 1040-8.
7. Zheng, C.M., et al., *Hypoalbuminemia differently affects the serum bone turnover markers in hemodialysis patients*. Int J Med Sci, 2019. **16**(12): p. 1583-1592.
8. Araujo, L.M.Q., et al., *Association between fibroblast growth factor 23 and functional capacity among independent elderly individuals*. Einstein (Sao Paulo), 2021. **19**: p. eAO5925.
9. Gaol, D., Lydia, A, Suhardjono, S, Abhullah, M, *Correlation between Fibroblast Growth Factor-23 levels and hand grip strength among twice weekly hemodialysis patients*. Kidney Int, 2020. **5**: p. S315.
10. Fukasawa, H., et al., *Plasma levels of fibroblast growth factor-23 are associated with muscle mass in haemodialysis patients*. Nephrology (Carlton), 2014. **19**(12): p. 784-90.
11. Hill, N.R., et al., *Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0158765.
12. Levey, A.S., et al., *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int, 2005. **67**(6): p. 2089-100.
13. National Kidney, F., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
14. Deng, Y., et al., *Global, Regional, and National Burden of Diabetes-Related Chronic Kidney Disease From 1990 to 2019*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 672350.
15. Lv, J.C. and L.X. Zhang, *Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease*. Adv Exp Med Biol, 2019. **1165**: p. 3-15.
16. Evans, P.D., Taal, M. W., *Epidemiology and causes of chronic kidney disease*. MEDICINE, 2011. **39**(7): p. 402-406.
17. Menon, V., A. Gul, and M.J. Sarnak, *Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease*. Kidney Int, 2005. **68**(4): p. 1413-8.
18. Mesquita, J., A. Varela, and J.L. Medina, *Dyslipidemia in renal disease: causes, consequences and treatment*. Endocrinol Nutr, 2010. **57**(9): p. 440-8.
19. Bello, A.K., et al., *Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action*. Kidney Int Suppl (2011), 2017. **7**(2): p. 122-129.
20. Van der Walt, I., et al., *Important complications of chronic kidney disease*. S Afr Med J, 2015. **105**(4): p. 2682.
21. Chillon, J.M., Z.A. Massy, and B. Stengel, *Neurological complications in chronic kidney disease patients*. Nephrol Dial Transplant, 2016. **31**(10): p. 1606-14.

22. Santacoloma Osorio, M., Giraldo G. C., *Gastrointestinal manifestations of chronic kidney disease*. Rev. Colomb. Nefrol, 2017. **4**(1): p. 3-12.
23. Waziri, B., R. Duarte, and S. Naicker, *Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives*. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2019. **12**: p. 263-276.
24. Damasiewicz, M.J. and T.L. Nickolas, *Rethinking Bone Disease in Kidney Disease*. JBMR Plus, 2018. **2**(6): p. 309-322.
25. Bover, J., et al., *Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations*. Nefrologia (Engl Ed), 2018. **38**(5): p. 476-490.
26. Cronin, T., et al., *Chronic kidney disease-mineral bone disorder*. Br J Hosp Med (Lond), 2019. **80**(12): p. C180-C183.
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, C.K.D.M.B.D.U.W.G., *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. Kidney Int Suppl (2011), 2017. **7**(1): p. 1-59.
28. WHO, *WHO Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level*, W.H. Organization, Editor. 5-7 May 2005: Brussels, Belgium.
29. Pocock, N., *Use of dual energy X-ray absorptiometry, the trabecular bone score and quantitative computed tomography in the evaluation of chronic kidney disease-mineral and bone disorders*. Nephrology (Carlton), 2017. **22 Suppl 2**: p. 19-21.
30. Hsu, C.Y., L.R. Chen, and K.H. Chen, *Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(18).
31. Pimentel, A., et al., *The Use of Imaging Techniques in Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)-A Systematic Review*. Diagnostics (Basel), 2021. **11**(5).
32. Graciolli, F.G., et al., *The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease*. Kidney Int, 2017. **91**(6): p. 1436-1446.
33. Elias, R.M., et al., *CKD-MBD: from the Pathogenesis to the Identification and Development of Potential Novel Therapeutic Targets*. Curr Osteoporos Rep, 2018. **16**(6): p. 693-702.
34. Mace, M.L., K. Olgaard, and E. Lewin, *New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(22).
35. Cannata-Andia, J.B., et al., *Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management*. Calcif Tissue Int, 2021. **108**(4): p. 410-422.
36. Waziri, B., et al., *Associations of plasma fibroblast growth factor 23 and other markers of chronic kidney disease-Mineral and bone disorder with all-cause mortality in South African patients on maintenance dialysis: A 3-year prospective cohort study*. PLoS One, 2019. **14**(5): p. e0216656.
37. Fish, R.S., Cunningham, J., *Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*, in *Practical Nephrology*. 2014: London. p. 581-597.
38. Duque, E.J., R.M. Elias, and R.M.A. Moyses, *Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin*. Toxins (Basel), 2020. **12**(3).
39. Kurpas, A., et al., *FGF23: A Review of Its Role in Mineral Metabolism and Renal and Cardiovascular Disease*. Dis Markers, 2021. **2021**: p. 8821292.
40. Agarwal, R., et al., *A prospective study of multiple protein biomarkers to predict progression in diabetic chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2014. **29**(12): p. 2293-302.
41. Manou, E., et al., *Fibroblast Growth Factor 23 and alpha-Klotho Protein Are Associated with Adverse Clinical Outcomes in Non-Dialysis CKD Patients*. Kidney Blood Press Res, 2020. **45**(6): p. 900-915.

42. Isakova, T., et al., *Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study*. Am J Kidney Dis, 2020. **75**(2): p. 235-244.
43. Choi, H.M., et al., *Changes in FGF-23, Neutrophil/Platelet Activation Markers, and Angiogenin in Advanced Chronic Kidney Disease and Their Effect on Arterial Stiffness*. Kidney Blood Press Res, 2019. **44**(5): p. 1166-1178.
44. Figurek, A., G. Spasovski, and S. Popovic-Pejicic, *FGF23 Level and Intima-Media Thickness Are Elevated From Early Stages of Chronic Kidney Disease*. Ther Apher Dial, 2018. **22**(1): p. 40-48.
45. Pavik, I., et al., *Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study*. Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(2): p. 352-9.
46. Gutierrez, O.M., *Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(9): p. 1710-6.
47. Khodeir, S.A., H.I. Okda, and H.M. Abdalal, *Clinical significance of fibroblast growth factor-23 and soluble alpha klotho in different stages of chronic kidney disease*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2019. **30**(1): p. 108-118.
48. Kaya, B., et al., *Serum fibroblast growth factor 23 levels do not correlate with carotid intima-media thickness in patients with chronic kidney disease*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2019. **30**(5): p. 1010-1021.
49. Lima, F., et al., *Serum bone markers in ROD patients across the spectrum of decreases in GFR: Activin A increases before all other markers*. Clin Nephrol, 2019. **91**(4): p. 222-230.
50. Lima, G.A., et al., *Bone Density Is Directly Associated With Glomerular Filtration and Metabolic Acidosis but Do Not Predict Fragility Fractures in Men With Moderate Chronic Kidney Disease*. J Clin Densitom, 2016. **19**(2): p. 146-53.
51. Manghat, P., et al., *Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease*. Osteoporos Int, 2010. **21**(11): p. 1853-61.
52. El-Saeed, A.M. and G.F. El-Mohasseb, *Circulating Fibroblast Growth Factors 21 and 23 as Biomarkers of Progression in Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes with Normoalbuminuria*. Egypt J Immunol, 2017. **24**(2): p. 93-99.
53. Albanese, L., et al., *Diagnostic utility of FGF-23 in mineral bone disorder during chronic kidney disease*. J Circ Biomark, 2022. **11**: p. 1-4.
54. Souberbielle, J.C., et al., *Evaluation of a New Fully Automated Assay for Plasma Intact FGF23*. Calcif Tissue Int, 2017. **101**(5): p. 510-518.
55. Sinha, M.D., et al., *Investigating FGF-23 concentrations and its relationship with declining renal function in paediatric patients with pre-dialysis CKD Stages 3-5*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(12): p. 4361-8.
56. Liu, D., et al., *Deviations from the expected relationship between serum FGF23 and other markers in children with CKD: a cross-sectional study*. BMC Nephrol, 2017. **18**(1): p. 204.
57. van Husen, M., et al., *Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease*. Kidney Int, 2010. **78**(2): p. 200-6.
58. Magnusson, P., S. Hansson, and D. Swolin-Eide, *A prospective study of fibroblast growth factor-23 in children with chronic kidney disease*. Scand J Clin Lab Invest, 2010. **70**(1): p. 15-20.
59. Yasin, A., et al., *Fibroblast growth factor-23 and calcium phosphate product in young chronic kidney disease patients: a cross-sectional study*. BMC Nephrol, 2013. **14**: p. 39.

60. Nam, K.H., et al., *Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Levels are Associated with an Increased Risk of Anemia Development in Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 7294.
61. Tsai, M.H., et al., *High Fibroblast Growth Factor 23 Levels Associated With Low Hemoglobin Levels in Patients With Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(11): p. e3049.
62. Eser, B., et al., *Fibroblast growth factor is associated to left ventricular mass index, anemia and low values of transferrin saturation*. Nefrologia, 2015. **35**(5): p. 465-72.
63. Bielesz, B., et al., *The Role of Iron and Erythropoietin in the Association of Fibroblast Growth Factor 23 with Anemia in Chronic Kidney Disease in Humans*. J Clin Med, 2020. **9**(8).
64. Akalin, N., et al., *Prognostic importance of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients*. Int J Nephrol, 2014. **2014**: p. 602034.
65. Honda, H., et al., *High fibroblast growth factor 23 levels are associated with decreased ferritin levels and increased intravenous iron doses in hemodialysis patients*. PLoS One, 2017. **12**(5): p. e0176984.
66. Mehta, R., et al., *Fibroblast Growth Factor 23 and Anemia in the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(11): p. 1795-1803.
67. Eisenga, M.F., et al., *C-Terminal Fibroblast Growth Factor 23, Iron Deficiency, and Mortality in Renal Transplant Recipients*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(12): p. 3639-3646.
68. Lukaszyk, E., et al., *Fibroblast growth factor 23, iron and inflammation - are they related in early stages of chronic kidney disease?* Arch Med Sci, 2017. **13**(4): p. 845-850.
69. Zhang, R., et al., *Crosstalk of fibroblast growth factor 23 and anemia-related factors during the development and progression of CKD (Review)*. Exp Ther Med, 2021. **22**(4): p. 1159.
70. David, V., C. Francis, and J.L. Babitt, *Ironing out the cross talk between FGF23 and inflammation*. Am J Physiol Renal Physiol, 2017. **312**(1): p. F1-F8.
71. Yaghoubi, F., et al., *A study on the association of serum fibroblast growth factor-23 with various indices of chronic kidney disease patients not yet on dialysis*. J Renal Inj Prev, 2016. **5**(2): p. 104-7.
72. Asicioglu, E., et al., *Fibroblast growth factor-23 levels are associated with uric acid but not carotid intima media thickness in renal transplant recipients*. Transplant Proc, 2014. **46**(1): p. 180-3.
73. Sakoh, T., et al., *Associations of fibroblast growth factor 23 with urate metabolism in patients with chronic kidney disease*. Metabolism, 2016. **65**(10): p. 1498-507.
74. Afsar, B., et al., *The role of uric acid in mineral bone disorders in chronic kidney disease*. J Nephrol, 2019. **32**(5): p. 709-717.
75. Mirza, M.A., et al., *Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community*. Atherosclerosis, 2009. **205**(2): p. 385-90.
76. Fragoso, A., et al., *Magnesium and FGF-23 are independent predictors of pulse pressure in pre-dialysis diabetic chronic kidney disease patients*. Clin Kidney J, 2014. **7**(2): p. 161-6.
77. Silva, A.P., et al., *Altered serum levels of FGF-23 and magnesium are independent risk factors for an increased albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetics with chronic kidney disease*. J Diabetes Complications, 2016. **30**(2): p. 275-80.
78. Iguchi, A., et al., *Serum magnesium concentration is inversely associated with fibroblast growth factor 23 in haemodialysis patients*. Nephrology (Carlton), 2014. **19**(11): p. 667-71.
79. Takashi, Y., et al., *Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients*. J Bone Miner Metab, 2020. **38**(1): p. 70-77.

80. Craver, L., et al., *Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(4): p. 1171-6.
81. Jean, G., et al., *High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(9): p. 2792-6.
82. Sany, D., et al., *The value of serum FGF-23 as a cardiovascular marker in HD patients*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014. **25**(1): p. 44-52.
83. Gutierrez, O.M., et al., *Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis*. N Engl J Med, 2008. **359**(6): p. 584-92.
84. Czaya, B. and C. Faul, *The Role of Fibroblast Growth Factor 23 in Inflammation and Anemia*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(17).
85. Nasrallah, M.M., et al., *The Association between Fibroblast Growth Factor-23 and Vascular Calcification Is Mitigated by Inflammation Markers*. Nephron Extra, 2013. **3**(1): p. 106-112.
86. Munoz Mendoza, J., et al., *Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(7): p. 1155-62.
87. Braithwaite, V., et al., *FGF23 is correlated with iron status but not with inflammation and decreases after iron supplementation: a supplementation study*. Int J Pediatr Endocrinol, 2012. **2012**(1): p. 27.
88. Ashikaga, E., et al., *Impact of fibroblast growth factor 23 on lipids and atherosclerosis in hemodialysis patients*. Ther Apher Dial, 2010. **14**(3): p. 315-22.
89. Sumida, K., et al., *Prognostic significance of pre-end-stage renal disease serum alkaline phosphatase for post-end-stage renal disease mortality in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to dialysis*. Nephrol Dial Transplant, 2018. **33**(2): p. 264-273.
90. Beige, J., et al., *Association of serum alkaline phosphatase with mortality in non-selected European patients with CKD5D: an observational, three-centre survival analysis*. BMJ Open, 2014. **4**(2): p. e004275.
91. Beddhu, S., et al., *Serum alkaline phosphatase and mortality in African Americans with chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(11): p. 1805-10.
92. Vikrant, S. and A. Parashar, *Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in patients with chronic kidney disease: A study from a tertiary care hospital in India*. Indian J Endocrinol Metab, 2016. **20**(4): p. 460-7.
93. Caravaca-Fontan, F., et al., *High levels of both serum gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase are independent predictors of mortality in patients with stage 4-5 chronic kidney disease*. Nefrologia, 2017. **37**(3): p. 267-275.
94. Zhang, L., et al., *Mineral and bone disorder biomarkers and inflammation indexes in patients with end stage renal disease*. Ann Palliat Med, 2020. **9**(6): p. 3938-3946.
95. Ray, L., et al., *A comparative study of serum aminotransferases in chronic kidney disease with and without end-stage renal disease: Need for new reference ranges*. Int J Appl Basic Med Res, 2015. **5**(1): p. 31-5.
96. Fidan, N., et al., *Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in predialysis patients with chronic kidney disease*. J Investig Med, 2016. **64**(4): p. 861-6.
97. Ray, S., et al., *Profile of chronic kidney disease related-mineral bone disorders in newly diagnosed advanced predialysis diabetic kidney disease patients: A hospital based cross-sectional study*. Diabetes Metab Syndr, 2017. **11 Suppl 2**: p. S931-S937.
98. Ghosh, B., et al., *The high prevalence of chronic kidney disease-mineral bone disorders: A hospital-based cross-sectional study*. Indian J Nephrol, 2012. **22**(4): p. 285-91.
99. Capusa, C., et al., *The Prevalence of Biochemical Abnormalities of Chronic Kidney Disease. Mineral and Bone Disorders in Untreated Non-Dialysis Patients - a Multicenter Study*. Acta Endocrinol (Buchar), 2016. **12**(3): p. 282-290.

100. Sawires, H.K., et al., *Serum klotho: relation to fibroblast growth factor-23 and other regulators of phosphate metabolism in children with chronic kidney disease*. Nephron, 2015. **129**(4): p. 293-9.
101. Erben, R.G., *Pleiotropic Actions of FGF23*. Toxicol Pathol, 2017. **45**(7): p. 904-910.
102. Smith, K., et al., *Fibroblast growth factor 23, high-sensitivity cardiac troponin, and left ventricular hypertrophy in CKD*. Am J Kidney Dis, 2013. **61**(1): p. 67-73.
103. Ford, M.L., et al., *FGF-23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease-mineral bone disorder and the heart*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(2): p. 727-33.
104. Holden, R.M., et al., *FGF-23 is associated with cardiac troponin T and mortality in hemodialysis patients*. Hemodial Int, 2012. **16**(1): p. 53-8.
105. Negishi, K., et al., *Association between fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients. Comparison with B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T*. Circ J, 2010. **74**(12): p. 2734-40.
106. Grabner, A., et al., *FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 1993.
107. Wang, S., et al., *Elevated cardiac markers in chronic kidney disease as a consequence of hyperphosphatemia-induced cardiac myocyte injury*. Med Sci Monit, 2014. **20**: p. 2043-53.
108. Afsar, B., et al., *Thyroid function and cardiovascular events in chronic kidney disease patients*. J Nephrol, 2017. **30**(2): p. 235-242.
109. Komaba, H. and M. Fukagawa, *FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease*. Kidney Int, 2010. **77**(4): p. 292-8.
110. Westerberg, P.A., et al., *Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(11): p. 3202-7.
111. Ibrahim, S. and L. Rashed, *Serum fibroblast growth factor-23 levels in chronic haemodialysis patients*. Int Urol Nephrol, 2009. **41**(1): p. 163-9.
112. Jongbloed, F., et al., *Clinical significance of FGF-23 measurement in dialysis patients*. Clin Nephrol, 2011. **76**(3): p. 201-9.
113. Leal, V.O. and D. Mafra, *Handgrip strength evaluation in CKD: do we have enough evidence?* J Bras Nefrol, 2020. **42**(4): p. 388-390.
114. Bansal, N., et al., *Bioelectrical Impedance Analysis Measures and Clinical Outcomes in CKD*. Am J Kidney Dis, 2018. **72**(5): p. 662-672.
115. Marchelek-Mysliwiec, M., et al., *Association Between Plasma Concentration of Klotho Protein, Osteocalcin, Leptin, Adiponectin, and Bone Mineral Density in Patients with Chronic Kidney Disease*. Horm Metab Res, 2018. **50**(11): p. 816-821.
116. Bouksila, M., et al., *Correlation of Fgf23 and Balp with Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients*. J Med Biochem, 2019. **38**(4): p. 418-426.
117. Isakova, T., et al., *Associations of FGF23 With Change in Bone Mineral Density and Fracture Risk in Older Individuals*. J Bone Miner Res, 2016. **31**(4): p. 742-8.
118. Kuzmova, Z., et al., *Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho Are Associated With Trabecular Bone Score but Not Bone Mineral Density in the Early Stages of Chronic Kidney Disease: Results of the Cross-Sectional Study*. Physiol Res, 2021. **70**(Suppl 1): p. S43-S51.
119. Zheng, S., et al., *Correlation of serum levels of fibroblast growth factor 23 and Klotho protein levels with bone mineral density in maintenance hemodialysis patients*. Eur J Med Res, 2018. **23**(1): p. 18.
120. Desjardins, L., et al., *FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages*. Osteoporos Int, 2012. **23**(7): p. 2017-25.

121. Yilmaz, V.T., et al., *FGF-23, alpha-Klotho Gene Polymorphism and Their Relationship with the Markers of Bone Metabolism in Chronic Peritoneal Dialysis Patients*. Eurasian J Med, 2015. **47**(2): p. 115-25.

18. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Απεικόνιση ερωτηματολογίου IPAQ που χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια της αξιολόγησης της σωματικής δραστηριότητας.

Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας

Κωδικός

Παρακαλούμε σκεφτείτε τις τελευταίες 7 μέρες (εβδομάδα). Θα θέλαμε να μας δώσετε κάποιες πληροφορίες για την φυσική σας δραστηριότητα.

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____
- Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες;
Όχι ☐ → προχωρήστε στην ενότητα 2
Ναι ☐ Πόσες μέρες; _____ (1)
 - Πόσες ώρες τη μέρα κατά μέσο όρο; _____ ώρες/ ημέρα εργασίας (2)
 - Εκ των οποίων πόσο χρόνο κατά μέσο όρο καταναλώσατε:

	Ώρες/ ημέρα εργασίας	
καθιστή/ος		(3)
όρθια/ος		(4)
σε κίνηση		(5)
μεταφέροντας βάρος		(6)
Συνολικός χρόνος εργασίας		
 - Πόσος χρόνος χρειάστηκε για τη μετακίνηση σας από και προς τη δουλειά σας αυτές τις μέρες; _____ λεπτά/ ημέρα (7)
 - Εκ του οποίου χρόνου πόση ώρα α) περπατήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά (8)
β) οδηγήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά (9)

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες (κατά μέσο όρο) την ημέρα:
 - κοιμηθήκατε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου); _____ ώρες/ ημέρα (10)
 - είδατε τηλεόραση-βίντεο; _____ ώρες/ ημέρα (11)
- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες συνολικά καταναλώσατε:
 - για ελαφριές δουλειές σπιτιού (π.χ. μαγείρεμα, πλύσιμο πιάτων κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (12)
 - για βαριές δουλειές σπιτιού (π.χ. πλύσιμο στο χέρι, σφουγγάρισμα κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (13)
 - για διάβασμα και στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας); _____ ώρες/ εβδομάδα (14)

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

- Τις τελευταίες 7 μέρες πόσες ώρες συνολικά:

	Ώρες/ εβδομάδα	
χορέψατε σε club ή/και bar;		(15)
ήσασταν καθιστός/η ή στεκόσασταν όρθιος/α με φίλους σε καφετέρια - μπαρ - ταβέρνα - εστιατόριο- θέατρο-σινεμά;		(16)
περπατήσατε για ψυχαγωγία (βόλτα στα μαγαζιά, στο πάρκο κλπ) και για μετακίνηση (εκτός μετακίνησης προς και από τη δουλειά);		(17)
- Τις τελευταίες 7 μέρες γυμναστήκατε;
Ναι ☐ Όχι ☐
- Αν ναι π ακριβώς κάνετε και πόσες ώρες συνολικά τις τελευταίες 7 μέρες:

	Ώρες/ εβδομάδα	
		(18)
		(19)
		(20)
- Με τι μέσο μετακινήκατε κυρίως την τελευταία εβδομάδα (σημειώστε μόνο ένα):
Μοτοσικλέτα ☐ ΛΧ. ☐ Περπατώντας ☐ Ποδήλατο ☐
Μέσα Μαζικής Μεταφοράς (πχ. λεωφορείο, μετρό κλπ) ☐ Ταξί ☐

Kollia M, Kavouras SA, Gioxari A, Maraki M, Sidosis LS: Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults. Proceedings of the 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics. Abstract Book, pp. 130 – 131; 2006.