

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
**Υγρών, Ηλεκτρολυτών
& Οξεοβασικής Ισορροπίας**
5^ο Σεμινάριο:
Μεταβολισμός ασβεστίου και φωσφόρου

23 & 24
Σεπτεμβρίου 2011

Συνεδριακός χώρος
«Μουσικείο Παρθεναγωγείο»
Βλάστη Κοζάνης

Οργάνωση:

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού
Γενικού Νοσοκομείου
Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»

Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου
Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Υπό την αιγίδα των:



Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης



Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

BIBΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ



Oral suspension
1g / 5ml

500mg iv

500mg tabs

250mg caps

REV 1/12

CellCept[®]
mycophenolate mofetil

ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας
23 & 24 Σεπτεμβρίου 2011
Αίθουσα Εκδηλώσεων Κοινοτικού Καταστήματος
Βλάστης Κοζάνης

5^ο Σεμινάριο: Μεταβολισμός ασβεστίου και φωσφόρου

Οργάνωση:

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γ.Ν. Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»
Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν. Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Υπό την αιγίδα των:

Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης



Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας



Επιμέλεια έκδοσης: Κ. Μαυροματίδης

Χρ. Κασίνας



Copyright

Κ. Μαυροματίδης, Χρ. Κατσίνας

Ηλεκτρονική σελιδοποίηση - Εκτύπωση AltaVista, 2310 283949

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή στο σύνολο ή κατά τμήμα του παρόντος έργου, με οποιοδήποτε μέσο ή τρόπο, σύμφωνα με το Ν. 2387/1920, τα Ν.Δ. 3565/56, το Ν. 100/75 και τους λοιπούς κανόνες διεθνούς δικαίου, χωρίς την άδεια των συγγραφέων

Περιεχόμενα

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Χαιρετισμός Οργανωτικής Επιτροπής	9
Οργάνωση Σεμιναρίου	10
Ομιλητές / Προεδρεία	11
Στρογγυλό τραπέζι I: Φυσιολογία ασβεστίου	
Προεδρείο: Κωνσταντίνος Σόμπολος, Νικόλαος Ζουμπαρίδης	
Φυσιολογία ισοζυγίου του ασβεστίου (πρόσληψη, απορρόφηση, απέκκριση, κατανομή) Μάκρω Σονικιάν	16
Ορμονική ρύθμιση της ομοιοστασίας του ασβεστίου Αλεξάνδρος Γεράκης	41
Κυτταρική λειτουργία και ασβέστιο Κωνσταντίνος Αδαμίδης	59
Σχόλια-Παραδείγματα: Ηλίας Θώδης, Δημήτριος Γουμένος	
Στρογγυλό τραπέζι II: Υπερασβεσταιμία	
Προεδρείο: Βασίλειος Βαργεμέζης, Χρήστος Συργκάνης	
Ορισμός - Αιτιολογία υπερασβεσταιμίας Παντελεήμων Βακιάνης	86
Διάγνωση, διαφορική διάγνωση, κλινική εικόνα και αντιμετώπιση της υπερασβεσταιμίας Σπυρίδων Μιχαήλ	100

Περιεχόμενα

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και υπερασβεστιαμία Γλυκερία Τσούκα, Γεώργιος Τσαγγάλης	143
Φάρμακα και υπερασβεστιαμία Ευαγγελία Ντουνούση	164
<u>Σχόλια - Παραδείγματα:</u> Κωνσταντίνος Χ. Σιαμόπουλος	
Στρογγυλό τραπέζι III: Υπασβεστιαμία <u>Προεδρείο:</u> Δημήτριος Τσακίρης, Χρήστος Κατσίνας	
Ορισμός - Αιτιολογία υπασβεστιαμίας Ελένη Φράγκου	184
Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Κλινική εικόνα - Θεραπεία υπασβεστιαμίας Παντελεήμων Σαραφίδης, Παναγιώτης Γεωργιανός	210
Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός - Νεφρική οστεοδυστροφία Ευστάθιος Μητσόπουλος	240
Καλσιφύλαξη Θεόδωρος Ελευθεριάδης	254
Αγγειακές επασβεστώσεις Νικόλαος Ασκεπίδης	272
<u>Σχόλια - Παραδείγματα:</u> Θεοφάνης Αποστόλου	

Στρογγυλό τραπέζι IV: Μεταβολισμός φωσφόρου - Ασβεστίου

Προεδρείο: Δημήτριος Γούμενος, Σοφία Σπαΐα

Φυσιολογία του ισοζυγίου του φωσφόρου (εξωγενής πρόσληψη, απορρόφηση, απέκκριση, κατανομή)

Ευάγγελος Β. Γιαννάτος 300

Ορμονική ρύθμιση της ομοιοστασίας του φωσφόρου

Δομνίκη Οικονομίδου 320

Υποφωσφαταιμία

Κωνσταντίνος Κατωπόδης 341

Υπερφωσφαταιμία

Γεώργιος Χ. Κουτρούμπας 375

Φάρμακα και υπασβεστιαιμία ή υποφωσφαταιμία

Γιώργιος Λιάμης 410

Σχόλια - Παραδείγματα: Γεώργιος Μπαλτόπουλος

Στρογγυλό τραπέζι V: Ασβέστιο και φώσφορος

σε ειδικές καταστάσεις

Προεδρείο: Νικόλαος Νικολακάκης, Ιωάννης Παπαδάκης

Μεταβολισμός ασβεστίου και φωσφόρου στη χρόνια νεφρική νόσο
(πριν το τελικό στάδιο)

Ελένη Μάνου 436

Αιμοκάθαρση και φώσφορος (δίαιτα, δεσμευτικά, κάθαρση)

Ιωάννης Γριβέας 459

Αδυναμική οστική νόσος Πλουμής Πασαδάκης, Τάτια Πασαδάκη	494
Διαταραχές ασβεστίου και φωσφόρου στη ΜΕΘ Αλεξάνδρα Γαβαλά	521
Η υποφωσφαταταιμία ως δείκτης σοβαρών παθολογικών καταστάσεων (σήψη, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, επανασίτιση, αλκοολισμός) Χρήστος Μπαντής	550
<u>Σχόλια - Παραδείγματα:</u> Γεώργιος Φιλντίσης	
Στρογγυλό τραπέζι VI: Ασβέστιο - Βιταμίνη D₃ <u>Προεδρείο:</u> Πολυχρόνης Αληβάνης, Δημήτριος Σταματιάδης	
Ασβέστιο και υπέρταση Νικόλαος Παπαγαλάνης	
Νεφρολιθίαση και ασβέστιο (παθογένεια - αντιμετώπιση) Ευάγγελος Σαρρής	566
Πλειοτροπικές δράσεις της βιταμίνης D ₃ (νεφροί, καρδιά) Κωνσταντίνος Μαυροματίδης	600
Η χρήση των ασβεστομιμητικών των διφωσφονικών και της καλσιπονίνης Στυλιανός Παναγούτσος, Βασίλειος Δεβετζής	660

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε στο **5^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας**, που θα διεξαχθεί στις **23 & 24 Σεπτεμβρίου 2011**. Ως τόπος διεξαγωγής του Σεμιναρίου επιλέχτηκε για δεύτερη φορά το γραφικό και ιστορικό χωριό **Βλάστη Κοζάνης**, σε μικρή απόσταση από την Πτολεμαΐδα.

Το Σεμινάριο που φέτος έχει ως θέμα **«Μεταβολισμός ασβεστίου και φωσφόρου»** αποτελεί συνέχεια των εκπαιδευτικών προσπαθειών της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας και του Νεφρολογικού Τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής ενώ είναι υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης και της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας.

Φιλοδοξία μας είναι μέσα από έξι θεματικά στρογγυλά τραπέζια να αναλύσουμε σε βάθος θέματα σημαντικά αλλά και αμφιλεγόμενα και να συνδυάσουμε την παρουσίαση των σύγχρονων ερευνητικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών εξελίξεων με την κλινική εφαρμογή τους. Επίσης στο πλαίσιο του Σεμιναρίου θα λάβει χώρα το κλινικό φροντιστήριο με θέμα «Μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας», που απευθύνεται σε ειδικευόμενους γιατρούς και θα διεξαχθεί την Παρασκευή, 23 Σεπτεμβρίου 2011 και ώρα 10:00 - 14:00.

Σας ευχόμαστε εποικοδομητική συμμετοχή στην επιστημονική μας εκδήλωση και καλή διαμονή στην όμορφη Βλάστη!

Με εκτίμηση
Εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής

Χρήστος Κατσίνας
Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
Γ.Ν. Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»

Κωνσταντίνος Μαυροματίδης
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γ.Ν. Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Οργάνωση:

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Υπό την αιγίδα των:

Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης



Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας



Οργανωτική επιτροπή:

Πρόεδροι: Χρ. Κασίνας
Κ. Μαυροματίδης

Μέλη: Ε. Καλογιαννίδου
Ν. Σωτηρακόπουλος
Γ. Τουλκερίδης
Α. Τσιρνάρη
Τ. Τσίσιος
Ν. Φίστας
Α. Φούντογλου

Ομιλητές / Προεδρεία / Σχολιαστές

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Αδαμίδης Κ.	Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Κέντρο - Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Αττικής «Ιανός-Λαϊκή Μέριμνα»
Αληβάνης Π.	Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Ρόδου
Αποστόλου Θ.	Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»
Ασκεπίδης Ν.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Νεφρολογικής Κλινικής 2 ^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ Θεσσαλονίκης «Παναγία»
Βακιάνης Π.	Νεφρολόγος, Υπεύθυνος Μονάδας Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Θεσσαλονίκης «Θεραπευτική»
Βαργεμέζης Β.	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Γαβαλά Α.	Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Πανεπιστημιακή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Οι Άγιοι Αναργυροι»
Γεράκης Α.	Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα Διαγνωστικού και Θεραπευτικού Κέντρου Αθηνών, «Υγεία»
Γιαννάτος Ε.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Αργοστολίου
Γούμενος Δ.	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών
Γριβέας Ι.	Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Ομιλητές / Προεδρεία / Σχολιαστές

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Ελευθεριάδης Θ.	Εκλεγμένος Λέκτορας Νεφρολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Ζουμπαρίδης Ν.	Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας
Θώδης Η.	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Κατσίνας Χ.	Νεφρολόγος, Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»
Κατωπόδης Κ.	Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Άρτας
Κουτρούμπας Γ.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειο»
Λιάμης Γ.	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μάνου Ε.	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»
Μαυροματίδης Κ.	Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»
Μητσόπουλος Ε.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»
Μιχαήλ Σ.	Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»

Ομιλητές / Προεδρεία / Σχολιαστές

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

- Μπαλτόπουλος Γ.** Καθηγητής Εντατικής Νοσηλείας & Πνευμονολογίας Τμήματος Νοσηλευτικής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Μπαντής Χ.** Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, «Γ. Παπανικολάου»
- Νικολακάκης Ν.** Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου
- Ντουνούση Ε.** Λέκτορας Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- Οικονομίδου Δ.** Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»
- Παναγούτσος Σ.** Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
- Παπαγαλάνης Ν.** Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ
- Παπαδάκης Ι.** Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο»
- Πασαδάκης Π.** Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
- Σαραφίδης Π.** Ειδικός Νεφρολόγος, Department of Renal Medicine, King's College Hospital, London, UK
- Σαρρής Ε.** Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Δυτικής Αττικής «Η Αγία Βαρβάρα»

Ομιλητές / Προεδρεία / Σχολιαστές

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

- Σιαμόπουλος Κ.Χ.** Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- Σόμπολος Κ.** Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»
- Σονικιάν Μ.** Νεφρολόγος, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Μελισσίων «Αμαλία Φλέμινγκ»
- Σπαΐα Σ.** Νεφρολόγος, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος 2^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ Θεσσαλονίκης “Παναγία”
- Σταματιάδης Δ.** Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Σερρών
- Συργκάνης Χ.** Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειο»
- Τσακίρης Δ.** Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»
- Τσούκα Γ.** Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»
- Φιλντίσης Γ.** Επίκουρος Καθηγητής Εντατικολογίας & Υπερβαρικής Ιατρικής Τμήματος Νοσηλευτικής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Φράγκου Ε.** Νεφρολόγος, Εργαστήριο Ιστολογίας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Συνεργάτης Νεφρολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Στρογγυλό τραπέζι I: **Φυσιολογία ασβεστίου**
Προεδρείο: **Κωνσταντίνος Σόμπολος,**
Νικόλαος Ζουμπαρίδης

Φυσιολογία ισοζυγίου του ασβεστίου
(πρόσληψη, απορρόφηση, απέκκριση, κατανομή)
Μάκρω Σονικιάν

Ορμονική ρύθμιση της ομοιοστασίας του ασβεστίου
Αλεξάνδρος Γεράκης

Κυτταρική λειτουργία και ασβέστιο
Κωνσταντίνος Αδαμίδης

Σχόλια-Παραδείγματα: **Ηλίας Θώδης, Δημήτριος Γουμένος**

Φυσιολογία ισοζυγίου του ασβεστίου (πρόσληψη, απορρόφηση, απέκκριση, κατανομή)

Μάκρω Σονικιάν

Νεφρολόγος, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Μελισσίων «Αμαλία Φλέμινγκ»

Κύρια σημεία

- Το ασβέστιο (Ca) είναι σημαντικό στοιχείο για τη ζωή και για την εξασφάλιση καλής υγείας. Η ομοιόστασή του στον οργανισμό αποτελεί συνάρτηση της διαιτητικής πρόσληψης, της εντερικής απορρόφησης, της σκελετικής εναπόθεσης και απορρόφησης και της απέκκρισης στα ούρα

- Το Ca προσλαμβάνεται από τις τροφές και από συμπληρώματα Ca. Περιέχεται κυρίως στο γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα και λιγότερο σε φυτικές τροφές, κυρίως στα φυσικά (μη καλλιεργημένα) λαχανικά

- Οι ανάγκες των ενηλίκων σε Ca ανέρχονται κατά μέσο όρο σε 1000 mg/24ωρο, ενώ είναι μεγαλύτερες στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και στους άνδρες μετά την ηλικία των 70 ετών, στις περιόδους αύξησης του σώματος, κύησης και γαλουχίας

- Το Ca απορροφάται κατά μήκος του λεπτού εντέρου, ιδιαίτερα στο 12δάκτυλο και στο εγγύς τμήμα της νήσιδας. Όταν η ποσότητα του Ca στο έντερο είναι μεγαλύτερη από εκείνη της κυκλοφορίας, απορροφάται παθητικά με διάχυση εξαιτίας ηλεκτροχημικής διαφοράς. Ενεργητική μεταφορά επιτελείται αντίθετα προς την ηλεκτροχημική διαφορά με δράση πρώτιστα της βιταμίνης D_3 και δευτερευόντως της PTH, η οποία διεγείρει την 1 α -υδροξυλίωση της 25(OH) D_3 και άρα την παραγωγή ενεργού βιταμίνης D_3 (καλσιτριόλης)

- Η ενεργητική μεταφορά είναι υπεύθυνη για την απορρόφηση του 70-80% του Ca της φυσιολογικής διαίτας

- Η εντερική απορρόφηση του Ca αυξάνεται με τροφές εμπλουτισμένες με βιταμίνη D₃, ενώ ελαττώνεται επί υπερασβεστιαϊμίας, επί δίαιτας πλούσιας σε οξαλικά και κιτρικά, λίπη, φυτικές ίνες, τσάι, φωσφόρο και μαγνήσιο, επί θεραπείας με κορτικοειδή και αντιεπιληπτικά φάρμακα, καθώς και επί διάρροιας και μεγάλης χρήσης υπακτικών

- Η οστική απορρόφηση, όπου γίνεται κινητοποίηση του Ca από το σκελετό με συνδυασμένη δράση της PTH και της βιταμίνης D₃, διεγείρεται κυρίως επί υπεραθυροειδισμού και μεταβολικής οξέωσης

- Στο σπείραμα διηθείται μόνο το 60% του Ca του πλάσματος. Από το διηθούμενο Ca, 80-85% επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο του φλοιού και στην αγκύλη του Henle στο μυελό παθητικά μαζί με Na⁺. Στον άπω νεφρώνα, η επαναρρόφηση του Ca είναι ενεργητική, υπό την επίδραση πρώτιστα της PTH και δευτερευόντως της βιταμίνης D₃ και διαχωρίζεται από την επαναρρόφηση του Na⁺

- Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν την επαναρρόφηση Na⁺ και Ca στο επίπεδο της αγκύλης και οδηγούν σε αυξημένη απέκκριση Na⁺ και Ca στα ούρα, γι' αυτό χρησιμοποιούνται επί υπερασβεστιαϊμίας. Αντίθετα, οι θειαζίδες και η αμιλοριδίνη στον άπω νεφρώνα αναστέλλουν την επαναρρόφηση μόνο του Na⁺, ενώ αυξάνουν την επαναρρόφηση του Ca και μειώνουν την απέκκριση Ca στα ούρα, γι' αυτό χρησιμοποιούνται επί υπερασβεστιουρίας σε νεφρολιθίαση

- Η επαναρρόφηση Ca στα νεφρικά σωληνάρια αυξάνει επί υπερφωσφαταιμίας, υπασβεστιαϊμίας, υπεραθυροειδισμού, μεταβολικής αλκάλωσης, μείωσης του GFR. Ελαττώνεται επί υποφωσφαταιμίας, υπερασβεστιαϊμίας, μεταβολικής οξέωσης, αυξημένης οστικής απορρόφησης

- Το 99% του Ca του οργανισμού περιέχεται στα οστά, το 0,5% στα δόντια και το υπόλοιπο 0,5% στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο

- Από το Ca πλάσματος το 40% που δεν διηθείται, δεσμεύεται με λευκώματα και κυρίως (80-90%) με αλβουμίνη. Γι' αυτό, το μετρούμενο ολικό Ca πρέπει να διορθώνεται προσθέτοντας ή αφαιρώντας από αυτό 0,8-1 mg/dl για κάθε μείωση ή αύξηση αντίστοιχα της λευκωματίνης ορού κατά 1 g/dl

- Κατά την κύηση, το σύνολο των μεταβολών του μεταβολισμού του Ca χαρακτη-

ρίζεται ως «απορροφητική υπερασβεστιουρία». Χαρακτηρίζεται από μεγάλη αύξηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ εξαιτίας παραγωγής της και από τον πλακούντα, που οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση Ca από τη μητρική νήσιδα και ακολουθείται από αυξημένη ασβεστιουρία, ούτως ώστε το Ca ορού της μητέρας να παραμένει φυσιολογικό και χωρίς να δημιουργείται έλλειμμα Ca στο μητρικό σκελετό

- Το ιονισμένο Ca του εμβρύου μειώνεται τις πρώτες 24-48 ώρες από τη γέννησή του

1. Εισαγωγή

Το ασβέστιο (Ca) είναι δισθενές μέταλλο που ανήκει στις αλκαλικές γαίες, με ατομικό αριθμό 20, ατομικό βάρος 40 και σύμβολο «Ca» από το λατινικό calx (γενική: calcis = ασβέστης). Απομονώθηκε από τον ασβέστη με ηλεκτρόλυση το 1808 από τον Sir Humphry Davy (ε16). Οι συνηθέστερες ενώσεις του είναι με φωσφορικά (ως υδροξυαπατίτης σε οστά, δόντια, κοράλλια), με ανθρακικά (σε ασβεστόλιθο, κιμωλία, μάρμαρο) και το υδροξείδιο του ασβεστίου (σβησμένος ασβέστης που με άμμο κάνει κονίαμα και με CO_2 γύψο). Στη φύση είναι το 5^ο αφθονότερο στοιχείο μετά το Na^+ , το Cl^- , το Mg^{2+} και το θείο. Σε πολλά ζώα είναι το αφθονότερο στοιχείο ως μείζον συστατικό στα οστά, τα δόντια και τα κελύφη των οργανισμών.

Είναι στοιχείο απαραίτητο για τη ζωή. Συμμετέχει σε πολλές βιολογικές διεργασίες όπως η διατήρηση της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης, η νευρομυϊκή δραστηριότητα, η ρύθμιση ενδοκρινών και εξωκρινών εκκριτικών δραστηριοτήτων, η ηλεκτρική αγωγιμότητα στο μυοκάρδιο, ο σχηματισμός θρόμβου αλλά κατά κύριο λόγο ο σχηματισμός πυκνού οστού κατά τη νεαρή ηλικία και η διατήρηση δυνατού οστού μετέπειτα⁽¹⁾. Η διατήρηση της ομοιόστασης του Ca έχει σημασία για την εξασφάλιση καλής υγείας. Μακροχρόνιο έλλειμμα Ca προκαλεί ραχίτιδα σε μικρή ηλικία και

οστεοπόρωση σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Από την άλλη πλευρά, σταθερή αύξηση Ca στο αίμα μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση άλλων σημαντικών στοιχείων, μείωση της νεφρικής λειτουργίας και πιθανά σε νεφρολιθίαση.

Η ομοιόσταση του Ca αποτελεί συνάρτηση της διαιτητικής πρόσληψης, της εντερικής απορρόφησης, της σκελετικής εναπόθεσης και απορρόφησης καθώς και της απέκκρισης στα ούρα.

2. Πρόσληψη (εξωγενής)

Το Ca λαμβάνεται από τις τροφές και από συμπληρώματα Ca. Τροφές πλούσιες σε Ca είναι το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, που δίνουν το 75% περίπου του Ca της μέσης δίαιτας στις αναπτυγμένες χώρες⁽²⁾. Επίσης το Ca περιέχεται στο κέλυφος των αβγών, σε φύκια, ξηρούς καρπούς - λ.χ. αμύγδαλα -, σπόρους - λ.χ. σουσάμι -, σύκα, φασόλια, μπάμιες, λάχανα, μπρόκολα⁽³⁾. Η πυκνότητα του Ca στα λαχανικά είναι μικρότερη σε σχέση με τα γαλακτοκομικά και χρειάζεται μεγαλύτερη ποσότητα από αυτά για λήψη ίσης ποσότητας Ca. Τα καλλιεργημένα λαχανικά έχουν γενικά λιγότερο Ca από τα φυσικά φυτά. Η βιοδιαθεσιμότητα του Ca των λαχανικών είναι υψηλή⁽²⁾ με εξαίρεση το σπανάκι και τα δημητριακά ολικής άλεσης. Υπάρχουν και τροφές εμπλουτισμένες σε Ca, όπως γάλα, τυρί και γιαούρτι σόγιας, που καταναλώνονται λ.χ. από άτομα με αλλεργία στα γαλακτερά ή δυσανεξία στη γλυκόζη, καθώς και δημητριακά, ζυμαρικά, βάρφες και χυμοί φρούτων⁽⁴⁾.

Τα συμπληρώματα Ca πρέπει να λαμβάνονται με την τροφή και να κατανέμονται στη διάρκεια της ημέρας. Σ' αυτά πρέπει να αναγράφεται η περιεκτικότητα σε στοιχειακό Ca (όχι της χημικής ένωσης που περιέχεται στο συμπλήρωμα). Το στοιχειακό Ca του συμπληρώματος δεν πρέπει να ξε-

περνά τα 600 mg σε κάθε λήψη, διότι τότε μειώνεται η απορρόφηση του Ca της τροφής⁽⁴⁾. Πρέπει να επιλέγονται με βάση τις διαιτητικές ιδιαιτερότητες των ατόμων και της σοβαρότητας της ανάγκης υποκατάστασης του Ca.

Τα συνήθη συμπληρώματα Ca που κυκλοφορούν είναι το ανθρακικό, το φωσφορικό, το γαλακτικό και το κιτρικό Ca. Το συνηθέστερο (και φθηνότερο) είναι το ανθρακικό Ca που παρέχει 400 mg Ca για κάθε 1 g ανθρακικού Ca. Επί προκλήσεως δυσκοιλιότητας, συγχορηγείται Mg^{2+} . Το φωσφορικό Ca προκαλεί λιγότερο συχνά δυσκοιλιότητα και μετεωρισμό. Το κιτρικό Ca μπορεί να ληφθεί χωρίς τροφή επί αχλωρυδρίας, επί λήψεως αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστών των υποδοχέων ισταμίνης. Παρέχει 210 mg Ca για κάθε 1 g άλατος. Είναι πιο εύπεπτο και απορροφάται καλύτερα από το ανθρακικό Ca, από το οποίο είναι όμως ακριβότερο.

Οι ανάγκες σε Ca δεν διαφέρουν μεταξύ των φυλών. Η πρόσληψη Ca κατά την παιδική και εφηβική ηλικία θα επηρεάσει την οστική μάζα και την εμφάνιση καταγμάτων κατά την ενήλικη ζωή. Από το IOM (Institut of Medicine of the National Academy of Sciences) των ΗΠΑ συστήνεται πρόσληψη Ca⁽⁴⁾:

- α) σε νεογνά και βρέφη μέχρι 6 μηνών: 200 mg/24ωρο
- β) σε βρέφη 6-12 μηνών: 260 mg/24ωρο
- γ) σε νήπια 1-3 ετών: 700 mg/24ωρο
- δ) σε ηλικίες 4-8 ετών: 1000 mg/24ωρο
- ε) σε ηλικίες 9-18 ετών και για τα δύο φύλα: 1300 mg/24ωρο.

Συνήθως στις τροφές ορίζονται ως «ημερήσια τιμή» πρόσληψης Ca τα 1000 mg που όμως δεν αποτελούν τις ημερήσιες ανάγκες στους εφήβους. Σ' αυτούς μέτρια πρόσληψη Ca (800-1000 mg/24ωρο) μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την οστική επιμετάλλωση στην απώτερη εφηβική ηλικία. Χαμηλή πρόσληψη Ca κάτω των 600 mg/24ωρο μπορεί να ευθύνεται για ανεπαρκή επιμετάλλωση.

Δυστυχώς, υπάρχει απόσταση ανάμεσα στη συστηνόμενη και στην πραγματική πρόσληψη Ca στις ηλικίες 9-18 ετών. Η πραγματική συνήθως είναι 500-1000 mg/24ωρο και συγκεκριμένα 800-900 mg/24ωρο στα αγόρια και 700-800 mg/24ωρο στα κορίτσια⁽⁵⁾. Οι νεαρές κοπέλες έχοντας το άγχος να είναι λεπτόσωμες, πολλές φορές αποφεύγουν τα γαλακτοκομικά εξαιτίας λανθασμένης αντίληψης ότι παχαίνουν. Εν τούτοις, μπορούν να καταναλώνουν γάλα με χαμηλά λιπαρά που έχει την ίδια περιεκτικότητα Ca με το πλήρες⁽⁶⁾ και ταυτόχρονα τις βοηθάει να χάσουν σωματικό λίπος⁽⁷⁾. Σε αυστηρές δίαιτες φυτοφάγων χωρίς γάλα και τα προϊόντα του, η πρόσληψη Ca είναι συχνά πολύ χαμηλή.

Οι ανάγκες των παιδιών για Ca εκτιμώνται με ισοτοπικές μεθόδους προσδιορισμού του ισοζυγίου Ca, που προσδιορίζουν την απορρόφηση και απέκκριση του Ca σε διάφορα επίπεδα πρόσληψης Ca. Σ' όλες τις ηλικίες το ισοζύγιο Ca σχετίζεται με την πρόσληψη Ca μόνο στις χαμηλότερες προσλήψεις, ενώ σε υψηλότερες υπάρχει ουδός πέραν του οποίου το ισοζύγιο Ca παρουσιάζει plateau, χωρίς περαιτέρω αύξηση. Εκτός από τη μέτρηση του ισοζυγίου Ca, η μέτρηση οστικής πυκνότητας με DEXA (Dual Energy X-ray Absorption) στο αντιβράχιο αποτελεί το δεύτερο δείκτη αξιολόγησης της πρόσληψης Ca στις νεαρές ηλικίες⁽⁶⁾. Η οστεοπόρωση σχετίζεται όχι με την πρόσφατη, αλλά με την παλιότερη πρόσληψη Ca κατά την παιδική, εφηβική και νεαρή ενήλικη ζωή⁽⁸⁾.

Η πρόσληψη του Ca στις μεγάλες ηλικίες και οι παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση αξιολογούνται με ερωτηματολόγια σχετικά με τη διαίτα, τη σωματική δραστηριότητα και το ιατρικό ιστορικό⁽⁶⁾. Από το IOM των ΗΠΑ συστήνεται πρόσληψη Ca⁽⁴⁾:

- α) σε ηλικίες 19-50 ετών: 1000 mg/24ωρο
- β) σε άνδρες 51-70 ετών: 1000 mg/24ωρο
- γ) σε γυναίκες 51-70 ετών: 1200 mg/24ωρο

δ) σε ηλικίες άνω των 70 ετών: 1200 mg/24ωρο.

Κατά την κύηση ο οργανισμός παρέχει 25-30 g Ca για την ανάπτυξη του εμβρυικού σκελετού, του οποίου η επιμετάλλωση γίνεται κυρίως κατά το 3^ο 3μηνο⁽⁹⁾. Είναι σημαντικό να καλυφθούν οι ανάγκες του εμβρύου χωρίς να δημιουργηθεί έλλειμμα στο μητρικό σκελετό. Το ΙΟΜ των ΗΠΑ συστήνει πρόσληψη Ca σε περιόδους κύησης και γαλουχίας 1300 mg/24ωρο για γυναίκες 14-50 ετών, με ανώτερο όριο τα 2500 mg. Δυστυχώς, οι συστάσεις αυτές εφαρμόζονται μόνο από το 13% των γυναικών ηλικίας 12-19 ετών και από το 22% των γυναικών ηλικίας άνω των 20 ετών⁽¹⁰⁾.

3. Απορρόφηση

Διακρίνεται απορρόφηση Ca από το έντερο και απορρόφηση Ca από τα οστά. Και στις δύο περιπτώσεις κύριο ρυθμιστικό ρόλο για την ομοιόσταση του στοιχείου στον οργανισμό έχουν η παραθορμόνη (PTH) και η βιταμίνη D₃.

3.1. Εντερική απορρόφηση Ca (absorption)

Το Ca απορροφάται κατά μήκος του λεπτού εντέρου, ιδιαίτερα στο 12^οδάκτυλο και στο εγγύς τμήμα της νήστιδας και λιγότερο στον ειλεό. Η απορρόφηση συμπληρώνεται 4 ώρες μετά τη λήψη του⁽¹¹⁾.

Η μεταφορά του Ca από τον εντερικό αυλό στα κύτταρα και στην κυκλοφορία είναι τόσο παθητική, όσο και ενεργητική. Η παθητική επιτελείται με διάχυση του στοιχείου από τον εντερικό αυλό διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης δια ηλεκτροχημικής διαφοράς. Είναι συχνότερη στο άπω τμήμα του λεπτού εντέρου. Συμβαίνει όταν αυξάνεται η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στο εντερικό επιθήλιο και όταν η ποσότητα του Ca στο έντερο είναι μεγαλύτερη από εκείνη της κυκλοφορίας.

Η ενεργητική μεταφορά επιτελείται αντίθετα προς την ηλεκτροχημική διαφορά με δράση πρώτιστα της βιταμίνης D_3 ⁽¹²⁾ και δευτερευόντως έμμεσα διαμέσου της PTH: η PTH σε χρόνια βάση διεγείρει την 1α-υδροξυλίωση της $25(OH)D_3$ στα μιτοχόνδρια των κυττάρων κυρίως των εγγύς σωληναρίων των νεφρών⁽¹³⁾ και άρα την παραγωγή $1,25(OH)_2D_3$, δηλαδή ενεργού βιταμίνης D_3 (καλσιτριόλης).

Η ενεργητική μεταφορά είναι υπεύθυνη για την απορρόφηση του 70-80% του Ca της φυσιολογικής διαίτας. Ενεργοποιείται επίσης όταν η ποσότητα του εντερικού Ca είναι μικρή όπως επί χαμηλής διαιτητικής πρόσληψης $Ca^{(10)}$ ή όταν οι ανάγκες του οργανισμού σε Ca είναι αυξημένες, όπως κατά την περίοδο αύξησης του σώματος, την κύηση και τη γαλουχία.

Στα παιδιά όλο το Ca που κατακρατείται στον οργανισμό χρησιμοποιείται για να αυξήσει την οστική επιμετάλλωση. Αυτό επιτυγχάνεται με αύξηση της κλασματικής απορρόφησης του Ca της διαίτας. Στην αρχή της εφηβείας η κλασματική απορρόφηση Ca αυξάνεται διαμέσου και της επίσης αυξημένης καλσιτριόλης⁽¹⁴⁾. Η απορρόφηση Ca είναι μεγαλύτερη στα κορίτσια της μαύρης φυλής ανεξάρτητα από την ημερήσια πρόσληψη μικρών ή μεγάλων ποσοτήτων Ca. Η εντερική απορρόφηση του Ca, μετά την αρχική της αύξηση στην αρχή της εφηβείας, ελαττώνεται φυσιολογικά στα κορίτσια 2-3 χρόνια μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας.

Κατά την κύηση, παρά τα χαμηλά επίπεδα PTH κατά το 1^ο 6μηνο, $1,25(OH)_2D_3$ παράγεται με κύρια πηγή όχι τους νεφρούς αλλά τον πλακούντα, ο οποίος επίσης διαθέτει 1α-υδροξυλάση. Η δραματικά αυξανόμενη $1,25(OH)_2D_3$ οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση Ca από τη μητρική νήστιδα, κυρίως κατά το 2^ο και 3^ο 3μηνο, σε συνδυασμό με άλλες ορμόνες που επίσης αυξάνουν την απορρόφηση Ca στη μητέρα, όπως τα οιστρογόνα, η αυξητική ορμόνη του πλακούντα και η προλακτίνη⁽¹⁵⁾.

Η απορρόφηση του Ca των εμπλουτισμένων με Ca τροφών είναι εφά-

μιλλη με εκείνη του Ca του γάλακτος. Έτσι, ένα ποτήρι εμπλουτισμένου χυμού πορτοκαλιού (240 ml) παρέχει 300 mg Ca, όπως ένα ποτήρι γάλα, με την ίδια κλασματική απορρόφηση Ca, χωρίς μάλιστα να επηρεάζεται η απορρόφηση σιδήρου ή η κλασματική απορρόφηση του Ca του γάλακτος. Εξαιρείται το γάλα σόγιας, όπου η βιοδιαθεσιμότητα του Ca είναι το 75% εκείνης στο αγελαδινό γάλα⁽¹⁶⁾. Αλλά και ο εμπλουτισμός των τροφών με βιταμίνη D₃ αυξάνει την απορρόφηση Ca από το έντερο⁽¹⁾.

Από τα συμπληρώματα Ca, το ανθρακικό και το γαλακτικό Ca έχουν την ίδια απορρόφηση. Το φωσφορικό Ca απορροφάται επίσης σχετικά εύκολα. Ενώσεις του Ca με οργανικά μόρια απορροφώνται καλύτερα με κενό στομάχι, αλλά έχουν επίσης την ίδια απορρόφηση με το ανθρακικό Ca και με άλλα συμπληρώματα που λαμβάνονται με την τροφή⁽¹⁷⁾. Την καλύτερη απορρόφηση έχει το κιτρικό Ca που είναι όμως και το ακριβότερο. Σε μερικά συμπληρώματα Ca προστίθεται βιταμίνη D₃ για καλύτερη απορρόφηση του Ca, που όμως σε γενικές γραμμές είναι παρόμοια με εκείνη στο γάλα (πάντως, όχι μεγαλύτερη).

Η εντερική απορρόφηση του Ca ελαττώνεται επί υπερασβεστιαϊμίας και υψηλού Ca στον εντερικό αυλό, προκειμένου να διατηρηθεί ομοιοστασία στον οργανισμό. Επίσης εμποδίζεται από ουσίες που το δεσμεύουν στο έντερο, όπως τα οξαλικά και τα κιτρικά των τροφίμων που σχηματίζουν σύμπλοκα μ' αυτό, οι πολλές φυτικές ίνες, το τσάι και τα λίπη. Μειώνεται ακόμη επί προχωρημένης ηλικίας, επί δίαιτας πλούσιας σε φωσφόρο και Mg²⁺ που χρειάζονται ομοίως βιταμίνη D₃ για την απορρόφησή τους, επί κατάχρησης οινοπνεύματος, επί ηπατικών παθήσεων και δυσαπορρόφησης⁽¹¹⁾, επί θεραπείας με κορτικοειδή και αντιεπιληπτικά φάρμακα καθώς και επί διάρροιας και μεγάλης χρήσης υπακτικών, διότι δεν δίνεται επαρκής χρόνος για την απορρόφηση του Ca⁽¹⁸⁾

3.2. Οστική απορρόφηση Ca (resorption)

Η απορρόφηση και ο σχηματισμός νέου οστού αποτελούν δύο φάσεις μιας αέναης εξεργασίας, οι οποίες φυσιολογικά λειτουργούν ως δίπολο, όπου καμιά από τις δύο δεν επιτελείται, αν δεν προηγηθεί η άλλη. Η οστική αυτή εναλλαγή επιτελείται από τους οστεοκλάστες που ευθύνονται για την απορρόφηση του οστού και τους οστεοβλάστες που αναλαμβάνουν τη σύνθεση και έκκριση της θεμέλιας ουσίας (κολλαγόνου τύπου 1) του οστού. Οι πολυπύρρηνοι οστεοκλάστες, πλούσιοι σε μιτοχόνδρια και λυσοσώματα, εκκρίνουν κολλαγενάση και άλλα ένζυμα που αποδομούν το επιμεταλλωμένο οστό και στις θέσεις αποδόμησης οι οστεοβλάστες συνθέτουν και εκκρίνουν νέα θεμέλια ουσία.

Κατά τη λύση του οστού απελευθερώνονται προϊόντα αποδόμησης του κολλαγόνου, Ca και άλλα μέταλλα προς το μεσοκυττάριο υγρό και το αίμα. Η κινητοποίηση του Ca από το σκελετό θεωρείται ότι γίνεται με συνδυασμένη δράση της PTH και της βιταμίνης D₃, που επιδρούν στους οστεοβλάστες, όπου υπάρχουν υποδοχείς τους και ακολουθεί αλληλεπίδραση με τους οστεοκλάστες. Μέχρι σήμερα γνωρίζαμε ότι η PTH αυξάνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών διαμέσου δράσης στην RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligandin)⁽¹⁹⁾. Σήμερα γνωρίζουμε πιθανά ότι υπάρχουν νέοι υποδοχείς PTH στους οστεοκλάστες⁽²⁰⁾.

Επί μεταβολικής οξεώσεως διεγείρεται η οστική απορρόφηση, προκειμένου να εξουδετερωθεί η περίσσεια H⁺ από τα φωσφορικά και τα ανθρακικά ανιόντα των οστικών αποθηκών. Ταυτόχρονα απελευθερώνονται από τα οστά Ca και φωσφόρος⁽²¹⁾. Το Ca αυτό φαίνεται ότι χάνεται στα κόπρανα και όχι στα ούρα, διότι παρατηρείται υπασβεστιουρία. Επί μεταβολικής οξεώσεως συνεπώς, υπάρχει κίνδυνος αρνητικού ισοζυγίου Ca και κατ' επέκταση πιθανά οστεοπενίας και υπερπαραθυρεοειδισμού⁽²²⁾.

Κατά την κύηση, η επιμετάλλωση των εμβρυικών οστών γίνεται με ασβέστιο που προέρχεται, όχι από τα μητρικά οστά αλλά από τη δίαιτα της μητέρας και το οποίο απορροφάται στο έντερό της σε αυξημένο βαθμό υπό την επίδραση της αυξημένης βιταμίνης D₃, που παράγεται και από τον πλακούντα. Έτσι διαφυλάσσεται το Ca του μητρικού σκελετού και παρά τις υψηλές ανάγκες του εμβρύου σε Ca, η απώλεια οστικής μάζας της μητέρας είναι ελάχιστη ($\leq \sim 2\%$). Ο οστικός μεταβολισμός της μητέρας αρχικά μειώνεται και αυξάνεται πάλι στο 3^ο 3μηνο, παράλληλα με τις μεταβολές των βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού (PTH και οστεοκαλσίνη ορού, δεσοξυπυριδινολίνες ούρων)⁽²³⁾.

4. Απέκκριση

4.1. Απέκκριση δια των κοπράνων

Φυσιολογικά η ποσότητα του Ca στα κόπρανα είναι κατά 200-250 mg λιγότερη από την προσλαμβανόμενη με τη δίαιτα. Ακόμη και επί αρνητικού ισοζυγίου Ca η αποβολή του στα κόπρανα συνεχίζεται. Μία ποσότητα 150-175 mg του Ca των κοπράνων είναι ενδογενής, προερχόμενη από τη χολή και τις γαστρεντερικές εκκρίσεις, εκκρίνεται διαμέσου του εντερικού βλεννογόνου στον εντερικό αυλό και αποβάλλεται στα κόπρανα.

4.2. Απέκκριση δια των ούρων

Στο σπείραμα δεν διηθείται το συνδεδεμένο με λεύκωμα Ca του πλάσματος (40%) αλλά μόνο το υπόλοιπο 60% του Ca πλάσματος, που περιλαμβάνει το σύμπλοκο Ca (10%) και το ελεύθερο ή ιονισμένο (50%). Το διηθούμενο Ca επαναρροφάται στο νεφρικό σωληνάριο και φυσιολογικά

αποβάλλεται στα ούρα ποσοστό μικρότερο του 2% του διηθούμενου στο σπείραμα ποσού $\text{Ca}^{(24)}$. Τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα Ca ούρων είναι 300 mg/24ωρο στους άνδρες και 250 mg/24ωρο στις γυναίκες. Μπορεί επίσης να υπολογιστεί από τον τύπο⁽²⁵⁾:

$$\text{Ca ούρων 24ώρου (mg/24ωρο)} = 4 \times \text{Σωματικό βάρος (kg)}$$

Το ιονισμένο Ca επαναρροφάται ευκολότερα από το σύμπλοκο, γι' αυτό και αποτελεί μόνο το 20% του συνολικού Ca των ούρων. Το υπόλοιπο 80% είναι σύμπλοκο με κιτρικά, θειικά, φωσφορικά και άλλα ανιόντα.

Από το διηθούμενο Ca , 80-85% επαναρροφάται στα εγγύς σωληνάρια στο νεφρικό φλοιό και στην αγκύλη του Henle στο μυελό παθητικά διαμέσου κλίσης (gradient) που δημιουργείται από την επαναρρόφηση Na^+ και $\text{H}_2\text{O}^{(26)}$. Άρα σ' αυτά τα τμήματα του σωληναρίου η μεταφορά του Ca επηρεάζεται από μεταβολές στη μεταφορά του Na^+ . Λ.χ. επί σταθερής πρόσληψης Ca , μεγάλη πρόσληψη Na^+ με τις τροφές οδηγεί σε κατακράτηση H_2O , αύξηση του εξωκυττάριου όγκου, μείωση της επαναρρόφησης Na^+ στο εγγύς, άρα μείωση και της επαναρρόφησης Ca στο εγγύς και αύξηση της απέκκρισης Ca (και Na^+) στα ούρα. Αυτή τη συμπεριφορά εκμεταλλευόμαστε δίνοντας φυσιολογικό ορό επί υπερασβεστιαμίας και ενισχύουμε τη θεραπεία με φουροσεμίδη, η οποία αναστέλλει την επαναρρόφηση Na^+ στο επίπεδο της αγκύλης και οδηγεί επίσης σε αυξημένη απέκκριση Na^+ και Ca στα ούρα⁽²⁷⁾. Στην παθητική επαναρρόφηση Ca στο παχύ ανιόν σκέλος συμβάλλει και μία πρωτεΐνη που συνδέεται με το Ca , η λεγόμενη παρασελλίνη-1 ή κλαυδίνη 16⁽²⁸⁾.

Η επαναρρόφηση του Ca είναι ενεργητική στον άπω νεφρώνα, δηλαδή στο φλοιικό τμήμα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, στο άπω εσπειραμένο και στο μεταξύ τους συνδετικό τμήμα του σωληναρίου⁽²⁶⁾. Επιτελείται με την επίδραση πρώτιστα της PTH, η οποία διεγείρει την επαναρρόφηση διαμέσου ενός ειδικού συστήματος αδενυλκυκλάσης⁽²⁹⁻³⁰⁾ και

δευτερευόντως της βιταμίνης D₃, η οποία επάγει παραγωγή των πρωτεϊνών που δεσμεύουν το Ca (καλβιδίνες)⁽³¹⁾ και των επιθηλιακών διαύλων του Ca⁽³⁰⁾ και επιπλέον αυξάνει τη δράση της PTH⁽³²⁾.

Το Ca συνδεδεμένο με καλβιδίνη στην προς τον αυλό πλευρά της μεμβράνης του σωληναριακού κυττάρου, εισέρχεται από τον αυλό στο κύτταρο διαμέσου των διαύλων Ca που υπάρχουν σ' αυτή την πλευρά της μεμβράνης. Η είσοδος διευκολύνεται από το ευνοϊκό ηλεκτροχημικό gradient μεταξύ αυλού και κυττάρου (ενδοκυττάριο περιβάλλον ηλεκτραρνητικό με χαμηλή συγκέντρωση Ca κάτω των 200 nmol/L)⁽³⁰⁾. Η PTH αυξάνει την είσοδο αυτή με μηχανισμό που δεν είναι πλήρως διεκρινισμένος και εμπλέκει την αύξηση του αριθμού των ανοικτών διαύλων Cl⁻ στη βασικοπλάγια πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης και την απώλεια Cl⁻⁽³⁰⁾. Η εξώθηση Ca από το κύτταρο στον περισωληναριακό χώρο γίνεται από τη βασικοπλάγια πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης, πιθανά διαμέσου της Ca-ATPάσης ή διαμέσου ενός ανταλλάκτη 3Na⁺-1Ca²⁺⁽²⁶⁾ που θεωρείται ότι ευθύνεται για την έξοδο από το κύτταρο του 70% του Ca που εισήλθε από τον αυλό. Φαίνεται ότι η PTH μπορεί να αυξάνει και τον αριθμό των ανταλλακτών, αυτών αυξάνοντας έτσι την εξώθηση του Ca προς την κυκλοφορία⁽³³⁾.

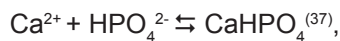
Το χαρακτηριστικό της επαναρρόφησης Ca στον άπω νεφρώνα είναι ότι διαχωρίζεται από την επαναρρόφηση του Na⁺ και το Ca εισέρχεται από τον αυλό στο κύτταρο με ενεργοποίηση του συστήματος της αδενυλκυκλάσης⁽³⁰⁾. Έτσι, επί χορηγήσεως θειαζιδών ή αμιλοριδής, ενώ μειώνεται η επαναρρόφηση του Na⁺ στον άπω νεφρώνα και κατ' επέκταση αυξάνεται η απέκκρισή του στα ούρα, η επαναρρόφηση του Ca αυξάνεται. Πιθανός μηχανισμός είναι η αυξημένη είσοδος Ca από τον αυλό στο κύτταρο και η εν συνεχεία αυξημένη προώθησή του προς τα περισωληναριακά τριχοειδή από την βασικοπλάγια πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης⁽³⁴⁾. Κατ' αυτό τον τρόπο μειώνεται η απέκκριση του Ca στα ούρα και τη δράση αυτή των θειαζιδών

εκμεταλλευόμαστε στη νεφρολιθίαση με υπερασβεστιουρία.

Έτσι, σύμφωνα με τα παραπάνω, επί μεγάλης πρόσληψης Ca με τη δίαιτα, η αυξημένη εντερική απορρόφηση Ca και η επακόλουθη ελαφρά αύξηση του Ca ορού οδηγούν σε καταστολή της PTH, μείωση της επαναρρόφησης Ca στον άπω νεφρώνα και αυξημένη απέκκριση Ca στα ούρα. Εξάλλου στη βασικοπλάγια πλευρά της μεμβράνης των κυττάρων του ανιόντος σκέλους υπάρχουν και υποδοχείς Ca, που ενεργοποιούνται από την αύξηση του Ca ορού, με αποτέλεσμα πάλι την καταστολή PTH, μείωση της επαναρρόφησης Ca στον άπω νεφρώνα και αυξημένη απέκκριση Ca στα ούρα⁽³⁵⁾.

Άρα λοιπόν, τα επίπεδα Ca στο αίμα επηρεάζουν και την αποβολή του στα ούρα. Επί υπασβεστιαϊμίας η απέκκριση Ca στα ούρα μειώνεται, ενώ επί υπερασβεστιαϊμίας αυξάνεται, με στόχο τη διατήρηση της ομοιοστασίας. Στους μηχανισμούς συμμετέχουν και οι υποδοχείς του Ca στους παραθυρεοειδείς αδένες που αδρανοποιούνται επί υπασβεστιαϊμίας και ενεργοποιούνται επί υπερασβεστιαϊμίας, με αντίστοιχη αύξηση ή μείωση της PTH και αντίστοιχη μείωση ή αύξηση της απέκκρισης Ca στα ούρα⁽³⁵⁾.

Τα επίπεδα του φωσφόρου επίσης επηρεάζουν την απέκκριση του Ca στα ούρα. Η υπερφωσφαταιμία διεγείρει άμεσα τη σύνθεση και έκκριση PTH⁽³⁶⁾ αλλά και διαμέσου πρόκλησης υπασβεστιαϊμίας, εφόσον η αύξηση του φωσφόρου είναι σημαντική και βαίνει προς τα δεξιά η σχετική αντίδραση:



οπότε αυξάνεται η επαναρρόφηση Ca στον άπω νεφρώνα. Η υποφωσφαταιμία αυξάνει τη νεφρική μετατροπή της 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃ που με τη σειρά της αυξάνει την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου και του Ca, οπότε αυξάνει και η απέκκριση Ca στα ούρα. Επιπλέον διεγείρεται η οστική απορρόφηση για απελευθέρωση Ca και φωσφόρου από τα οστά και η περίσσεια του Ca αποβάλλεται στα κόπρανα και στα ούρα, ενώ δημι-

ουργούνται ευνοϊκές συνθήκες για ανάπτυξη οστεομαλακίας.

Η απέκκριση Ca στα ούρα επηρεάζεται και από τις διαταραχές της οξεο-βασικής ισορροπίας. Η οξεία και χρόνια μεταβολική οξέωση συνοδεύονται από αυξημένες συγκεντρώσεις H^+ σε βάρος των Ca^{2+} , των οποίων μειώνεται η επαναρρόφηση στα νεφρικά σωληνάρια, με επακόλουθη αύξηση της απέκκρισης Ca στα ούρα. Το αντίθετο συμβαίνει επί οξείας μεταβολικής αλκάλωσης⁽²¹⁾.

Κατά την κύηση η αυξημένη εντερική απορρόφηση Ca στη μητέρα (προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες του εμβρυϊκού σκελετού) ακολουθείται από αυξημένη ασβεστιουρία^(23,38), ούτως ώστε το Ca ορού να παραμένει φυσιολογικό. Το σύνολο των μεταβολών του μεταβολισμού του Ca κατά την κύηση χαρακτηρίζεται ως «απορροφητική υπερασβεστιουρία»⁽³⁸⁾.

Επί μείωσης του GFR, εξαιτίας ανάπτυξης δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και αντίστασης στη δράση της βιταμίνης D_3 , αυξάνεται η επαναρρόφηση Ca στους υπολειπόμενους νεφρώνες με επακόλουθη μείωση της απόλυτης και της κλασματικής απέκκρισής του στα ούρα⁽¹¹⁾.

5. Κατανομή

Η περιεκτικότητα του οργανισμού σε Ca σε άνδρα με σωματικό βάρος 70 kg είναι περίπου 1,3 kg. Το 99% της ποσότητας αυτής περιέχεται στα οστά ως υδροξυαπατίτης $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ μαζί με μεγάλο μέρος του φωσφόρου του οργανισμού, το 0,5% στα δόντια και το υπόλοιπο 0,5% στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο. Η ποσότητα του Ca στο ενδοκυττάριο υγρό είναι μεγαλύτερη εκείνης στο εξωκυττάριο, αλλά η ενδοκυττάρια συγκέντρωση είναι πολύ μικρότερη της εξωκυττάριας αφενός εξαιτίας πολύ μεγαλύτερου ενδοκυττάριας όγκου και αφετέρου εξαιτίας της παρουσίας αντλίας στην κυτταρική μεμβράνη που ωθεί συνεχώς το Ca προς τα έξω.

Το εξωκυττάριο Ca ανακατανέμεται καθημερινά 40-50 φορές⁽¹¹⁾.

Από το Ca πλάσματος ένα ποσοστό 40% είναι συνδεδεμένο με λευκώματα και κυρίως (80-90%) με αλβουμίνη, 10% κυκλοφορεί ως σύμπλοκο με κιτρικά, φωσφορικά, διπτανθρακικά και άλλα ανιόντα και το υπόλοιπο 50% ως ελεύθερο ή ιονισμένο Ca, που είναι και το σπουδαιότερο ως μεταβολικά ενεργό^(11,39) και αποτελεί το 90% περίπου του διηθούμενου Ca στο σπείραμα.

Στο πλάσμα προσδιορίζεται συνήθως η συγκέντρωση του ολικού Ca που φυσιολογικά είναι κατά μέσο όρο $10 \text{ mg/dl} = 5 \text{ mEq/L} = 2,5 \text{ mmol/L}$. Οι διακυμάνσεις που παρατηρούνται σε φυσιολογικά άτομα ($8,8-10,4 \text{ mg/dl} = 4,4-5,2 \text{ mEq/L}$) οφείλονται στη διαφορετική τιμή λευκωματίνης πλάσματος μεταξύ φυσιολογικών ατόμων, στις διαφορές του εξωκυττάριου όγκου μεταξύ των ατόμων και στη χρήση ελαστικής περιχειρίδας κατά την αιμοληψία, η οποία, όταν διαρκεί πάνω από 30 sec, μπορεί να αυξήσει την τιμή του ολικού Ca ορού περίπου κατά $1,5 \text{ mg/dl}$, εξαιτίας μετακίνησης υγρών από τον ενδαγγειακό στο διάμεσο χώρο και αύξηση της λευκωματίνης του ορού από αιμοσυμπύκνωση^(11,39).

Διαταραχή της συγκέντρωσης λευκωμάτων του πλάσματος θα επηρεάσει τις τιμές του πρωτεϊνικά συνδεδεμένου και κατ' επέκταση του ολικού Ca ορού. Αύξηση ή μείωση της συγκέντρωσης λευκωματίνης πλάσματος κατά 1 g/dl αυξάνει ή ελαττώνει το ολικό Ca κατά $0,8-1 \text{ mg/dl}$. Αύξηση των σφαιρινών κατά 1 g/dl αυξάνει το συνδεδεμένο και κατ' επέκταση το ολικό Ca μόνο κατά $0,2-0,3 \text{ mg/dl}$, πράγμα που παρατηρείται σχετικά σπάνια - λ.χ. όταν τα επίπεδα σφαιρινών ορού είναι $\geq 8 \text{ g/dl}$ -, αλλά και τότε, εφόσον η συγκέντρωση του ιονισμένου Ca ορού είναι φυσιολογική, δε χρειάζεται θεραπεία. Μείωση της συγκέντρωσης λευκωματίνης πλάσματος στο νεφρωσικό σύνδρομο οδηγεί σε μειωμένη τιμή και του ολικού Ca, αλλά το ιονισμένο Ca είναι φυσιολογικό, οπότε πάλι δε χρειάζεται θεραπεία. Επί υπολευκωματιναιμίας, αν το ολικό Ca είναι φυσιολογικό, μπορεί στην πραγματικότητα να

υπάρχει συγκαλυμμένη υπερασβεστιαμία⁽¹¹⁾.

Στην πράξη, πρέπει να γίνεται διόρθωση του ολικού Ca ορού για την εκάστοτε τιμή της λευκωματίνης, βάσει της παρακάτω ισότητας, με μονάδες μέτρησης της λευκωματίνης τα g/dl και του Ca τα mg/dl:

Διορθωμένο Ca ορού = (4,5-μετρηθείσα λευκωματίνη ορού) x 0,8 + μετρηθέν ολικό Ca ορού

Πρακτικά, για κάθε μείωση ή αύξηση της λευκωματίνης ορού κατά 1 g/dl, προστίθεται ή αφαιρείται αντίστοιχα 0,8-1 mg/dl από το μετρηθέν Ca ορού⁽¹¹⁾.

Μεταβολές του pH επηρεάζουν επίσης το πρωτεϊνικά συνδεδεμένο και κατ' επέκταση το ολικό Ca ορού. Αύξηση ή ελάττωση του pH κατά 0,1 θα αυξήσει ή θα ελαττώσει αντίστοιχα τη συγκέντρωση του ολικού Ca που προσδιορίζεται στον ορό κατά περίπου 0,12 mg/dl⁽³⁹⁾.

Ακόμη και η ψύξη και απόψυξη του ορού in vitro μπορεί να επηρεάσει (μειώσει) την πρωτεϊνική δέσμευση του Ca. Γι' αυτό οι προσδιορισμοί του Ca πρέπει να γίνονται σε πρόσφατο δείγμα αίματος και φυσικά, αξιολογούνται πάντοτε μόνο εφόσον συνυπάρχει μέτρηση και των λευκωμάτων του ορού^(11,39).

Το σύμπλοκο Ca αποτελεί το ~10% του διηθούμενου Ca στο σπείραμα. Μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του συμπλόκου Ca με ανθρακικά (0,1 mmol/L = 0,2 mEq/L = 0,4 mg/dl), ακολουθούν τα σύμπλοκα με φωσφορικά (0,04 mmol/L) και κιτρικά (0,04 mmol/L) και κατόπιν μ' όλα τα άλλα ανιόντα (0,07 mmol/L)⁽⁴⁰⁾. Το σύμπλοκο Ca έχει μικρή κλινική σημασία πλην του ότι επί χρόνιας νεφρικής νόσου είναι αυξημένο και συγκεκριμένα περίπου 2πλάσιο από το φυσιολογικό.

Το ιονισμένο Ca αποτελεί περίπου το 47% του ολικού Ca ορού. Πρέπει να διατηρείται σε πολύ στενό εύρος, μέσα στο οποίο ρυθμίζει πολλές βιολογικές διεργασίες. Οι συγκεντρώσεις ιονισμένου Ca στο πλάσμα ρυθ-

μίζονται από διάφορους παράγοντες, όπως το pH, ο φωσφόρος, η καλσιτονίνη αλλά κατ' εξοχήν η PTH και η βιταμίνη D₃, που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση, τον οστικό μεταβολισμό και την απέκκριση Ca στα ούρα⁽³⁹⁾. Η σχέση του με την PTH περιγράφεται από ανάστροφη σιγμοειδή καμπύλη⁽⁴¹⁾. Το midpoint ή set-point της καμπύλης είναι το κλειδί που προσδιορίζει τη συγκέντρωση του ιονισμένου Ca in vivo. Φυσιολογικά μείωση του ιονισμένου Ca κατά 0,1 mg/dl προκαλεί μεγάλη αύξηση της PTH μέσα σε λεπτά. Αντίστροφα, μικρή αύξηση του ιονισμένου Ca μειώνει τάχιστα τη συγκέντρωση PTH.

Το ιονισμένο Ca επηρεάζεται κι αυτό από τις μεταβολές του pH, γι' αυτό το δείγμα του αίματος πρέπει να διατηρείται υπό αναερόβιες συνθήκες. Η επίδραση του pH στο ιονισμένο Ca είναι η αντίθετη από την επίδραση στο πρωτεϊνικά δεσμευμένο. Έτσι, επί μεταβολικής οξέωσης αυξάνεται το ιονισμένο Ca, ενώ επί μεταβολικής αλκάλωσης ελαττώνεται και σε βαριά αλκάλωση μπορεί να παρατηρηθούν σημεία τετανίας.

Στην κύηση η αύξηση του εξωκυττάριου όγκου οδηγεί σε μείωση των πρωτεϊνών που δεσμεύουν το Ca στο πλάσμα, άρα στη μείωση του συνδεμένου και επομένως και του ολικού Ca, το οποίο δεν πρέπει να υπερβαίνει στη μητέρα τα 9,5 mg/dl⁽³⁸⁾. Το ιονισμένο Ca δεν μεταβάλλεται.

Από το άλλο μέρος το έμβρυο παρουσιάζει υπερασβεστιαμία, με ιονισμένο Ca ~2,8 mEq/L έναντι 2,2 mEq/L της μητέρας. Το Ca που απορροφάται σε αυξημένο βαθμό στο έντερο της μητέρας εξαιτίας παραγωγής 1,25(OH)₂D₃ από τον πλακούντα, μεταφέρεται στο έμβρυο για να χρησιμεύσει στην ανάπτυξη του σκελετού του. Η μεταφορά αυτή είναι ενεργητική - αντίθετα προς τη διαφορά συγκέντρωσης του Ca ορού μητέρας - εμβρύου. Επιτελείται υπό την επίδραση της PTHrP - που παράγεται από τις εμβρυικές μεμβράνες - και διαμέσου της Ca-ATPάσης στην επιφάνεια των τροφοβλαστικών κυττάρων. Η υπερασβεστιαμία του εμβρύου και οι επακόλουθες μεί-

ωση της ΡΤΗ και αύξηση της καλσιτονίνης δημιουργούν συνθήκες ιδεώδεις για την επιμετάλλωση του σκελετού του εμβρύου⁽⁴²⁾. Το ιονισμένο Ca του εμβρύου μειώνεται τις πρώτες 24-48 ώρες από τη γέννηση.

6. Βιβλιογραφία

1. Committee to review dietary reference Intakes for Vitamin D and calcium, food and nutrition board, institute of medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. DC. National Academy Press, Washington, 2010.
2. Weaver CM, Proulx WR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 543-548.
3. Schaafsma A, van Doormaal JJ, Muskiet FA, Hofstede GJ, Pakan I, van der Veer E. Positive effects of a chicken eggshell powder-enriched vitamin-mineral supplement on femoral neck bone mineral density in healthy late post-menopausal Dutch women. *Br J Nutr* 2002; 87 (3): 267-2754.
4. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987; 32: 912-929.
5. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-87.
6. Greer FR, Krebs NF, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117: 578-585.
7. Sandler RB, Slemenda CW, LaPorte RE, et al. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 270-274.
8. Zemel MB, Shi H, Greer B, et al. Regulation of adiposity by dietary

calcium. *FASEB J* 2000; 14:1132-1138.

9. Husain SM, Mughal MZ. Mineral transport across the placenta. *Arch Dis Child* 1992; 67: 874-878.

10. Abrams SA, Griffin IJ, Hicks PD, Gunn SK. Pubertal girls only partially adapt to low dietary calcium intakes. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 759-763.

11. Μαυροματίδης ΚΣ. Ασβέστιο - Μεταβολισμός. Στο: «Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας». Εκδότης: Μαυροματίδης ΚΣ, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006, 263-272.

12. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-630.

13. Henry HL, Norman AW. Studies on calciferol metabolism. IX. Renal 25-hydroxy-vitamin D₃-1 hydroxylase. Involvement of cytochrome P-450 and other properties. *J Biol Chem* 1974; 249: 7529-7535.

14. Ilich JZ, Badenhop NE, Jelic T, et al. Calcitriol and bone mass accumulation in females during puberty. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 104-109.

15. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832-872.

16. Heaney RP, Dowell MS, Rafferty K, Bierman J. Bioavailability of the calcium in fortified soy imitation milk, with some observations on method. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1166-1169.

17. Martin BR, Weaver CM, Heaney RP, Packard PT, Smith DL. Calcium Absorption from Three Salts and CaSO₄-Fortified Bread in Premenopausal Women. *J Agricult Food Chem* 2002; 50 (13): 3874-3876.

18. Ruppe MD. Medications that affect calcium. *Endocr Pract* 2011; 17(Suppl 1): 26-30.

19. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation

factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 3597-3602.

20. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. Endocr Rev 2005; 26: 78-113.

21. Alpern RJ, Sakhaee K. The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. Am J Kidney Dis 1997; 29: 291-302.

22. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defence against chronic metabolic acidosis. J Clin Invest 1966; 45: 1608-1614.

23. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, et al. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. Am J Clin Nutr 1995; 61: 514-523.

24. Sutton RA. Disorders of renal calcium excretion. Kidney Int 1983; 23: 665-673.

25. Coe FL. The patient with renal stones. In Manual of Nephrology, Schrier RW (ed), Little, Brown and Company (Inc.), Boston, 1985; p.p. 83-95.

26. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. Am J Physiol 1993; 264: 181-198.

27. Martinez-Maldonado M, Eknoyan G, Suki WN. Diuretics in none-dematous states. Physiological basis for the clinical use. Arch Intern Med 1973; 131: 797-808.

28. Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. Science 1999; 285: 103-106.

29. Bacskai BJ, Friedman PA. Activation of latent Ca²⁺ channels in renal epithelial cells by parathyroid hormone. *Nature* 1990; 347: 388-391.
30. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1992; 90: 749-758.
31. Bouhthiauy I, Lajeunesse D, Christakos S, Brunette MG. Two vitamin D3-dependent calcium binding proteins increase calcium reabsorption by different mechanisms. II. Effect of CaBP 9K. *Kidney Int* 1994; 45: 469-474.
32. Friedman PA, Gesek FA. Vitamin D3 accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 1993; 265: 300-308.
33. Bouhthiauy I, Lajeunesse D, Brunette MG. The mechanism of parathyroid hormone action on calcium reabsorption by the distal tubule. *Endocrinology* 1991; 128: 251-258.
34. Loffing J, Kaissling B. Sodium and calcium transport pathways along the mammalian distal nephron: from rabbit to human. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: 628-643.
35. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 1996; 50: 2129-2139.
36. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96:1786-1793.
37. Adler AJ, Ferran N, Berlyne GM. Effect of inorganic phosphate on serum ionized calcium concentration in vitro: a reassessment of the "trade-off hypothesis". *Kidney Int* 1985; 28: 932-935.
38. Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, et al. Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986; 81: 451-456.

39. Agus ZS, Goldfarb S, Wassertein A. The patient with disorders of the serum calcium and phosphate. Disorders of the serum calcium. In: Schrier RW (ed), Manual of Nephrology, 2nd edition, Little, Brown and Company (Inc.), Boston, 1985; p.p. 63-75.

40. Parfitt AM, Kleerekoper M. The divalent ion homeostatic system-physiology and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and bone. In Maxwell MH and Kleeman CR (eds) Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism, 3rd edition, McGraw-Hill Book Company, 1980; p.p. 269-281.

41. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56: 572-581.

42. Schauburger CW, Pitkin RM. Maternal-perinatal calcium relationships. Obstet Gynecol 1979; 53:74-76.

Ερωτήσεις

1. Ημερήσια πρόσληψη στοιχειακού Ca πάνω από 1000 mg είναι αναγκαία:

- α) Κατά τις ηλικίες 9-18 ετών και στα δύο φύλα;
- β) Στις γυναίκες μετά την ηλικία των 50 ετών;
- γ) Στους άνδρες μετά την ηλικία των 70 ετών;
- δ) Κατά την κύηση και τη γαλουχία;
- ε) Σε όλα τα παραπάνω;

2. Η εντερική απορρόφηση Ca αυξάνεται:

- α) Επί λήψεως κορτικοειδών;

- β) Επί λήψεως υπακτικών;
- γ) Επί λήψεως άφθονων οξαλικών δια των τροφών;
- δ) Επί δίαιτας πλούσιας σε φωσφόρο;
- ε) Επί λήψεως τροφών εμπλουτισμένων με βιταμίνη D_3 ;

3. Η νεφρική επαναρρόφηση του Ca επιτελείται:

- α) Στο εγγύς σωληνάριο παθητικά υπό τη δράση της βιταμίνης D_3 ;
- β) Στην ανκύλη Henle στο μυελό ενεργητικά υπό τη δράση της PTH;
- γ) Στον άπω νεφρώνα παθητικά εξαιτίας ηλεκτροχημικού gradient;
- δ) Στον άπω νεφρώνα ενεργητικά μαζί με Na^+ ;
- ε) Στον άπω νεφρώνα ενεργητικά ανεξάρτητα από το Na^+ ;

4. Διουρητικά και Ca:

- α) Η φουροσεμίδη δρώντας στην ανκύλη του Henle αυξάνει την επαναρρόφηση Ca και ελαττώνει την απέκκριση Ca στα ούρα;
- β) Η φουροσεμίδη δρώντας στην ανκύλη του Henle αυξάνει την επαναρρόφηση Na^+ και Ca και ελαττώνει την απέκκριση Na^+ και Ca στα ούρα;
- γ) Οι θειαζίδες στον άπω νεφρώνα αυξάνουν την επαναρρόφηση Na^+ και Ca και ελαττώνουν τη απέκκριση αυτών στα ούρα
- δ) Η αμιλορίδη ελαττώνει την επαναρρόφηση Ca στον άπω νεφρώνα και αυξάνει την απέκκριση Ca στα ούρα;
- ε) Οι θειαζίδες και η αμιλορίδη αυξάνουν την επαναρρόφηση Ca στον άπω νεφρώνα και ελαττώνουν την απέκκριση Ca στα ούρα;

5. Η τιμή του ιονισμένου Ca μειώνεται:

- α) Επί νεφρωσικού συνδρόμου εξαιτίας υπολευκωματιναιμίας;
- β) Επί πολλαπλού μυελώματος με σημαντική υπερσφαιριναιμία;
- γ) Επί παρατεταμένης περίδεσης για αιμοληψία;

δ) Επί μεταβολικής οξέωσης;

ε) Επί μεταβολικής αλκάλωσης;

6. Επί κύησης, στη μητέρα:

α) Το ολικό Ca ορού είναι αυξημένο;

β) Η οστική απορρόφηση είναι αυξημένη;

γ) Η απέκκριση Ca στα ούρα είναι μειωμένη;

δ) Η παραγωγή PTH είναι αυξημένη;

ε) Η παραγωγή καλσιτριόλης είναι αυξημένη;

7. Επί κύησης, στο έμβρυο:

α) Η παραγωγή PTH είναι αυξημένη;

β) Η παραγωγή καλσιτονίνης είναι ελαττωμένη;

γ) Ο οστικός μεταβολισμός είναι ελαττωμένος;

δ) Το ιονισμένο Ca είναι ελαττωμένο;

ε) Το ιονισμένο Ca είναι αυξημένο;

Απαντήσεις

1. ε

2. ε

3. ε

4. ε

5. ε

6. ε

7. ε

Ορμονική ρύθμιση της ομοιοστασίας του ασβεστίου

Γεράκης Αλέξανδρος

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα

Διαγνωστικού και Θεραπευτικού Κέντρου Αθηνών «Υγεία»

Κύρια σημεία

- Το pH του αίματος μεταβάλλει όχι μόνο το ιονισμένο Ca, αλλά επηρεάζει και τη νεφρική επαναρρόφησή του

- Το pH δεν μεταβάλλει μόνο τη δέσμευση του Ca και συνεπώς το ιονισμένο Ca, αλλά επηρεάζει και την επαναρρόφησή του στο νεφρικό σωληνάριο

- Η PTH δρα στους νεφρούς, αλλά όχι άμεσα στο έντερο, ενώ η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ δρα στο έντερο και λιγότερο στους νεφρούς

- Σε ένδεια βιταμίνης D_3 προκαλείται αύξηση της PTH

- Στο έντερο σε συνθήκες υψηλής διαίτας σε Ca καταστέλλεται η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και κυριαρχεί η παρακυττάρια παθητική μεταφορά Ca

- Η PTH μόνο έμμεσα εξαιτίας της ευόδωσης της μετατροπής της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, επηρεάζει την απορρόφηση του Ca

- Στους παραθυροειδείς η υπασβεστιαίμια: α) αυξάνει την απελευθέρωση της PTH από τα εκκριτικά κοκκία, β) μειώνει τον καταβολισμό της PTH εντός των παραθυροειδών κυττάρων, γ) αυξάνει τη σύνθεση της PTH και δ) αυξάνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό

- Το αυξημένο εξκυττάριο Ca μειώνει τη δραστηριότητα του $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ συμμεταφορέα και των καναλιών K^+ και μειώνει την παρακυττάρια απορρόφηση του Ca

- Η απώλεια του Na^+ με τα ούρα εξηγεί την υπογκαιμία που παρατηρείται σε υπερασβεστιαϊκές καταστάσεις

- Το Mg^{2+} όταν είναι ιδιαίτερα χαμηλό μειώνει τόσο την έκκριση της PTH, όσο και τη δράση της στα όργανα-στόχου

- Το Ca αποθηκεύεται στα οστά που είναι η δεξαμενή του, απ' όπου μετακινείται, όταν χρειάζεται, προκειμένου να αποκατασταθεί η συγκέντρωσή του στον ορό

1. Εισαγωγή

Το ασβέστιο (Ca) είναι απαραίτητο για μία πλειάδα βασικών λειτουργιών, όπως η κυτταρική διαίρεση, η κυτταρική προσκόλληση, η διατήρηση της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης, η έκκριση των πρωτεϊνών, η μυϊκή σύσπαση των περιφερικών μυών και του μυοκαρδίου, η νευρική ερεθισιμότητα, η ενζυμική δράση, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, η ανοσολογική απάντηση, η έκκριση εξωκρινών και ενδοκρινών αδένων και η πήξη^(1,2,3). Η εκτέλεση των παραπάνω διεργασιών απαιτεί διατήρηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης του Ca σε σταθερά επίπεδα⁽⁴⁾.

Για να συντηρηθεί η ομοιοστασία του Ca ρυθμίζεται καταρχήν το ισοζύγιο του με δράσεις κυρίως στην περιοχή εισόδου του στον οργανισμό, δηλαδή στο έντερο και στις θέσεις αποβολής του, στους νεφρούς⁽⁵⁾. Επίσης, ρυθμίζεται και η εσωτερική μετακίνησή του στους διάφορους ιστούς και κυρίως από και προς τη θέση αποθήκευσής του, στα οστά. Η ρύθμιση του Ca δεν είναι μόνο ευαίσθητη και λεπτομερής αλλά ιδιαίτερα δραστική, όπως φαίνεται από τις παρακάτω επισημάνσεις.

Περιληπτικά στο έντερο απορροφάται μόνο το 20-30% του Ca των τροφών, σε αντίθεση με τα Na⁺ και K⁺ των οποίων η απορρόφηση είναι πλήρης. Περίπου το 90% απορροφάται από το λεπτό έντερο, λιγότερο από 10% από το παχύ έντερο, ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό από τον στόμαχο⁽⁶⁾. Στους δε νεφρούς από τα 10 g που διηθούνται, επαναρροφάται το 98% και μόλις 200 mg αποβάλλονται με τα ούρα⁽⁷⁾. Τέλος, στα οστά ευρίσκεται το 99% του Ca, περίπου 1 kg, κυρίως με τη μορφή του υδροξυαπατίτη, απο-

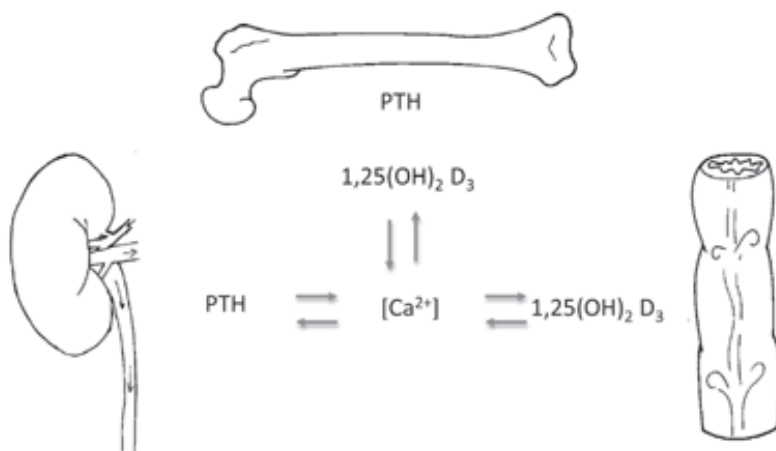
τελούν δε την δεξαμενή εμπλουτισμού του ορού σε Ca, σε περιπτώσεις υπασβεστιαμίας⁽⁸⁾.

Για τη διατήρηση αυτή της ομοιοστασίας του Ca επιστρατεύονται οι καλούμενες ασβεστοτρόπες ορμόνες (Πίνακας 1). Η παραθορμόνη (PTH), η βιταμίνη D₃ και συγκεκριμένα η δραστική μορφή της η 1,25(OH)₂D₃ και η καλσιτονίνη είναι οι κλασικές. Σ' αυτές έχουν προστεθεί η πρωτεΐνη που σχετίζεται με την παραθορμόνη (PTHrP), ο ιστικός παράγοντας της καλλικρεΐνης και η διαλυτή κλοθο⁽⁹⁾. Επίσης, το ίδιο το Ca ρυθμίζει διαμέσου του υποδοχέα αίσθησης του Ca (CaSR) την ομοιοστασία του. Το pH του αίματος μεταβάλλει όχι μόνο το ιονισμένο Ca, αλλά επηρεάζει και τη νεφρική επαναρρόφησή του. Επίσης, το Mg²⁺ των ούρων και ο P του ορού συμμετέχουν στη ρύθμιση του Ca⁽¹⁰⁾.

PTH
1,25(OH) ₂ D ₃
PTHrP
Καλσιτονίνη
Ιονισμένο Ca, διαμέσου του CaSR
Άλλοι (κλοθο, οιστρογόνα, ιστικός παράγοντας καλλικρεΐνης, Mg ²⁺ , pH)

Πίνακας 1: Ασβεστοτρόπες ορμόνες

Οι κλασικές ρυθμιστικές ορμόνες του Ca είναι η PTH και η 1,25(OH)₂D₃. Οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν την κινητική του Ca στους νεφρούς, στο έντερο και στα οστά. Ενώ αμφότερες έχουν δραστικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό και συνακόλουθα στην κινητική του Ca, η PTH δρα στους νεφρούς αλλά όχι άμεσα στο έντερο, ενώ η 1,25(OH)₂D₃ δρα στο έντερο και λιγότερο στους νεφρούς (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Οι κύριες θέσεις δράσεως των ασβεστοτρόπων ορμονών [PTH και $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]

Θα αναφερθούν οι κύριες δράσεις των ορμονών στα όργανα-στόχου και ακολούθως θα γίνει παρουσίαση της ολοκληρωμένης απόκρισης και των αλληλοεπιδράσεων μεταξύ των ορμονών, προκειμένου να αποκατασταθεί, εφόσον διαταραχθεί, η συγκέντρωση του Ca σε φυσιολογικά επίπεδα.

2. Βιταμίνη D_3

Η σημασία της βιταμίνης D_3 είναι γνωστή. Η δράση της γίνεται διαμέσου των υποδοχέων της που απαντώνται στους παραθυροειδείς αδένες, στους νεφρούς, στα οστά και στο έντερο.

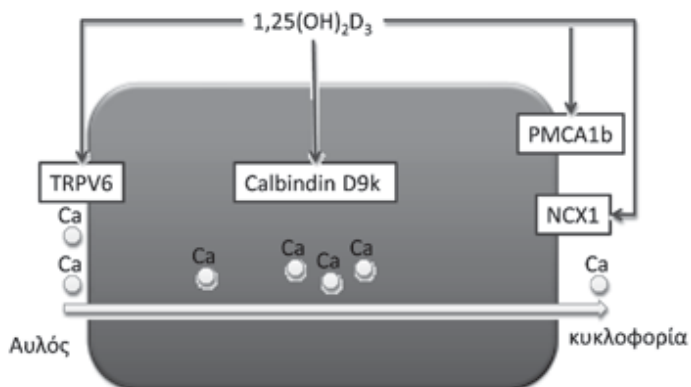
1. Παραθυροειδείς: Οι παραθυροειδείς αδένες είναι πλούσιοι σε υποδοχείς βιταμίνης D_3 (VDRs). Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ μειώνει τη σύνθεση της pre-pro-PTH και τον πολλαπλασιασμό των παραθυροειδικών κυττάρων. Επάγει την ευαισθησία των ίδιων των υποδοχέων της (up regulation) και αυξάνει την ευαισθησία των CaSR στο Ca. Έτσι, σε ένδεια βιταμίνης D_3

προκαλείται αύξηση της PTH.

2. Έντερο: Η απορρόφηση του Ca από το έντερο είναι διακυττάρια-ενεργοβόρα και παρακυττάρια-παθητική. Η διακυττάρια μεταφορά ευθύνεται για το 75% περίπου της απορρόφησης του Ca σε συνθήκες φυσιολογικής διαιτητικής πρόσληψης, ενώ κατά το υπόλοιπο 25% η απορρόφηση του Ca είναι παθητική⁽¹¹⁾.

Η διακυττάρια μεταφορά του Ca είναι μία ενεργοβόρα διαδικασία που είναι υπό τον στενό έλεγχο της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Μετά την είσοδό της στο κύτταρο η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ δεσμεύεται από την ειδική δεσμευτική πρωτεΐνη. Το σύμπλεγμα αυτό ρυθμίζει την γονιδιακή μετάφραση των απαραίτητων πρωτεϊνών για την διακυτταρική μεταφορά του Ca. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι η TRPV6, η calbindin, η αντλία Ca της πλασματοκυτταρικής μεμβράνης που εξαρτάται από τον μεταβολισμό του ATP ή Ca-ATPase (PMCA1b) και ο ανταλλάκτης Na^+ και Ca ή $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX1)⁽¹²⁾.

Περιληπτικά, στη ενδοαυλική επιφάνεια του εντέρου τα κανάλια Ca (TRPV6 και λιγότερο TRPV5) καθορίζουν τη ροή του Ca προς τον ενδοκυττάριο χώρο. Η διακυττάρια μεταφορά προς την βασικοπλάγια πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης εξαρτάται από τη δέσμευσή του από την ειδική ασβεστιοδεσμευτική πρωτεΐνη calbindin. Την έξοδο του Ca από τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου αναλαμβάνουν οι αντλίες του Ca της πλασματοκυτταρικής μεμβράνης (PMCA1b) και ο ανταλλάκτης $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ⁽¹³⁾ (Σχήμα 2).



Σχήμα 2: Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ενισχύει την δράση των ουσιών που ευθύνονται για την διακυττάρια μεταφορά του Ca στο έντερο

Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ επηρεάζει επίσης σ' ένα βαθμό και την παρακυττάρια απορρόφηση του Ca. Αυξάνει την διαπερατότητα των στερεών συνδέσεων (tight junctions) μεταξύ των κυτταρικών μεμβρανών, χωρίς ωστόσο να έχει καλά μελετηθεί ο μηχανισμός.

Έτσι, απορροφητική υπερασβεστιαμία απαντάται σε συνθήκες αυξημένης παραγωγής $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (λ.χ. σαρκοείδωση), υπερβολική λήψη σκευασμάτων δραστικής βιταμίνης D₃ και αναλόγων της. Αντίθετα, η διαιτητική ένδεια βιταμίνης, η ραχίτιδα, η οστεομαλακία και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) οδηγούν σε απορροφητική υπασβεστιαμία.

Σε συνθήκες υψηλής διαίτας σε Ca καταστέλλεται η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και κυριαρχεί η παρακυττάρια παθητική μεταφορά Ca⁽¹⁴⁾. Αντίθετα, σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε Ca αυξάνεται το ποσοστό απορρόφησής του, διαμέσου της διέγερσης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Παρόμοια αύξηση παρατηρείται, όταν απαιτείται θετικό ισοζύγιο Ca κατά την ανάπτυξη και σε συνθήκες αυξημένων αναγκών, όπως η εγκυμοσύνη και η γαλουχία⁽¹⁵⁾.

3. Οστά: Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ είναι απαραίτητη για τον οστικό μεταβολισμό επειδή διατηρεί, διαμέσου της εντερικής απορρόφησης, συγκεντρώσεις Ca και P, ικανές για να δημιουργηθεί ο υδροξυαπατίτης, που είναι το βασικό δομικό στοιχείο των οστών. Ευοδώνει την διαφοροποίηση των οστικών κυττάρων και αυξάνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα διοχέτευση ποσοτήτων Ca προς την κυκλοφορία. Δεσμεύεται στους υποδοχείς των προ-οστεοβλαστών και διεγείρει το σύστημα RANKL/RANK που είναι υπεύθυνο για τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών από τους προγόνους της μονοκυταρικής σειράς.

Όταν η εντερική απορρόφηση του Ca δεν αρκεί για να διατηρηθεί η συγκέντρωση του Ca, τότε η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ευοδώνει την άμεση κινητοποίηση του Ca από τις αποθήκες, δηλαδή τα οστά.

4. Νεφροί: Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ παράγεται στους νεφρούς, ευοδώνεται σε συνθήκες αυξημένης PTH, αλλά και μόνης της υπασβεστιαϊμίας. Φαίνεται ότι ο άμεσος ρόλος στην επαναρρόφηση του Ca, εάν υπάρχει, είναι μικρός και περιορίζεται στη διέγερση των τοπικών CaSR και ίσως των επιθηλιακών διαύλων Ca⁽¹⁶⁾.

3. Παραθορμόνη (PTH)

1. Οστά: Η PTH κινητοποιεί άμεσα το Ca που βρίσκεται στην ανταλλάξιμη περιοχή των οστών. Απελευθερώνει το Ca διαμέσου αύξησης της οστεοκλαστικής δραστηριότητας δια των υποδοχέων στους οστεοβλάστες. Οι τελευταίοι εκφράζουν τον RANKL που δεσμεύεται με τους υποδοχείς RANK στους προ-οστεοκλάστες και επάγουν τη διαφοροποίηση των προ-οστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες.

2. Έντερο: Υποδοχείς PTH υπάρχουν στις μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου, χωρίς να έχει διευκρινιστεί εάν έχει άμεσο ρόλο στην απορρόφηση του Ca. Άρα η PTH μόνο έμμεσα εξαιτίας της ευόδωσης της μετατροπής της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, επηρεάζει την απορρόφηση του Ca⁽¹⁷⁾.

3. Νεφροί: Η PTH δεν έχει επίδραση στην επαναρρόφηση του Ca στα εγγύς σωληνάρια σε αντίθεση με τα άπω, όπου ο ρόλος της είναι σημαντικός. Η PTH συνδέεται με τον υποδοχέα της που βρίσκεται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle του φλοιού και στα άπω εσπειραμμένα σωληνάρια. Στις δύο αυτές θέσεις διενεργείται το 35% της νεφρικής επαναρρόφησης.

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle αυξάνει τη δράση του $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ συµµεταφορέα. Ο μεταφορέας αυτός αυξάνει την παρακυττάρια επαναρρόφηση του Ca, δημιουργώντας θετική κλίση δυναμικού.

Στα άπω εσπειραμμένα σωληνάρια η PTH επηρεάζει την διακυττάρια μεταφορά Ca: α) διαμέσου του TRPV5 που είναι στην αυλική επιφάνεια, β) των πρωτεϊνών που άγουν την όδευση διαμέσου του κυττάρου, όπως η calbindin D28K και τελικά γ) του $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ανταλλάκτη που είναι στη βασικοπλάγια μεμβράνη, υπεύθυνος για την έξοδο του Ca προς την κυκλοφορία. Η PTH διεγείρει την επαναρρόφηση του Ca στο τμήμα αυτό του νεφρού, επειδή ενεργοποιεί τον ανταλλάκτη αυτό, διαμέσου μηχανισμού που εμπλέκεται το κυκλικό AMP.

4. Ασβέστιο

Η ανακάλυψη των CaSR διαφώτισε τη σχέση του Ca όχι μόνο με τους παραθυρεοειδείς αλλά και με τα άλλα όργανα⁽¹⁸⁾. Οι υποδοχείς αίσθησης του Ca απαντώνται κυρίως στους παραθυρεοειδείς αδένες, στους νεφρούς

και συγκεκριμένα στα εγγύς σωληνάρια, στην αγκύλη του Henle, στα άπω και αθροιστικά σωληνάρια, στα οστά και σε άλλα όργανα. Διαμέσου των CaSR το Ca του ορού επηρεάζει τη λειτουργία των παραπάνω οργάνων, με σκοπό την διατήρηση της ομοιοστασίας του.

1. Παραθυροειδείς: Οι μεταβολές της συγκέντρωσης του Ca γίνονται αντιληπτές από τους παραθυροειδείς, διαμέσου των CaSR με άμεσες και έμμεσες συνέπειες στη δραστηριότητα των παραθυροειδών αδένων. Οι CaSR δρουν διαμέσου της διόδου μετάδοσης σήματος που συνδέεται με την πρωτεΐνη G και ρυθμίζουν έτσι την παραθυροειδική λειτουργία.

Στους παραθυροειδείς η υπασβεστιαμία: α) αυξάνει την απελευθέρωση της PTH από τα εκκριτικά κοκκία, με αποτέλεσμα την άμεση, εντός λεπτού, αύξηση της PTH του ορού, β) μειώνει τον καταβολισμό της PTH εντός των παραθυροειδών κυττάρων, γ) αυξάνει τη σύνθεση της PTH (αυξάνει την έκφραση του γονιδίου της PTH σε μετα-μεταγραφικό στάδιο) και δ) αυξάνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Η απόκριση των παραθυροειδών στην υπασβεστιαμία διακρίνεται σε 3 χρονικές φάσεις: α) *άμεση*, εντός λεπτού αύξηση της PTH του ορού εξαιτίας της έκκρισης της PTH που έχει προσχηματιστεί και αποθηκευτεί στα εκκριτικά κοκκία των παραθυροειδικών κυττάρων, β) *ταχεία* εντός 15-30 λεπτών, εξαιτίας μείωσης του καταβολισμού της PTH και γ) *βραδεία*, εφόσον παραταθεί η υπασβεστιαμία για εβδομάδες, επειδή αυξάνεται η έκφραση του mRNA της PTH και προκαλείται υπερτροφία των παραθυροειδών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το Ca ευαισθητοποιεί όχι μόνο τον δικό του υποδοχέα, αλλά και τον υποδοχέα της βιταμίνης D₃ (VDR).

2. Οστά: Ο ρόλος των CaSR στα οστά είναι διαφορούμενος. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι τοπικές μεταβολές της συγκέντρωσης του Ca, ανεξάρτητες από την γενική κυκλοφορία επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό, διαμέσου άγνωστου μηχανισμού.

Η άμεση ρύθμιση του Ca από τα οστά φαίνεται ότι εξαρτάται και από τα επίπεδά του στο αίμα. Η δυνατότητα διόρθωσης του Ca δια μεταφοράς του από την ανταλλάξιμη περιοχή στα οστά, αν και άμεση, είναι μικρής κλίμακας, με βάση τα κλινικά παραδείγματα.

Μείωση της συγκέντρωσης του Ca από μόνη της αυξάνει την παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, αλλά δεν έχει διευκρινιστεί αν αυτό συμβαίνει διαμέσου του CaSR.

3. Νεφροί: Στους νεφρούς οι CaSR ευρίσκονται κυρίως στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Η ενεργοποίησή τους μειώνει τη μεταφορά του NaCl και την επαναρρόφηση του Ca. Έτσι, το αυξημένο εξωκυττάριο Ca μειώνει τη δραστηριότητα του $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ συμμεταφορέα και των καναλιών K^+ και μειώνει την παρακυτάρια απορρόφηση του Ca. Το Ca ανταγωνίζεται τη δράση της PTH και δημιουργείται έτσι τοπικό αυτορρυθμιστικό σύστημα. Η απώλεια του Na^+ με τα ούρα εξηγεί την υπογκαιμία που παρατηρείται σε υπερασβεστιαϊκές καταστάσεις. Η αυξημένη συγκέντρωση του Ca δρα στην περίπτωση αυτή όπως τα διουρητικά της αγκύλης.

Στο αθροιστικό σωληνάριο της μυελώδους μοίρας του νεφρού οι CaSR που βρίσκονται στην αυλική επιφάνεια δέχονται την επίδραση μεγάλων ποσοτήτων Ca, εξαιτίας μειωμένης επαναρρόφησης από το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Στη θέση αυτή η διέγερση των CaSR μειώνει την διαπερατότητα του ύδατος που οφείλεται στην ADH με συνέπεια υπερασβεστιουρία και πολυουρία. Η τελευταία είναι πρόσφορη επειδή μειώνει τον κίνδυνο λιθογένεσης.

4. Έντερο: Το Ca ρυθμίζει τη δραστηριότητα του TRPV5 διαμέσου ενός μηχανισμού αρνητικής επανατροφοδότησης. Η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca οδηγεί σε αδρανοποίηση των διαύλων του TRPV5.

5. PTHrP

Η σχετιζόμενη με την PTH πρωτεΐνη (PTHrP) παράγεται από τους καρκίνους συμπαγών οργάνων, non Hodgkin λέμφωμα, λευχαιμία, νευροενδοκρινείς όγκους κ.ά. Δεν έχει θέση στη ρύθμιση του Ca σε φυσιολογικές καταστάσεις, παρά μόνο κατά την γαλουχία. Κατά την γαλουχία παρατηρούνται απώλειες Ca διαμέσου του θηλασμού έως και 1000 mg/24ωρο, γεγονός που οδηγεί σε σκελετική απομετάλλωση. Φαίνεται ότι η PTH και $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ δεν διαδραματίζουν βασικό ρόλο και η διαδικασία ρυθμίζεται διαμέσου της PTHrP που παράγεται από τους μαστούς και βρίσκεται σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις στον ορό.

6. Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη είναι κλασική αντικαταβολική ορμόνη του σκελετικού μεταβολισμού. Αναστέλλει την οστεοκλαστική δραστηριότητα και συνεπώς την απελευθέρωση του Ca από τα οστά στην κυκλοφορία. Ο θυρεοειδικός ιστός έχει CaSR, οι οποίοι ελέγχουν την απελευθέρωση της καλσιτονίνης από τα παραθυλακίωδη κύτταρα. Παρά το γεγονός ότι είναι γνωστή η ευεργετική της δράση όταν χορηγείται σε ασθενείς με οστικές διαταραχές (οστεοπόρωση, υπερασβεστιαμία από κακοήθειες κ.ά), ο ρόλος της στην ομοιοστασία του Ca είναι αναπάντεχα περιορισμένος. Επιπλέον δεν έχει εξακριβωθεί νοσολογική οντότητα που να αποδίδεται σε τοξικότητα ή έν-

δεια καλσιτονίνης⁽¹⁹⁾. Ίσως κατά την εγκυμοσύνη και κατά τη γαλουχία να προστατεύει έναντι της υπερβολικής οστικής απορρόφησης, που παρατηρείται σ' αυτές τις καταστάσεις⁽²⁰⁾.

7. Άλλοι παράγοντες ρύθμισης Ca

1. Klotho: Στους νεφρούς, η διαλυτή klotho διεγείρει τη δραστηριότητα του TRPV5, ο οποίος κατευθύνει τη ροή του Ca προς τον ενδοκυττάριο χώρο. Επίσης η αυξάνει τη συγκέντρωση των διαύλων του Ca στην αυλική επιφάνεια του σωληναρίου⁽²¹⁾.

2. Ιστική καλλικρεΐνη: Στο νεφρικό σωληνάριο, η ιστική καλλικρεΐνη μετά τη νεφρική διήθηση δεσμεύεται στους υποδοχείς της κίνινης. Έτσι, δι-αμέσου του μονοπατιού της πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιεί την έκφραση του TRPV5, με αποτέλεσμα αύξηση της σωληναριακής απορρόφησης του Ca. Δεν είναι γνωστό, όμως, πως συμμετέχει συνολικά στην ομοιοστασία του Ca.

3. Το pH: Το pH δεν μεταβάλλει μόνο τη δέσμευση του Ca και συνεπώς το ιονισμένο Ca, αλλά επηρεάζει την επαναρρόφησή του στο νεφρικό σωληνάριο. Η μετακίνηση των κυστιδίων που φέρουν τον βασικό υποδοχέα TRPV5 ελέγχεται από το pH. Έτσι, η εξωκυττάρια αλκάλωση ευνοεί την επανασυγκέντρωσή τους στην αυλική κυτταρική μεμβράνη, με συνέπεια αυξημένη επαναρρόφηση Ca και υπασβεστιουρία, ενώ η οξέωση επιφέρει ανάκλησή τους από την μεμβράνη με συνέπεια υπερασβεστιουρία.

4. Το Mg²⁺: Το Mg²⁺ επηρεάζει το Ca με πολλούς τρόπους. Αυτό όταν είναι ιδιαίτερα χαμηλό μειώνει, τόσο την έκκριση της PTH από τους παραθυρεοειδείς, όσο και τη δράση της στα όργανα-στόχου. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι το Mg²⁺ των ούρων μεταβάλλει ανάλογα το Ca των ούρων.

5. Φωσφόρος: Οι αλληλεπιδράσεις του P με το Ca είναι πολλαπλές, καταρχήν άμεσες εξαιτίας της γνωστής φυσικοχημικής συγγένειας και δεύτερον έμμεσες διαμέσου των κοινών ορμονών, όπως η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, η PTH, η διαλυτή klotho και ο FGF-23. Το γνωστικό αυτό αντικείμενο είναι εκτός του σκοπού της παρούσας συγγραφής.

6. Τα οιστρογόνα: Τα οιστρογόνα κατά την εγκυμοσύνη αυξάνουν την ενεργό διακυττάρια μεταφορά Ca στο έντερο, ίσως ανεξάρτητα από την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁽²²⁾.

8. Ρύθμιση του Ca

Η συγχρονισμένη δράση των ασβεστιοτρόπων ορμονών και συγκεκριμένα της PTH και της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση του Ca. Η δράση αυτή ενορχηστρώνεται από το ίδιο το Ca διαμέσου των CaSR, όπως ήδη αναφέρθηκε. Σε καταστάσεις μείωσης της συγκέντρωσης του Ca προκαλείται αύξηση της έκκρισης της PTH, γεγονός που έχει 3 συνέπειες, δύο άμεσες από τους νεφρούς και τα οστά και μία έμμεση από το έντερο. Η PTH αυξάνει άμεσα τη νεφρική επαναρρόφηση Ca και την απελευθέρωσή του από τα οστά, εξαιτίας αύξησης της οστεοκλαστικής δραστηριότητας.

Η PTH διεγείρει τη σύνθεση της 1α-υδροξυλάσης των νεφρών που μετατρέπει την $25(\text{OH})\text{D}_3$ σε $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και καταστέλλει την 24-υδροξυλάση που μετατρέπει την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ σε αδρανή $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή και μειωμένο καταβολισμό της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Η αύξηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ αυξάνει την εντερική απορρόφηση του Ca. Οι δύο αυτές ενέργειες έχουν ως αποτέλεσμα τη διόρθωση της συγκέντρωσης του Ca. Η αύξηση αυτή γίνεται άμεσα αισθητή από τους παραθυρεοειδείς διαμέσου των CaSR, με αποτέλεσμα τη διακοπή της περαιτέρω αύξησης της PTH. Στο

ίδιο αποτέλεσμα οδηγεί η αύξηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Η αντίθετη οδός ακολουθείται σε καταστάσεις αύξησης της συγκέντρωσης του Ca του ορού.

Η παραπάνω διαδικασία, είτε από την μία, είτε προς τη άλλη κατεύθυνση είναι σχετικά αργή, όμως η απόκριση στην υπασβεστιαϊμία, σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα, είναι ταχύτατη. Το φαινόμενο αυτό δεν μπορεί να εκπληρωθεί διαμέσου των αργών σχετικά δραστηριοτήτων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Άρα, το έντερο δεν συμμετέχει στην άμεση λεπτό προς λεπτό ρύθμιση του Ca. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο ρόλος του εντέρου είναι καθοριστικός στη διατήρηση του ισοζυγίου του Ca και της οστικής μάζας. Το Ca αποθηκεύεται στα οστά που είναι, όπως αναφέρθηκε δεξαμενή του, απ' όπου μετακινείται, όταν χρειάζεται, προκειμένου να αποκατασταθεί η συγκέντρωσή του στον ορό.

Επίσης, η άμεση διόρθωση του Ca δε γίνεται από τους νεφρούς, αφού αυτή παρατηρείται ακόμη και σε νεφρεκτομηθέντα πειραματόζωα⁽²³⁾. Από την άλλη ο οστικός μεταβολισμός είναι εξαιρετικά βραδύς. Η μετακίνηση του Ca που οφείλεται στην οστική απορρόφηση καθυστερεί και δε μπορεί να επιφέρει άμεση διόρθωση.

Άρα παραμένει το ερώτημα από που αντλούνται οι απαραίτητες ποσότητες για τη διόρθωση του Ca; Θεωρείται ότι υπάρχει μία άμεσα ανταλλάξιμη περιοχή Ca στα οστά από και προς την οποία είναι δυνατή η ταχύτατη μετακίνηση του Ca⁽²⁴⁾. Η PTH και το ίδιο το Ca κινητοποιούν, όχι καλά διευκρινισμένους μηχανισμούς στους οποίους συμμετέχουν οι μη κολλαγονικές πρωτεΐνες (λ.χ.οστεοκαλσίνη, οστεονεκτίνη), το πυροφωσφορικό και άλλες ουσίες που μελετώνται εντατικά τα τελευταία χρόνια.

Είναι φανερό ότι η περαιτέρω διαλεύκανση των μηχανισμών της ρύθμισης του Ca θα συνδράμει στη κατανόηση και παθολογικών καταστάσεων κατανομής του Ca που συνδέονται με αυξημένη θνητότητα, όπως είναι οι εξωσκελετικές-αγγειακές ασβεστώσεις⁽²⁵⁾

9. Βιβλιογραφία

1. Campbell AK. Calcium as an intracellular regulator. *Proc Nutr Soc* 1990; 49: 51-56.
2. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet* 1998; 352: 306-311.
3. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: S23-S30.
4. Taylor GJ, Bushinsky AD. Calcium and phosphorus homeostasis. *Blood Purif* 2009; 27: 387-394.
5. Favus JM, Goltzman D. Regulation of calcium and magnesium. In: *Primer on the metabolic bone disorders and disorders of mineral metabolism* 7th edition by ASBMR, p.p. 104-108.
6. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr* 2004; 134: 3137-3139.
7. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int* 1991; 40: 1177-1189.
8. Bushinsky DA. Calcium and phosphorus homeostasis. In: Greenberg AN (eds): *Primer on Kidney Diseases*, 4th Edition, Philadelphia, Elsevier, 2005; p.p. 120-130.
9. Torres PU, Prie D, Molina-Bletry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 2007; 71: 730-737.
10. Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Ann Med* 2008; 40: 82-91.
11. McCormick CC. Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *J Nutr* 2002; 132: 3428-3430.

12. Friedman AP, Tenenhouse SH. Renal handling of calcium and phosphorus. In: Disorders of bone and mineral metabolism. Coe LF, Favus JM (eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2002; p.p. 1-33.

13. Perez AV, Picotto G, Carpentieri AR, Rivoira MA, Peralta Lopez ME, Tolosa de Talamoni NG. Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway. *Digestion* 2008; 77: 22-34.

14. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J Cell Biochem* 2003; 88: 387- 393.

15. Weaver CM, Martin BR, Plawecki KL, et al. Differences in calcium metabolism between adolescent and adult females. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 577-581

16. Hoenderop JG, Muller D, van der Kemp AW, et al. Calcitriol controls the epithelial calcium channel in kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1342-1349.

17. Nemere I, Larsson D. Does PTH have a direct effect on intestine? *J Cell Biochem* 2002; 86: 29-34.

18. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2p)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575-580.

19. Miller S. Calcitonin - guardian of the mammalian skeleton or is it just a fish story? *Endocrinology* 2006; 147: 4007-4009.

20. Woodrow JP, Sharpe CJ, Fudge NJ, Hoff AO, Gagel RF, Kovacs CS. Calcitonin plays a critical role in regulating skeletal mineral metabolism during lactation. *Endocrinology* 2006; 147: 4010-4021.

21. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The glucuronidase Klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005; 310: 490-493.

22. Colin EM, Van Den Bemd GJ, Van Aken M, et al. Evidence for involvement of 17-estradiol in intestinal calcium absorption independent of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ level in the rat. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 57-64.
23. Lewin E, Wang W, Olgaard K. Rapid recovery of plasma ionized calcium after acute induction of hypocalcaemia in parathyroidectomized and nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 604-609.
24. Pirklbauer M, Mayer G .The exchangeable calcium pool: physiology and pathophysiology in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Advance Access* published May 5, 2011.
25. Shanahan CM. Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 361-367.

Ερωτήσεις

1. Ποια από τις παρακάτω ουσίες δεν είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση του Ca;

- α) 1,25(OH)₂D₃;
- β) PTH;
- γ) Καλσιτονίνη;
- δ) Ιονισμένο Ca;

2. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος;

- α) Η PTH έχει άμεση δράση στους νεφρούς (όσον αφορά στο Ca);
- β) Η PTH αυξάνει την οστεοβλαστική δραστηριότητα;
- γ) Η PTH έχει έμμεση δράση στο έντερο (όσον αφορά στο Ca);
- δ) Η PTH έχει άμεση δράση στο έντερο (όσον αφορά στο Ca);

3. Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (ποιο είναι λάθος);

- α) Αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση του Ca;
- β) Καταστέλλει τη σύνθεση της PTH;
- γ) Ευαισθητοποιεί τους CaSR;
- δ) Βοηθά στο σχηματισμό του υδροξυαπατίτη;
- ε) Επηρεάζει μόνο την διακυττάρια εντερική μεταφορά Ca;

4. Η άμεση διόρθωση της υπασβεσταιμίας εξαρτάται (ποιο είναι λάθος);

- α) Από την οστεοκλαστική δραστηριότητα;
- β) Από την PTH;
- γ) Από τους CaSR;
- δ) Από το ιονισμένο Ca;

5. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό;

- α) Το Ca ρυθμίζει την ομοιοστασία του μόνο διαμέσου της PTH και της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$;
- β) Οι νεφροί είναι απαραίτητοι για την άμεση ρύθμιση Ca;
- γ) Το έντερο είναι απαραίτητο για την άμεση ρύθμιση Ca;
- δ) Η αύξηση της λειτουργίας των οστεοκλαστών δεν είναι υπεύθυνη για την άμεση διόρθωση του Ca;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. γ
- 3. ε
- 4. α
- 5. δ

Κυτταρική λειτουργία και ασβέστιο

Κωνσταντίνος Ν. Αδαμίδης

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Κέντρο -
Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Αττικής «Ιανός-Λαϊκή Μέριμνα»

Κύρια σημεία

- Το 99% του Ca^{2+} στον οργανισμό περιέχεται στα οστά και στα δόντια, ενώ λιγότερο από το 1% κατανέμεται στον εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο χώρο
- Το ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) και τα μιτοχόνδρια των κυττάρων λειτουργούν ως ενδοκυττάρια αποθήκες Ca^{2+}
- Η κυτταροπλασματική συγκέντρωση του Ca^{2+} ρυθμίζεται αυστηρά και είναι κατά 10000 φορές χαμηλότερη απ' αυτήν του εξωκυττάρου υγρού, εξαιτίας της συνεχούς ενεργητικής απομάκρυνσής του προς τον εξωκυττάριο χώρο και προς το ΕΔ
- Η συγκέντρωση του εξωκυττάρου Ca^{2+} επηρεάζει σημαντικά την διεγερσιμότητα των νευρικών κυττάρων
- Το Ca^{2+} συμβάλλει στη δημιουργία του δυναμικού ενεργείας των μυϊκών ινών και ενεργοποιεί την διαδικασία της μυϊκής συστολής
- Το Ca^{2+} αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους διαβιβαστές μηνυμάτων στην κυτταρική επικοινωνία
- Οι απότομες αυξήσεις του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} πυροδοτούν σηματοδοτικά μονοπάτια που αφορούν σε όλο το φάσμα των μεταβολικών λειτουργιών του κυττάρου από την γέννησή του μέχρι και τον κυτταρικό θάνατο
- Το Ca^{2+} παίζει σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση, ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια και πολλούς παράγοντες στον καταρράκτη της πήξης

1. Εισαγωγή

Το ασβέστιο είναι ένα από τα αφθονότερα κατιόντα του ανθρώπινου σώματος. Η συνολική του ποσότητα ανέρχεται στα 1-2 kg αντιπροσωπεύ-

οντας έτσι το 2% περίπου του σωματικού βάρους ενός μέσου ενήλικα. Το 99% της ποσότητάς του περιέχεται στα οστά και στα δόντια, ενώ μόλις το 1% κατανέμεται στον εξωκυττάριο και στον ενδοκυττάριο χώρο⁽¹⁾. Πέρα από την επιμετάλλωση των οστών, το ασβέστιο στις μέρες μας έχει πια αναγνωριστεί ως ένας από τους σημαντικότερους αγγελιοφόρους μηνυμάτων σε κυτταρικό επίπεδο. Συμμετέχει στη ρύθμιση σχεδόν κάθε κυτταρικής δραστηριότητας από τον πολλαπλασιασμό μέχρι και τον κυτταρικό θάνατο με τρόπο που θα αναπτυχθεί στην παρούσα συζήτηση.

2. Ασβέστιο και οστά

Στα οστά το Ca^{2+} απαντάται σχεδόν αποκλειστικά με τη μορφή των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Η εναπόθεση του υδροξυαπατίτη γίνεται μεταξύ των ινών του κολλαγόνου και της θεμέλειας ουσίας, προσδίδοντας έτσι στο οστό την απαραίτητη αντοχή στη συμπίεση, ενώ το κολλαγόνο προσδίδει την αντοχή στην τάση⁽²⁾. Λιγότερο από το 1% (0,5-1%) του Ca^{2+} των οστών, περίπου 5-10 gr στο σύνολο, απαντάται ως άμορφο $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ και $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Η ποσότητα αυτή αποτελεί το ανταλλάξιμο ασβέστιο των οστών και βρίσκεται σε απόλυτη ισορροπία μ' αυτό του εξωκυτταρίου υγρού (ΕΞΚΥ). Έτσι όταν υπάρχει ανάγκη, μέρος της ποσότητας αυτής δύναται να απορροφηθεί και να αποκαταστήσει τη συγκέντρωσή του Ca^{2+} του ΕΞΚΥ στα φυσιολογικά επίπεδα. Πέρα από τα οστά και τα μιτοχόνδρια πολλών ιστών, ιδιαίτερα του ήπατος και του εντέρου, περιέχουν σημαντικές ποσότητες ανταλλάξιμου ασβεστίου συμβάλλοντας έτσι στην ομοιόσταση και την σταθερότητα της συγκέντρωσης του Ca^{2+} του ΕΞΚΥ⁽³⁾. Αντίθετα όταν υπάρχει αύξηση του Ca^{2+} του ΕΞΚΥ, η επιπλέον ποσότητα εναποτίθεται ταχέως στα οστά. Στην ισορροπία αυτή κεντρικό ρόλο παίζουν οι παραθυρεοειδείς αδένες⁽²⁾.

3. Κατανομή ασβεστίου

Οι συγκεντρώσεις του Ca^{2+} και του φωσφόρου στο ΕΞΚΥ είναι σαφώς υψηλότερες απ' αυτές που απαιτούνται για την καθίζηση των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη. Ωστόσο η ύπαρξη αναστολέων, όπως το πυροφωσφορικό⁽⁴⁾, η φετουίνη-A (fetuin-A)⁽⁵⁾ και η matrix-gla πρωτεΐνη (MGP) αποτρέπει το φαινόμενο⁽⁶⁾. Περίπου το 40% από το ασβέστιο του πλάσματος είναι δεσμευμένο με πρωτεΐνες και κυρίως αλβουμίνη⁽⁷⁾, το 10% υπάρχει με τη μορφή συμπλόκων με κιτρικές, θειικές και φωσφορικές ρίζες, ενώ το 50% υφίσταται στο πλάσμα σε ελεύθερη ιονισμένη μορφή⁽⁸⁾.

Μέσα στα κύτταρα το Ca^{2+} βρίσκεται κυρίως στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) και στα μιτοχόνδρια ή συνδεμένο με διάφορες κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες, οι οποίες είναι γνωστές ως EF-hand πρωτεΐνες και ο ρόλος των οποίων είναι να δεσμεύουν και να ρυθμίζουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του Ca^{2+} , καθώς και να αποκωδικοποιούν και να μεταφέρουν τα σήματά του στους εκάστοτε στόχους. Από τις σημαντικότερες τέτοιες πρωτεΐνες είναι η καλμοντουλίνη (CaM) στην οποία θα γίνει αναφορά παρακάτω⁽⁹⁾. Έτσι η ελεύθερη ιονισμένη μορφή του μέσα στο κυτταρόπλασμα διατηρείται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις (0,1-1 μM), δηλαδή κατά 10000 φορές χαμηλότερη από αυτή του ΕΞΚΥ^(10,11).

4. Αντλίες ασβεστίου (Ca^{2+} -ΑΤΡάση και $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ανταλλαγές)

Η τεράστια αυτή κλίση συγκέντρωσης διατηρείται εξαιτίας της διαρκούς ενεργητικής απομάκρυνσης του Ca^{2+} από το κυτταρόπλασμα, είτε προς τον εξωκυττάριο χώρο, είτε προς ενδοκυττάρια αποθηκευτικά οργανύλια όπως το ΕΔ και τα μιτοχόνδρια και επιτυγχάνεται με τη λειτουργία μιας Ca^{2+} -ΑΤΡάσης⁽¹²⁾ ή σε αντιμεταφορά με Na^+ σε ορισμένους ιστούς⁽¹³⁾. Η

Ca²⁺-ΑΤΡάση (PMCA) είναι μία ΑΤΡάση μεγάλης συγγένειας με το Ca²⁺ (σταθερά $K_m \leq 0,5 \mu\text{M}$), γεγονός που της δίνει τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης μ' αυτό, ακόμη και στις πολύ χαμηλές κυτταροπλασματικές συγκεντρώσεις (~0,2 μM)⁽¹⁴⁾. Βρίσκεται πρακτικά σ' όλα τα κύτταρα, είτε στην κυτταρική τους μεμβράνη (plasma membrane Ca²⁺-ΑΤΡάσες), όπου μεταφέρει ενεργητικά το Ca²⁺ εκτός του κυττάρου, είτε στη μεμβράνη διαφόρων κυτταρικών οργανυλίων, όπως το ΕΔ (sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ΑΤΡάσες), όπου το μεταφέρει μέσα σ' αυτά. Υπάρχουν τέσσερις ισομορφές της αντλίας (PMCA 1-4) που κωδικοποιούνται από ισάριθμα γονίδια^(12,15).

Ο αντιμεταφορέας Na⁺/Ca²⁺ (NCX) χρησιμοποιώντας την διαμεμβρανική κλίση συγκέντρωσης του Na⁺ που δημιουργεί η Na⁺/K⁺-ΑΤΡάση, απομακρύνει το Ca²⁺ προς τον εξωκυττάριο χώρο με στοιχειομετρική αναλογία 1 Ca²⁺/3 Na⁺. Μέχρι στιγμής έχουν ταυτοποιηθεί τρία γονίδια υπεύθυνα για τον NCX στα θηλαστικά, που κωδικοποιούν αντίστοιχα τον NCX1 που εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, μεταξύ των οποίων ο νεφρός, η καρδιά και ο εγκέφαλος και τους NCX2 και NCX3 που εκφράζονται στον εγκέφαλο και στους σκελετικούς μύες⁽¹³⁾.

5. Δίαυλοι ασβεστίου

Το Ca²⁺ εισέρχεται στα κύτταρα διαμέσου καναλιών-διαύλων, οι οποίοι είναι είτε κοινοί για διάφορα κατιόντα (Transient Receptor Potential Cation channels-TRPC), είτε ειδικό για το Ca²⁺. Οι δίαυλοι γενικά διακρίνονται: α) σ' αυτούς των οποίων η διάνοιξη πραγματοποιείται μετά από την επίδραση κάποιου διαβιβαστή όπως λ.χ. η ακετυλοχολίνη και β) σ' αυτούς που η διάνοιξή τους πυροδοτείται από αλλαγές του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης (voltage-gated channels)⁽¹⁶⁾.

6. Ασβέστιο και δυναμικό ενεργείας

Σε ορισμένα κύτταρα το Ca^{2+} συμβάλλει είτε μαζί, είτε αντί του Na^+ στη δημιουργία και στη διατήρηση του δυναμικού ενεργείας. Αυτό συντελείται διαμέσου των εξαρτώμενων από το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης διαύλων Ca^{2+} (voltage-gated calcium channels). Έτσι κατά την εκπόλωση της μεμβράνης από κάποιο ερέθισμα, μεγάλη ποσότητα Ca^{2+} εισρέει μαζικά προς το εσωτερικό του κυττάρου εξαιτίας της μεγάλης κλίσης συγκέντρωσης, συμβάλλοντας έτσι στην περαιτέρω εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Η αντίδραση των διαύλων αυτών είναι κατά 10-20 φορές πιο αργή από τους αντίστοιχους voltage-gated channels του Na^+ (ταχείς δίαυλοι), γι' αυτό και ονομάζονται αργοί δίαυλοι και προκαλούν παρατεταμένης διάρκειας εκπόλωση. Οι αργοί αυτοί δίαυλοι του Ca^{2+} υπάρχουν ιδιαίτερα στα μυοκαρδιακά κύτταρα και στα λεία μυϊκά κύτταρα. Χαρακτηρίζονται ως L-type ακριβώς εξαιτίας της αργής τους αντίδρασης (Long lasting) και αποκλείονται από τις διυδροπυριδίνες (DHP) (λ.χ. νιφεδιπίνη), τις φαινυλαλκυλαμίνες (PAA) (λ.χ. βεραπαμίλη) και τις βενζοθειαζεπίνες (BTZ) (λ.χ. διλτιαζέμη)^(16,17).

7. Ασβέστιο και νευρική διεγερσιμότητα

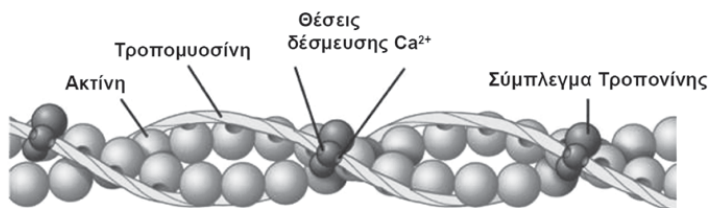
Η συγκέντρωση του Ca^{2+} στο $\text{E}\Xi\text{KY}$ επηρεάζει το επίπεδο του δυναμικού της μεμβράνης στο οποίο ενεργοποιούνται οι ταχείς δίαυλοι του Na^+ . Έτσι σε σοβαρού βαθμού υπασβεστιαμία αυτοί ενεργοποιούνται πολύ πιο εύκολα, με αποτέλεσμα την εύκολη διέγερση ή και αυτόματη ενίοτε εκπόλωση των νευρικών ινών, με τελική κατάληξη τη συνεχή μυϊκή σύσπαση και τετανία. Το αντίθετο συμβαίνει σε υψηλές συγκεντρώσεις Ca^{2+} (υπερασβεστιαμίας), οι οποίες ελαττώνουν την διαπερατότητα της κυτταρικής

μεμβράνης της νευρικής ίνας στα Na^+ , την σταθεροποιούν και ελαττώνουν την διεγερσιμότητά της, με αποτέλεσμα τη μυϊκή αδυναμία⁽¹⁷⁾.

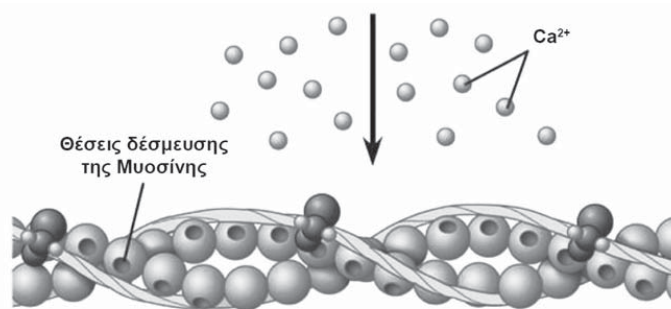
8. Ασβέστιο και μυϊκή συστολή

8.1. Σκελετικοί μύες

Τα Ca^{2+} είναι απολύτως απαραίτητα και στη λειτουργία των μυών. Το δυναμικό ενεργείας, μετά την άφιξη του νευρικού ερεθίσματος, εξαπλώνεται σ' όλη την έκταση της μυϊκής ίνας διαμέσου των T-σωληνίσκων. Στη συνέχεια αυτό γίνεται αντιληπτό από τους διϋδροπυριδινικούς υποδοχείς (DHPr) της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίοι είναι συζευγμένοι με διαύλους απελευθέρωσης Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (ΣΔ) και η διέγερσή τους οδηγεί σε απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας ιόντων στο κυτταροπλάσμα. Το Ca^{2+} του κυτταροπλάσματος συνδέεται στη συνέχεια με την υπομονάδα C της τροπονίνης (troponin-C) και προκαλεί αναδιαμόρφωση της διάταξής της στο χώρο. Η αναδιαμόρφωση αυτή του μορίου της τροπονίνης οδηγεί σε αποκάλυψη των ενεργών θέσεων σύνδεσης της ακτίνης με την μυοσίνη, επιτρέποντας έτσι στις εγκάρσιες γέφυρες-κεφαλές της τελευταίας να συνδεθούν με τα ινίδια της ακτίνης και να αρχίσει η συστολή. Όλο το παραπάνω φαινόμενο περιγράφεται με τον όρο «ηλεκτρομηχανική ζεύξη»^(18,19) (Εικόνα 1).



Α) Νημάτιο Ακτίνης. Οι θέσεις δέσμευσης της μυοσίνης είναι αποκλεισμένες



B) Νημάτιο Ακτίνης. Μετά την σύνδεση του Ca^{2+} , οι θέσεις δέσμησης της μυοσίνης είναι εκτεθημένες.

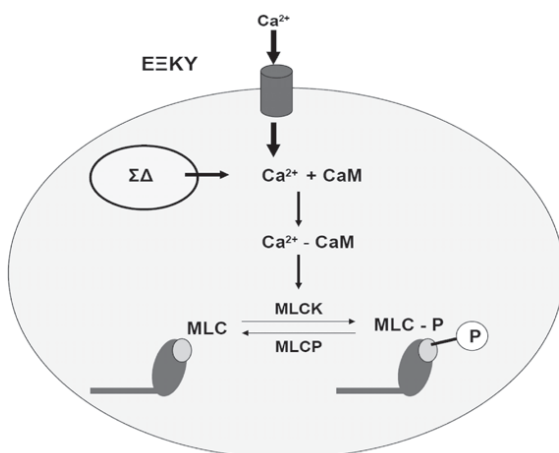
Εικόνα 1: A) Το νημάτιο ακτίνης αποτελείται από ινίδια ακτίνης, από τροπομυοσίνη και το σύμπλεγμα τροπονίνης που αποτελείται από τις υπομονάδες *trop-T*, *trop-I*, *trop-C*. Η τροπομυοσίνη ελίσσεται γύρω από τα ινίδια ακτίνης έτσι ώστε να καλύπτει τις θέσεις σύνδεσης με τις κεφαλές της μυοσίνης. Η *trop-I* έχει μεγάλη συγγένεια με την ακτίνη, η *trop-T* με την τροπομυοσίνη, ενώ η *trop-C* με το Ca^{2+} . Ο ρόλος της τροπονίνης εικάζεται ότι είναι η συγκράτηση των αλύσων ακτίνης και τροπομυοσίνης μεταξύ τους. **B)** Η σύνδεση του Ca^{2+} με την *trop-C* προκαλεί αναδιμόρφωση του συμπλέγματος της τροπονίνης και της τροπομυοσίνης και αποκάλυψη των ενεργών θέσεων δέσμησης της μυοσίνης

8.2. Λείοι μύες

Όπως στους σκελετικούς μύες έτσι και στους λείους, το ερέθισμα για την έναρξη της συστολής είναι η αύξηση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} . Αυτή μπορεί να συντελεστεί ως απάντηση σε μία νευρική διέγερση, σ' ένα ορμονικό ερέθισμα ή μία χημική μεταβολή στο περιβάλλον τους (όπως οι μεταβολές του pH), ακόμη και σ' ένα μηχανικό ερέθισμα, όπως η διάταση. Τα ερεθίσματα αυτά οδηγούν στην εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, στην ενεργοποίηση των L-type διαύλων Ca^{2+} και στην μαζική εισροή ιόντων Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο⁽²⁰⁾.

Σημαντική διαφορά είναι ότι οι λείες μυϊκές ίνες, ως βασική ρυθμιστική

πρωτεΐνη, περιέχουν καλμοντουλίνη (CaM) αντί της τροπονίνης. Το Ca^{2+} συνδέεται με την καλμοντουλίνη και κατόπιν το σύμπλεγμα τους ενεργοποιεί την κινάση της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης (Myosin Light Chain Kinase) η οποία στη συνέχεια φωσφορυλιώνει μία από τις ελαφρές αλυσούς της μυοσίνης (στην κεφαλή της). Η φωσφορυλίωση αυτή ενεργοποιεί την ATPάση της μυοσίνης και έτσι διασπάται το ATP, με την ενέργεια του οποίου αρχίζει η μυϊκή συστολή. Αντίθετα, η ελάττωση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} οδηγεί στην ενεργοποίηση της φωσφατάσης της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης (Myosin Light Chain Phosphatase) που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και η οποία αποφωσφορυλιώνει την κεφαλή της μυοσίνης οδηγώντας έτσι σε αποδέσμευσή της από την ακτίνη και χάλαση της ίνας (Εικόνα 2).

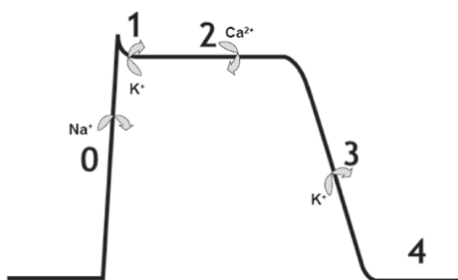


Εικόνα 2: Το Ca^{2+} εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα κυρίως από τον εξωκυττάριο χώρο (ΕΞΚΥ) και λιγότερο από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (ΣΔ). Εκεί συνδέεται με την καλμοντουλίνη (CaM) και στη συνέχεια το σύμπλεγμα Ca^{2+} -CaM ενεργοποιεί την κινάση της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης (MLCK). Η MLCK φωσφορυλιώνει την ελαφρά αλυσού της μυοσίνης (MLC) ενεργοποιεί την ATPάση της μυοσίνης και έτσι διασπάται το ATP με την ενέργεια του οποίου αρχίζει η μυϊκή συστολή. Το αντίθετο συμβαίνει κατά την ελάττωση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} η οποία ενεργοποιεί την φωσφατάση της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης (MLCP) και έτσι αποφωσφορυλιώνεται η κεφαλή της μυοσίνης οδηγώντας σε χάλαση της ίνας

Η κυτταρική μεμβράνη των λείων μυϊκών ινών έχει πολύ περισσότερους διαύλους Ca^{2+} και λιγότερους διαύλους Na^+ σε σχέση με τους σκελετικούς μύες. Το γεγονός αυτό καθιστά το Ca^{2+} πολύ πιο σημαντικό ιόν στη γένεση του δυναμικού ενεργείας στην κατηγορία αυτή των μυών. Επιπλέον αυτή η μαζική είσοδος των Ca^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας έχει άμεση επίδραση και στη συστολή της μυϊκής ίνας. Έτσι το Ca^{2+} αποκτά διπλό ρόλο στους λείους μύες, όπου ταυτόχρονα συμβάλλει στην κυτταρική εκπόλωση, αλλά και στη μυϊκή συστολή. Στην πραγματικότητα το Ca^{2+} που προκαλεί την συστολή των λείων μυϊκών ινών προέρχεται κυρίως από το ΕΞΚΥ κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας, καθώς αυτές δεν έχουν ιδιαίτερα ανεπτυγμένο ΣΔ, αντίθετα από ότι συμβαίνει στους σκελετικούς μύες όπου το απαραίτητο Ca^{2+} για τη μυϊκή συστολή προέρχεται κυρίως από το ΣΔ. Για το λόγο αυτό η ένταση της συστολής στους λείους μύες εξαρτάται πολύ περισσότερο από το Ca^{2+} του ΕΞΚΥ σε σχέση με τους γραμμωτούς⁽²¹⁾.

8.3. Ασβέστιο και καρδιακός μύες

Στον καρδιακό μυ, όπως και στους λείους μύες, το Ca^{2+} συμβάλλει στη δημιουργία του δυναμικού ενεργείας και δεύτερον πυροδοτεί και καθορίζει την ένταση της μυϊκής συστολής. Το δυναμικό ενεργείας στην μυοκαρδιακή ίνα καθορίζεται από δύο τύπους διαύλων: α) τους ταχείς διαύλους Na^+ , από τους οποίους εισέρχονται Na^+ , β) τους αργούς (L-type) διαύλους Ca^{2+} , των οποίων η διάνοιξη, όπως έχει ήδη αναφερθεί, γίνεται πιο αργά και διαρκεί περισσότερο χρόνο. Αυτοί διαμορφώνουν και την χαρακτηριστική εικόνα «πλατό» που παρουσιάζει το δυναμικό ενεργείας της μυοκαρδιακής ίνας (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Δυναμικό ενεργείας της μυοκαρδιακής ίνας. **Φάση 0:** ταχεία εκπόλωση λόγω διάνοιξης των ταχέων διαύλων Na^+ και μαζικής εισόδου Na^+ στο κύτταρο. **Φάση 1:** ταχεία επαναπόλωση λόγω σύγκλεισης των διαύλων Na^+ , διάνοιξης των διαύλων K^+ και εξόδου K^+ από το κύτταρο. **Φάση 2:** πλατώ λόγω διάνοιξης των βραδέων διαύλων Ca^{2+} και εισόδου Ca^{2+} στο κύτταρο. **Φάση 3:** τελική φάση ταχείας επαναπόλωσης. Σύγκλειση διαύλων Ca^{2+} και έξοδος K^+ από το κύτταρο. **Φάση 4:** φάση ηρεμίας

Το Ca^{2+} που εισέρχεται στο εσωτερικό της μυϊκής ίνας ενεργοποιεί στη συνέχεια τους ευαίσθητους στην ρυανοδίνη διαύλους Ca^{2+} (ryanodine receptor channels) της μεμβράνης του ΣΔ προκαλώντας έτσι την απελευθέρωση επιπλέον Ca^{2+} στο σαρκόπλασμα. Έτσι ενεργοποιείται η μυϊκή συστολή, η οποία εξαιτίας της χρονικής παράτασης του δυναμικού ενεργείας, διαρκεί 15 φορές περισσότερο απ' ό,τι στους σκελετικούς μύες. Χωρίς την παρουσία του εξωκυττάριου Ca^{2+} και των αργών διαύλων, η ένταση της καρδιακής συστολής θα ήταν πολύ πιο αδύναμη, καθώς το ΣΔ των μυοκαρδιακών ινών είναι λιγότερο ανεπτυγμένο απ' ό,τι στους γραμμωτούς μύες, αδυνατώντας έτσι να της προμηθεύσει όλο το Ca^{2+} που είναι απαραίτητο για την συστολή. Στην πραγματικότητα, όπως και στους λείους μύες, η ένταση της καρδιακής συστολής εξαρτάται κυρίως από το Ca^{2+} του ΕΞΚΥ, αντίθετα απ' ό,τι συμβαίνει στους σκελετικούς μύες των οποίων η συστολή

καθορίζεται σχεδόν αποκλειστικά από το Ca^{2+} του ΣΔ. Στο τέλος του δυναμικού ενεργείας και της μυϊκής συστολής η είσοδος του Ca^{2+} στο σαρκόπλασμα διακόπτεται κι αυτό αντλείται και πάλι διαμέσου της ειδικής Ca^{2+} -ΑΤΡάσης, αλλά και σε αντιμεταφορά με Na^+ , εκτός του σαρκοπλάσματος (στον εξωκυττάριο χώρο και μέσα στο ΣΔ)⁽²²⁾.

9. Υποδοχέας ασβεστίου-το ασβέστιο ως 1^{ος} αγγελιοφόρος

Οι διακυμάνσεις της συγκέντρωσης του εξωκυττάριου Ca^{2+} γίνονται αντιληπτές από ειδικό υποδοχέα, ο οποίος αρχικά εντοπίστηκε στην κυτταρική μεμβράνη των παραθυρεοειδών αδένων (Calcium sensing Receptor-CaSR)⁽²³⁾. Αυτός αποτελείται από 1078 αμινοξέα και είναι συζευγμένος με G-πρωτεΐνη. Η διέγερσή του ενεργοποιεί την φωσφολιπάση C (PLC), η οποία με μηχανισμό που περιγράφεται παρακάτω, οδηγεί στην απελευθέρωση Ca^{2+} από τις ενδοκυτταρικές αποθήκες. Η αύξηση αυτή του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} προκαλεί ελάττωση της έκκρισης της παραθορμόνης (PTH). Αντίθετα η ελάττωση του εξωκυττάριου Ca^{2+} αναστέλλει την παραπάνω διαδικασία και διεγείρει την έκκρισή της. Παρόλο που η λειτουργία του CaSR σχετίζεται κυρίως με την έκκριση της PTH, φαίνεται ότι επιπλέον ελέγχει και τη σύνθεσή της σε γονιδιακό επίπεδο, ενώ αναστέλλει και την υπερπλασία των παραθυρεοειδικών κυττάρων⁽²⁴⁾.

Εκτός από τους παραθυρεοειδείς αδένες, ο CaSR έχει ταυτοποιηθεί και σ' άλλους ιστούς όπως στα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένου, στα νεφρικά σωληνάκια, σε οστεοκλάστες και οστεοβλάστες, στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και στον πλακούντα. Ειδικότερα φαίνεται ότι στα κύτταρα C διεγείρει την έκκριση καλσιτονίνης, ενώ στα νεφρικά σωληνάκια ελέγχει την έκφραση της αντλίας έκκρισης K^+ (ROMK) στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (TALH) και την έκφραση της υδατοπορίνης-2 (aquaporin-2)

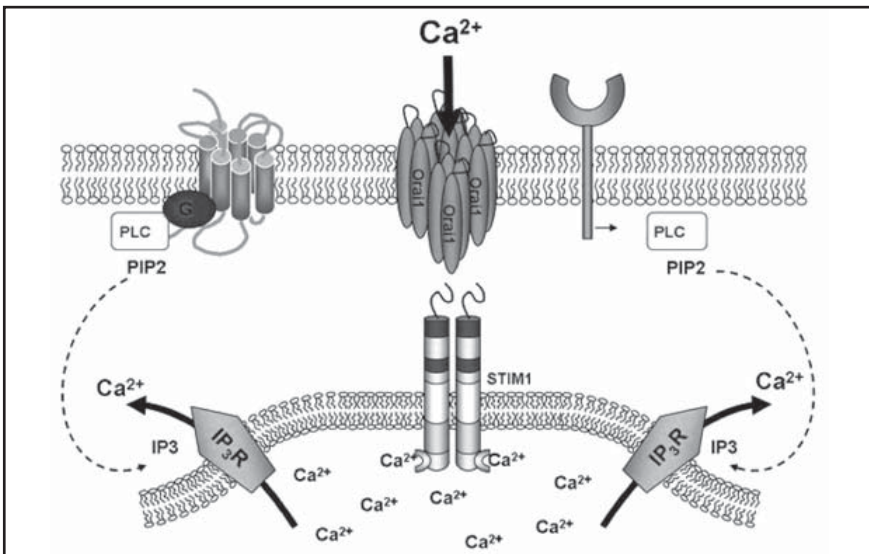
στο αθροιστικό σωληνάριο. Γίνεται λοιπόν σαφές πως διαμέσου του CaSR το εξωκυττάριο Ca^{2+} αποκτά το ρόλο 1^{ου} αγγελιοφόρου στη διαβίβαση βιολογικών μηνυμάτων⁽²⁵⁾.

10. Το ασβέστιο ως 2^{ος} αγγελιοφόρος μηνυμάτων

Εκτός από τη διαβίβαση μηνυμάτων στον εξωκυττάριο χώρο, το Ca^{2+} παίζει μείζονα ρόλο και ως ενδοκυττάριος διαβιβαστής ερεθισμάτων μεγάλης σημασίας για τις κυτταρικές λειτουργίες. Έτσι η σύνδεση κάποιου διαβιβαστή ή μιας ορμόνης με τον υποδοχέα της στην κυτταρική μεμβράνη ενεργοποιεί την φωσφολιπάση C (PLC), η οποία καταλύει τη διάσπαση της διφωσφορικής φωσφατιδινοσιτόλης (PIP_2), με αποτέλεσμα την παραγωγή τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP_3) και διακυλογλυκερόλης (DAG). Η IP_3 είναι αυτή που προκαλεί απελευθέρωση Ca^{2+} από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες (ενδοπλασματικό δίκτυο), το οποίο αποκτά έτσι το ρόλο 2^{ου} αγγελιοφόρου στη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας. Το Ca^{2+} στη συνέχεια συνδέεται με την καλμοντουλίνη (CaM), η οποία αποτελεί τον σημαντικότερο αποδέκτη των ενδοκυττάρειων Ca^{2+} και το σύμπλεγμά τους ενεργοποιεί ή αδρανοποιεί πλέον διάφορες πρωτεϊνικές κινάσες, ρυθμίζοντας έτσι λειτουργίες όπως η μυϊκή συστολή, η εκκριτική δραστηριότητα και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων⁽²⁶⁾.

Παρόμοιο ρόλο στο μηχανισμό δράσης πεπτιδικών ορμονών και κατεχολαμινών παίζει και η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP), η οποία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους δεύτερους αγγελιοφόρους. Σε πολλά κύτταρα ορισμένες ορμόνες δρουν διαμέσου αύξησης του ενδοκυττάρειου Ca^{2+} , ενώ κάποιες άλλες πυροδοτούν το σχηματισμό του cAMP. Στη συνέχεια οι δύο δεύτεροι αγγελιοφόροι εκδηλώνουν, είτε συνεργική, είτε ανταγωνιστική δράση⁽²⁷⁾.

Η πτώση των επιπέδων του Ca^{2+} μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο γίνεται αντιληπτή από τον υποδοχέα STIM1 (Stromal Interaction Molecule 1-STM1) της μεμβράνης του. Ο STIM1 στη συνέχεια αλληλεπιδρά και ενεργοποιεί τον διάυλο ORAI1-CRAC (Calcium Release Activated Calcium Channel) της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την είσοδο επιπλέον Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο, το οποίο θα συμβάλλει αφ' ενός στην ολοκλήρωση της μετάδοσης του σήματος και αφ' ετέρου στην αναπλήρωση των αποθεμάτων των ενδοκυττάρων αποθηκών. Η λειτουργία του παραπάνω διαύλου δεν εξαρτάται από το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης, αλλά από τη συγκέντρωση του ίδιου του Ca^{2+} μέσα στο κυτταρόπλασμα και στο ενδοπλασματικό δίκτυο (Calcium Release Activated Calcium Channel). Όλη η διαδικασία περιγράφεται με τον όρο Store Operated Calcium Entry (SOCE) και συμβάλλει καθοριστικά στην αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} κατά την μετάδοση ορμονικών και νευροδιαβιβαστικών μηνυμάτων (Εικόνα 4)^(28,29).



Εικόνα 4: Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της κυτταροπλασματικής μεμβράνης (ΚΜ) ενεργοποιούν την φωσφολιπάση C (PLC), με αποτέλεσμα την διάσπαση

της διφωσφορικής φωσφατιδ-ινοσιτόλης (PIP_2) και την παραγωγή τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP_3). Στη συνέχεια η IP_3 ενώνεται με τον υποδοχέα της (IP_3R) στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ) και προκαλεί απελευθέρωση του περιεχόμενου Ca^{2+} . Η ελάττωση των επιπέδων του Ca^{2+} στο ΕΔ γίνεται αντιληπτή από τον υποδοχέα $STIM1$ ο οποίος αλληλεπιδρά και προκαλεί τη διάνοιξη του διαύλου $ORAI1$ και την είσοδο Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο

11. Το ασβέστιο ως 3^{ος} αγγελιοφόρος

Η απελευθέρωση του Ca^{2+} από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες κατόπιν διέγερσης του κυτταρικού υποδοχέα (με το μηχανισμό που προαναφέρθηκε) και η αύξηση της συγκέντρωσής του στο κυτταρόπλασμα, οδηγεί σε αντίστοιχες διακυμάνσεις στον παρακείμενο διάμεσο εξωκυττάριο χώρο. Αυτό γίνεται αφενός εξαιτίας της απομάκρυνσής του διαμέσου της Ca^{2+} -ΑΤΡάσης και αφετέρου εξαιτίας της αντιμεταφοράς του με Na^+ . Αυτές οι διακυμάνσεις γίνονται αντιληπτές από τους υποδοχείς CaSR στα παρακείμενα κύτταρα και ενδεχομένως έτσι στη συνέχεια να επηρεάζεται η λειτουργία τους. Με τον τρόπο αυτό λοιπόν φαίνεται ότι το ασβέστιο αποκτά και παρακρινική λειτουργία ως τρίτος (3^{ος}) πλέον αγγελιοφόρος^(30,31).

12. Ασβέστιο και εκκρινική λειτουργία - Εξωκυττάρωση

Οι παραπάνω ενδοκυττάρειες διαδικασίες πυροδοτούνται από πληθώρα ορμονών και νευροδιαβιβαστών και σχετίζονται με την εκκρινική δραστηριότητα πολλών κυττάρων όπως τα γοναδοτρόπα και τα κορτικοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης, τα λοβιακά κύτταρα του παγκρέατος⁽³²⁾, τα χρωμαφινικά κύτταρα των επινεφριδίων κ.ά⁽³³⁾. Στη διαδικασία αυτή της έκκρισης φαίνεται ότι δεν αρκεί η απελευθέρωση Ca^{2+} από τις ενδοκυττάρειες απο-

θήκες, αλλά είναι απαραίτητη και η είσοδος επιπλέον Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο (πιθανά διαμέσου της Store Operated Calcium Entry). Το Ca^{2+} καθώς εισέρχεται στο κύτταρο διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, αυξάνει κατά πολύ τη συγκέντρωσή του στην εσωτερική επιφάνεια αυτής, φαινόμενο που προκαλεί τοπική αναδιοργάνωση των ινιδίων ακτίνης του κυτταροσκελετού, σύντηξη με τα εκκριτικά κοκκία και διάσπασή τους προς την εξωτερική πλευρά του κυττάρου⁽³⁴⁾.

13. Ασβέστιο και κυτταρική αύξηση

Σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα το Ca^{2+} είναι ζωτικής σημασίας για την κυτταρική αύξηση και διαίρεση. Η παρουσία του είναι απαραίτητη και στον εξωκυττάριο χώρο, αλλά και στις ενδοκυττάρια αποθήκες. Πειράματα σε κυτταρικές καλλιέργειες σε περιβάλλον χαμηλού Ca^{2+} οδήγησαν σε διακοπή της διαίρεσης και συσώρευση στη φάση G1. Πράγματι φαίνεται ότι τα πιο διαδεδομένα σηματοδοτικά μονοπάτια στην αύξηση και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων είναι αυτά που ενεργοποιούνται από την αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} . Αυτό συνδέεται με την καλμοντουλίνη (CaM), η οποία όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι ο σημαντικότερος ενδοκυττάριος αποδέκτης του Ca^{2+} . Παρά το γεγονός ότι το σύμπλεγμα Ca^{2+} /CaM είναι απολύτως απαραίτητο για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ο βασικός στόχος του παραμένει αδιευκρίνιστος, ωστόσο εικάζεται ότι πρόκειται για μία σειρά από Ca^{2+} /CaM-εξαρτώμενων κινασών μεταξύ των οποίων και η καλσινευρίνη⁽³⁵⁾. Νεώτερες έρευνες υποστηρίζουν ότι ο αποδέκτης του συμπλέγματος Ca^{2+} /CaM είναι η κυκλίνη E1 (cyclin E1), μία πρωτεΐνη που ενεργοποιεί στη συνέχεια μία ομάδα κινασών που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση και πολλαπλασιασμό⁽³⁶⁾.

14. Ασβέστιο μνήμη και μάθηση

Η μνήμη και η μάθηση είναι λειτουργίες στενά συνδεδεμένες με διαδικασίες που αφορούν την ένταση και τη διάρκεια της συναπτικής μεταβίβασης νευρικών ερεθισμάτων στον εγκέφαλο, καθώς και τη δυνατότητα αυτο-ενίσχυσης ή αυτο-περιορισμού του νευρικού σήματος. Όλα αυτά εξαρτώνται από διάφορες πρωτεΐνες της σύναψης και τις δομικές τροποποιήσεις που υφίστανται τα μόριά τους. Στη διαδικασία αυτή η κινάση CaMK II, η οποία ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα Ca^{2+}/CaM , έχει κεντρικό ρόλο⁽⁹⁾. Το μόριο της περιλαμβάνει μία αυτορρυθμιστική υπομονάδα, η οποία αποκόπτεται μετά τη σύνδεσή της με το σύμπλεγμα Ca^{2+}/CaM . Η απώλεια της αυτορρυθμιστικής υπομονάδας προσδίδει στο μόριο της CaMK II την ικανότητα αυτο-φωσφορυλίωσης και ενεργοποίησης χωρίς την ανάγκη της παρουσίας του συμπλέγματος $Ca^{2+}/καλμοντουλίνης$. Έτσι παρόλο που το αρχικό ερέθισμα που προκάλεσε το συναπτικό συμβάν υποχώρησε, η διαδικασία συνεχίζεται^(9,37).

15. Ασβέστιο και αιμόσταση

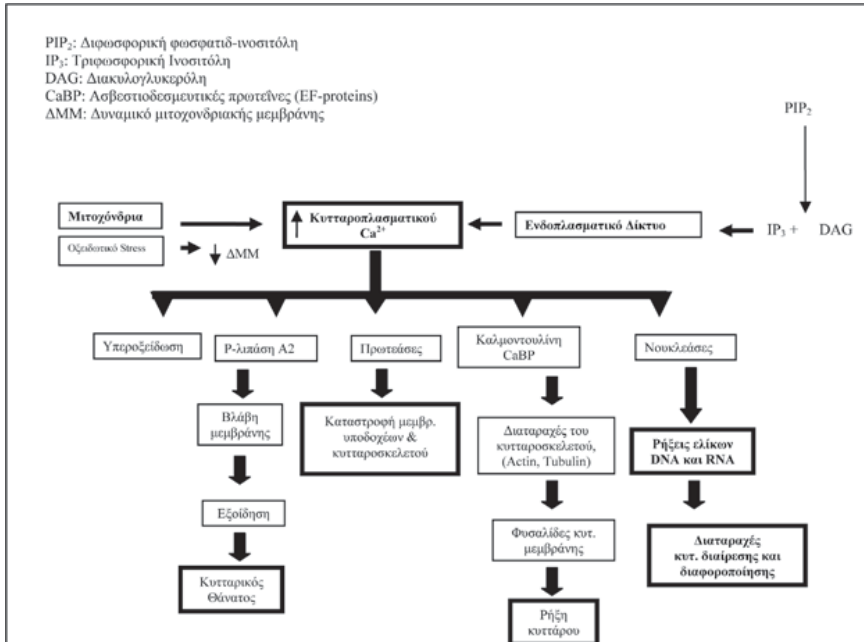
Η αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} είναι μείζονος σημασίας και για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Σε πρώτη φάση αυτό απελευθερώνεται από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες (πυκνά σωμάτια) σε απάντηση στο σχηματισμό IP_3 (τριφωσφορικής ινοσιτόλης) από την PIP_2 (διφωσφορική φωσφατιδ-ινοσιτόλη) της κυτταρικής μεμβράνης. Στη συνέχεια ακολουθεί η εισροή Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο⁽³⁸⁾. Η αύξηση αυτή του Ca^{2+} οδηγεί στην ενεργοποίηση επιφανειακών υποδοχέων, στην παραγωγή θρομβοξάνης A_2 (TxA_2) και στην αποκοκκίωση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Στη διαδικασία αυτή ενεργό ρόλο παίζουν και οι συσταλτές τους πρωτεΐνες

(ακτίνη, μυοσίνη και θρομβοσθενίνη)⁽³⁹⁾. Επιπλέον καταλυτικός είναι ο ρόλος του και στον καταρράκτη της πήξης όπου, αν και δεν πρόκειται αμιγώς για κυτταρική διαδικασία, αποτελεί τον παράγοντα IV και συμβάλλει: α) στη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες και β) την ενεργοποίηση των παραγόντων XI (προθρομβοπλασίνη), IX (παράγων Christmas), X (παράγων Stuart-Prower) και II (προθρομβίνη) της πήξης⁽⁴⁰⁾.

16. Ασβέστιο και κυτταρική βλάβη

Εκτός όμως από την περαίωση των παραπάνω κυτταρικών λειτουργιών, το Ca^{2+} αποτελεί επίσης σημαντικό διαμεσολαβητή στην εξέλιξη και την ολοκλήρωση της κυτταρικής νέκρωσης. Πολλοί τοξικοί παράγοντες καθώς και η ισχαιμία φαίνεται ότι προκαλούν αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} . Σε πειραματικά πρότυπα, από παλιά είχε φανεί ότι η απομάκρυνση του εξωκυττάρου Ca^{2+} επιδρούσε προστατευτικά έναντι της τοξικότητας πολλών παραγόντων σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων⁽⁴¹⁾, ενώ η χορήγηση αναστολέων των διαύλων Ca^{2+} (βεραπαμίλης και νιφεδιπίνης) είχε προστατευτική δράση σε πειραματικά πρότυπα ισχαιμικής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας⁽⁴²⁾. Τοξικοί παράγοντες και ισχαιμία μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} , είτε εξαιτίας διαταραχών της λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης, είτε της λειτουργίας των μιτοχονδρίων, είτε του ενδοπλασματικού δικτύου^(43,44). Η διαταραχή αυτή μπορεί να προκαλέσει στη συνέχεια υπεροξειδωση της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ η αύξηση του Ca^{2+} μπορεί να πυροδοτήσει την ενεργοποίηση διαφόρων λυτικών ενζύμων όπως οι πρωτεάσες, οι φωσφολιπάσες (φωσφολιπάση C και φωσφολιπάση A_2) και οι ενδονουκλεάσες. Η ενεργοποίηση των πρωτεασών έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή διαφόρων μεμβρανικών υποδοχέων και πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού. Οι φωσφολιπάσες μπορεί να

προκαλέσουν ανεπανόρθωτες βλάβες της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ η ενεργοποίηση των ενδονουκλεασών προκαλεί ρήξεις στις έλικες των νουκλεϊκών οξέων με επίπτωση στην κυτταρική διαίρεση και στη διαφοροποίηση του κυττάρου⁽⁴⁵⁾ (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Το οξειδωτικό stress προκαλεί διαταραχή του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης και απελευθέρωση Ca²⁺. Παρομοίως το ενδοπλασματικό δίκτυο απελευθερώνει Ca²⁺ υπό την επίδραση της IP₃. Η αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca²⁺ οδηγεί στην ενεργοποίηση μιας σειράς λυτικών ενζύμων με αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη

17. Καλβινδίνη

Μετά τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι η σταθερότητα της συγκέντρωσης του ελεύθερου ιονισμένου Ca²⁺ μέσα στο κύτταρο, είναι απολύτως απαραίτητη για την διεκπεραίωση όλων των φυσιολογικών του λειτουργιών. Το

γεγονός αυτό γεννά το πρόβλημα της διακυτταρικής μετακίνησης του Ca^{2+} ιδιαίτερα στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου και του νεφρικού σωληναρίου, όπου απορροφώνται και διακινούνται ποσότητες Ca^{2+} πολύ μεγαλύτερες σε σχέση με την ενδοκυττάρια συγκέντρωσή του. Η σταθερότητα αυτή επιτυγχάνεται με την παρουσία της καλβινδίνης, μιας κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης με ρυθμιστική δράση, η οποία δεσμεύει το απορροφούμενο Ca^{2+} , υπόκειται στη συνέχεια σε δομικές αλλαγές⁽⁴⁶⁾ και το αποδίδει εν τέλει προς τις αντλίες της βασικής επιφάνειας του κυττάρου. Υπάρχουν δύο ισομορφές αυτής: η calbindin- D_{9k} , η οποία εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου και calbindin- D_{28k} που εκφράζεται κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (άπω εσπειραμένο σωληνάριο, συνδετικό τμήμα και αρχικό τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου), αλλά και στο πάγκρεας, στον πλακούντα, στα οστά και στον εγκέφαλο.

Στον εντερικό βλεννογόνο η έκφραση της calbindin- D_{9k} βαίνει παράλληλα μ' αυτή των διαύλων απορρόφησης του Ca^{2+} (TRPV5 και TRPV6) (transient receptor potential vanilloid type 5 & 6) και επάγεται από την παρουσία της βιταμίνης D_3 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]. Παρομοίως και στα επιθηλιακά κύτταρα του άπω νεφρώνα η calbindin- D_{28k} εκφράζεται σε απάντηση κυρίως στην PTH και στην $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁽⁴⁷⁾.

18. Συμπέρασμα

Γίνεται λοιπόν σαφές ότι το Ca^{2+} είναι ένα στοιχείο επιφορτισμένο με πολλαπλούς ρόλους. Πέρα από το μηχανικό του ρόλο στα οστά, εμπλέκεται σε πληθώρα άλλων λειτουργιών καθώς καθορίζει τη διεγερσιμότητα των νευρικών κυττάρων, συμβάλλει στη δημιουργία του δυναμικού ενεργείας των μυϊκών ινών και είναι ο απόλυτος ρυθμιστής της μυϊκής συστολής. Επιπλέον η αναγνώρισή του ως βασικού αγγελιοφόρου και διαβιβαστή μη-

νυμάτων, που αφορούν στην μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων, την κυτταρική επικοινωνία και τον πολλαπλασιασμό τους καθώς και η παραδοχή του ως σημαντικού διαμεσολαβητή στην εξέλιξη της κυτταρικής βλάβης και στον κυτταρικό θάνατο, προσδίδει σε αυτό ζωτική σημασία.

19. Βιβλιογραφία

1. Yu ASL. Renal transport of calcium, magnesium, and phosphate. In: Barry M. Brenner, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2004; p.p. 535-571.
2. Hall JE. Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone and teeth. In: Hall JE, ed. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011; p.p. 955-972.
3. Carafoli E. Intracellular calcium homeostasis. *Annu Rev of Biochem* 1987; 56: 395-433.
4. Meyer JL. Can biological calcification occur in the presence of pyrophosphate? *Arch Biochem Biophys* 1984; 231: 1-8.
5. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827-833.
6. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol* 2004; 165: 625-630.
7. Toffaletti J, Savory J, Gitelman HJ. Use of gel filtration to examine the distribution of calcium among serum proteins. *Clin Chem* 1977; 23: 2306-2310.
8. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and

whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J Clin Invest* 1970; 49: 318-334.

9. Carafoli E. Calcium signaling: a tale for all seasons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99: 1115-1122.

10. Lee CO, Taylor A, Windhager EE. Cytosolic calcium ion activity in epithelial cells of *Necturus* kidney. *Nature* 1980; 287: 859-861.

11. Mandel LJ, Murphy E. Regulation of cytosolic free calcium in rabbit proximal renal tubules. *J Biol Chem* 1984; 259: 11188-11196.

12. Strehler EE, Zacharias DA. Role of alternative splicing in generating isoform diversity among plasma membrane calcium pumps. *Physiol Rev* 2001; 81: 21-50.

13. Kofuji P, Hadley RW, Kieval RS, Lederer WJ, Schulze DH. Expression of the Na-Ca exchanger in diverse tissues: a study using the cloned human cardiac Na-Ca exchanger. *Am J Physiol* 1992; 263: 1241-1249.

14. Carafoli E. The Plasma Membrane Calcium Pump. In: Gary Fiskum, ed. *Cell Calcium Metabolism. Physiology, Biochemistry, Pharmacology, and Clinical Implications*. New York: Plenum Press, 1989; p.p. 21-26.

15. Strehler EE, Treiman M. Calcium pumps of plasma membrane and cell interior. *Curr Mol Med* 2004; 4: 323-335.

16. Lacinová L. Voltage-dependent calcium channels. *Gen Physiol Biophys* 2005; 24(Suppl 1): 1-78

17. Hall JE. Membrane potentials and action potentials. In: Hall JE, ed. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011; p.p. 57-70.

18. Hall JE. Contraction of skeletal muscle. In: Hall JE, ed. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011; p.p. 71-82.

19. Hall JE. Excitation of skeletal muscle: Neuromuscular transmis-

sion and excitation-contraction coupling. In: Hall JE, ed. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011; p.p. 83-89.

20. Rembold CM. Regulation of contraction and relaxation in arterial smooth muscle. Hypertension 1992; 20: 129-137.

21. Hall JE. Excitation and contraction of smooth muscle. In: Hall JE, ed. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011; p.p. 91-98.

22. Hall JE. Cardiac Muscle; The heart as a pump and function of the heart valves. In: Hall JE, ed. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011; p.p. 101-113.

23. Brown EM. Extracellular Ca^{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. Physiol Rev 1991; 71: 371-411.

24. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. Am J Physiol Renal Physiol 2004; 286: 1005-1011.

25. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. Physiol Rev 2001; 81: 239-297.

26. Petersen OH, Petersen CC, Kasai H. Calcium and hormone action. Annu Rev Physiol 1994; 56: 297-319.

27. Hofer AM, Lefkimmiatis K. Extracellular calcium and cAMP: second messengers as «third messengers»? Physiology 2007; 22: 320-327.

28. Potier M, Trebak M. New developments in the signaling mechanisms of the store-operated calcium entry pathway. Pflugers Arch 2008; 457: 405-415

29. Potier M, Gonzalez JC, Motiani RK, et al. Evidence for STIM1- and Orai1-dependent store-operated calcium influx through ICRAC in vascular

smooth muscle cells: role in proliferation and migration. *FASEB J* 2009; 23: 2425-2437.

30. Caroppo R, Gerbino A, Fistetto G, et al. Extracellular calcium acts as a «third messenger» to regulate enzyme and alkaline secretion. *J Cell Biol* 2004; 166: 111-119.

31. Hofer AM, Curci S, Doble MA, Brown EM, Soybel DI. Intercellular communication mediated by the extracellular calcium-sensing receptor. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 392-398.

32. Tse FW, Tse A. Regulation of exocytosis via release of Ca(2+) from intracellular stores. *Bioessays* 1999; 21: 861-865.

33. Cheek TR. Calcium signalling and the triggering of secretion in adrenal chromaffin cells. *Pharmacol Ther* 1991; 52: 173-189.

34. Burgoyne RD, Morgan A, Robinson I, Pender N, Cheek TR. Exocytosis in adrenal chromaffin cells. *J Anat* 1993;183: 309-314.

35. Kahl CR, Means AR. Regulation of cell cycle progression by calcium/calmodulin-dependent pathways. *Endocr Rev* 2003; 24:719-736.

36. Choi J, Husain M. Calmodulin-mediated cell cycle regulation: new mechanisms for old observations. *Cell Cycle* 2006; 5: 2183-2186.

37. Hudmon A, Schulman H. Neuronal Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II: the role of structure and autoregulation in cellular function. *Annu Rev Biochem* 2002; 71: 473-510.

38. Dean WL. Role of platelet plasma membrane Ca-ATPase in health and disease. *World J Biol Chem* 2010; 1: 265-270.

39. Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1057-1066.

40. Hall JE. Hemostasis and blood coagulation. In: Hall JE, ed. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011; p.p. 451-461.

41. Schanne FA, Kane AB, Young EE, Farber JL. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science* 1979; 206: 700-702.

42. Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, Bulger RE, Dobyan DC, Schrier RW. Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. Functional, morphological, and mitochondrial studies. *J Clin Invest* 1984; 74: 1830-1841.

43. Arnold PE, Lumlertgul D, Burke TJ, Schrier RW. In vitro versus in vivo mitochondrial calcium loading in ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 1985; 248: 845-850.

44. Harriman JF, Liu XL, Aleo MD, Machaca K, Schnellmann RG. Endoplasmic reticulum Ca^{2+} signaling and calpains mediate renal cell death. *Cell Death Differ* 2002; 9: 734-741.

45. Orenius S, McConkey DJ, Nicotera P. Role of Calcium in Oxidative Cell Injury. In: Gary Fiskum, ed. *Cell Calcium Metabolism. Physiology, Biochemistry, Pharmacology, and Clinical Implications*. New York: Plenum Press, 1989; p.p. 451-461.

46. Berggard T, Miron S, Onnerfjord P, et al. Calbindin D28k exhibits properties characteristic of a Ca^{2+} sensor. *J Biol Chem* 2002; 277: 16662-16672.

47. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85: 373-422.

Ερωτήσεις

1. Η κυτταροπλασματική συγκέντρωση του Ca^{2+} σε σχέση με αυτή του ΕΞΚΥ είναι:

α) Διπλάσια;

β) Κατά 10000 φορές μικρότερη;

γ) Ίσες;

δ) Κατά 1000 φορές μεγαλύτερη;

2. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι σωστή;

α) Η αυξημένη συγκέντρωση του Ca^{2+} στο ΕΞΚΥ αυξάνει την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών ινών στα Na^+ ;

β) Η αυξημένη συγκέντρωση του Ca^{2+} στο ΕΞΚΥ ελαττώνει την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών ινών στα Na^+ ;

γ) Η συγκέντρωση του Ca^{2+} του ΕΞΚΥ δεν επηρεάζει την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στα Na^+ ;

δ) Η αυξημένη συγκέντρωση του Ca^{2+} του ΕΞΚΥ αυξάνει την διάρκεια του δυναμικού ενεργείας των σκελετικών μυϊκών ινών;

3. Το πλατό του δυναμικού ενεργείας της καρδιακής μυϊκής ίνας διαμορφώνεται από:

α) Τους διαύλους Na^+ ;

β) Τους διαύλους K^+ ;

γ) Τους διαύλους Ca^{2+} ;

δ) Δεν εξαρτάται από τους διαύλους;

4. Η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών εξαρτάται κυρίως:

α) Από το Ca^{2+} του σαρκοπλασματικού δικτύου της μυϊκής ίνας;

β) Από το Ca^{2+} του ΕΞΚΥ;

γ) Από το Na^+ του ΕΞΚΥ;

δ) Από το Na^+ του κυτταροπλάσματος;

5. Μετά την σύνδεση του διαβιβαστή με τον αντίστοιχο υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης:

α) Παράγεται τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP_3) από την διάσπαση φωσφολιποειδών, η οποία στη συνέχεια προκαλεί έξοδο Ca^{2+} από το ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου;

β) Η ελάττωση του Ca^{2+} του ενδοπλασματικού δικτύου προκαλεί διάνοιξη των διαύλων Ca^{2+} της κυτταρικής μεμβράνης και είσοδο ιόντων Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο;

γ) Η αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} προκαλεί την ενεργοποίηση κινασών;

δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

6. Η συγκέντρωση του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} ρυθμίζεται αυστηρά διότι η αύξηση της κυτταροπλασματικής συγκέντρωσής του:

α) Οδηγεί στην ενεργοποίηση κινασών στο κυτταρόπλασμα;

β) Μπορεί να προκαλέσει βλάβη των κυτταρικών δομών;

γ) Επηρεάζει τον κυτταρικό μεταβολισμό;

δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

Απαντήσεις

1. δ
2. β
3. γ
4. δ
5. δ
6. δ

Στρογγυλό τραπέζι II: **Υπερασβεστιαμία**
Προεδρείο: **Βασίλειος Βαργεμέζης, Χρήστος Συργκάνης**

Ορισμός - Αιτιολογία υπερασβεστιαμίας
Παντελεήμων Βακιάνης

Διάγνωση, διαφορική διάγνωση, κλινική εικόνα
και αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας
Σπυρίδων Μιχαήλ

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και υπερασβεστιαμία
Γλυκερία Τσούκα, Γεώργιος Τσαγγάλης

Φάρμακα και υπερασβεστιαμία
Ευαγγελία Ντουνούση

Σχόλια - Παραδείγματα: **Κωνσταντίνος Χ. Σιαμόπουλος**

Ορισμός - Αιτιολογία υπερασβεστιαμίας

Παντελεήμων Βακιάνης

Νεφρολόγος, Υπεύθυνος Μονάδας Χρόνιας Αιμοκάθαρσης
Θεσσαλονίκης «Θεραπευτική»

Κύρια σημεία

- Η διατήρηση του ασβεστίου αίματος σε σταθερά επίπεδα επιτυγχάνεται διαμέσου του εντέρου, των οστών και των νεφρών, των οποίων η λειτουργία ρυθμίζεται από τις ασβεστοτροπικές ορμόνες παραθορμόνη, βιταμίνη D_3 και καλσιτονίνη

- Λιγότερο από 1% του ολικού ασβεστίου του αίματος βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο

- Η ένταση των συμπτωμάτων της υπερασβεστιαμίας εξαρτάται από την ταχύτητα εμφάνισης και το ύψος της καθώς και την ηλικία (βαρύτερη στους ηλικιωμένους)

- Υπερασβεστιαμία μπορεί να συμβεί εξαιτίας: α) μεγαλύτερης απορρόφησης ασβεστίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα, β) απορρόφησης οστίτη ιστού σε μεγαλύτερο ποσοστό από το βαθμό ανακατασκευής, γ) μείωσης του ρυθμού της κατασκευής του οστίτη ιστού και δ) υπερβολικής έκκρισης PTH

- Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπερασβεστιαμίας στο γενικό πληθυσμό και καλύπτει το 30-50% των περιπτώσεων

- Σε θυρεοτοξίκωση τόσο η θυροξίνη, όσο και η τριϊωδοθυρονίνη αυξάνουν την οστική απορρόφηση (διεγείρουν τους οστεοκλάστες) και οδηγούν σε υπερασβεστιαμία και υπερασβεστιουρία

- Σε δηλητηρίαση με βιταμίνη A η υπερασβεστιαμία οφείλεται στην αυξημένη απορρόφηση των οστών, αφού αυτή αυξάνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα και η δράση της είναι συνεργική με αυτή της βιταμίνης D_3

- Η αιτία της υπερασβεστιαμίας της σαρκοειδωσης και της φυματίωσης είναι η αυξημένη παραγωγή της $1,25(OH)_2D_3$, όχι στους νεφρούς, αλλά στα μακροφάγα των κοκκιωμάτων τους στους πνεύμονες ή στους λεμφαδένες

1. Διαταραχές μεταβολισμού του ασβεστίου

Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για την ομαλή λειτουργία πολλών σημαντικών λειτουργιών του οργανισμού και γι' αυτό σε φυσιολογικές συνθήκες, τα επίπεδά του στο αίμα διατηρούνται μέσα σε στενά όρια (8,5-10,5 mg/dl). Από την ποσότητα αυτή, μόνο η μισή περίπου (47%) είναι ελεύθερη (ιονισμένο κλάσμα) και επομένως βιολογικά δραστική, ενώ το υπόλοιπο που είναι συνδεδεμένο (με αλβουμίνη 37%, σφαιρίνες 10% ή ως σύμπλοκα άλατα - φωσφόρου, κιτρικών και διττανθρακικών - 6%), είναι βιολογικά αδρανές. Επειδή στην καθημερινή πράξη προσδιορίζεται το ολικό ασβέστιο (η μέτρηση του ιονισμένου απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και εμπειρία), για να είναι αξιόπιστη μία τέτοια μέτρηση πρέπει να γίνεται διόρθωση - με ειδικό μαθηματικό τύπο - για τυχόν μεταβολές των λευκωμάτων (αλβουμίνη) που παρατηρούνται σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις.

Η διατήρηση του ασβεστίου του ορού σε σταθερά επίπεδα (ομοιοστασία) επιτυγχάνεται διαμέσου τριών οργάνων (έντερο, οστά, νεφροί), των οποίων η λειτουργία ρυθμίζεται από τις λεγόμενες ασβεστοτροπικές ορμόνες (κυρίως παραθορμόνη-PTH, βιταμίνη D, καλσιτονίνη). Όταν οι τιμές ολικού ασβεστίου του ορού (διορθωμένες για τυχόν μεταβολές της αλβουμίνης) υπερβαίνουν τα 10,5 mg/dl υπάρχει υπερασβεστιαμία και όταν είναι κατώτερες των 8,5 mg/dl υπασβεστιαμία, δηλαδή παθολογικές καταστάσεις, τα αίτια των οποίων θα πρέπει να αναζητηθούν και να αντιμετωπιστούν ανάλογα, ώστε να αποφεύγονται σοβαρές βλάβες του οργανισμού, που μπορεί να είναι και μοιραίες.

Λιγότερο από 1% του ολικού ασβεστίου και φωσφόρου του αίματος βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου και φωσφόρου που βρίσκονται στον ορό ρυθμίζονται από την PTH, την βιταμίνη

D_3 , την καλσιτονίνη και το μαγνήσιο. Η PTH είναι πολυπεπτιδίο που αποτελείται από 84 αμινοξέα και εκκρίνεται από τους παραθυροειδείς αδένες. Μεταβολές στη συγκέντρωση του ασβεστίου του αίματος προκαλούν αντίστροφες μεταβολές στην έκκριση PTH. Η υπασβεστιαμία διεγείρει την έκκριση της PTH, η οποία δρα στα οστά, στο έντερο (έμμεσα διαμέσου της βιταμίνης D_3) και στους νεφρούς αυξάνοντας τη συγκέντρωση του ασβεστίου καθώς και το λόγο Ca^{2+}/P^{3-} . Η οξεία δράση της PTH στα οστά συνίσταται σε διέγερση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας με ταυτόχρονη αναστολή της οστεοβλαστικής, με τελικό αποτέλεσμα την απελευθέρωση Ca^{2+} και P^{3-} . Στους νεφρούς η PTH διεγείρει την επαναρρόφηση Ca^{2+} και αυξάνει την απέκκριση P^{3-} με αποτέλεσμα τη φωσφατουρία. Η PTH διεγείρει την υδροξυλίωση της $25(OH)D_3$ σε $1,25(OH)_2D_3$, η οποία αποτελεί τη δραστική μορφή της που δρα στο έντερο και αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου.

Η PTH διασπάται στους περιφερικούς ιστούς σε αμινοτελική PTH (N-PTH) και καρβοξυτελική PTH (C-PTH). Η αμινοτελική PTH είναι βιολογικά δραστική και έχει σχετικά βραχύ χρόνο ημιζωής, ενώ η καρβοξυτελική PTH είναι βιολογικά αδρανής και έχει μεγαλύτερο χρόνο υποδιπλασιασμού. Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος προσδιορισμού PTH είναι αυτή που μετρά ολόκληρο το μόριο. Η βιταμίνη D_3 παράγεται στο δέρμα υπό την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας και προσλαμβάνεται με την τροφή υπό την μορφή της βιταμίνης D_2 (καλσιφερόλη). Μεταφέρεται στη συνέχεια στο ήπαρ όπου και υδροξυλιώνεται στη θέση 25 και μετατρέπεται σε $25(OH)D_3$.

Αυτή με την σειρά της υδροξυλιώνεται από την 1α -υδροξυλάση στους νεφρούς και μετατρέπεται στην $1,25(OH)_2D_3$. Η δραστικότητα του ενζύμου αυτού διεγείρεται από την υπασβεστιαμία, την υποφωσφαταιμία και την υψηλή συγκέντρωση PTH, ενώ αναστέλλεται από αυξημένα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και $1,25(OH)_2D_3$. Η $1,25(OH)_2D_3$ δρα στο έντερο

αυξάνοντας την εντερική απορρόφηση, τόσο του Ca^{2+} , όσο και του P^{3-} . Στα οστά διεγείρει την οστεοκλαστική δραστηριότητα, με τελικό αποτέλεσμα τον ανασχηματισμό του οστού. Στους νεφρούς σε συνεργασία με την PTH αυξάνει την επαναρρόφηση του Ca^{2+} .

Οι διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου μπορεί να προκαλούνται από συγγενή απουσία ή επίκτητη βλάβη των παραθυρεοειδών (υποπαραθυρεοειδισμός), αδένωμα ή υπερπλασία των παραθυρεοειδών (πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός), έλλειψη βιταμίνης D_3 , μοριακές διαταραχές του υποδοχέα της PTH (ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός) ή διαταραχή του υποδοχέα βιταμίνης D_3 (αντίσταση στη βιταμίνης D_3) και σε νεφρικές νόσους που περιορίζουν την απέκκριση του φωσφόρου και την παραγωγή $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, με αποτέλεσμα υπασβεστιαμία και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

Το πεπτιδίο που σχετίζεται με την PTH (Parathyroid Hormone-related Peptide, PTH-RP) είναι πρωτεΐνη με αμινοτελικό άκρο (αλυσίδα 14 αμινοξέων) ανάλογο του αμινοτελικού άκρου της PTH, με αποτέλεσμα να δεσμεύεται στον υποδοχέα PTH και να προκαλεί υπερασβεστιαμία. Εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες του εμβρύου και παίζει ρόλο στο μεταβολισμό του ασβεστίου του εμβρύου και στην ανάπτυξη των οστών του. Στους ενήλικες παράγεται σε μεγάλες ποσότητες από το μαζικό αδένιο θηλάζουσας μητέρας και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η σπουδαιότητά του σε παιδιά και ενήλικες δεν είναι εξακριβωμένη. Ωστόσο όμως παράγεται από μία ποικιλία νεοπλασματικών ιστών και είναι η κύρια αιτία υπερασβεστιαμίας επί κακοήθειας.

Η καλσιτονίνη (CT) παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένου, τα οποία είναι διάσπαρτα μεταξύ των θυλακιδίων κυττάρων του αδένου. Η έκκρισή της διεγείρεται από την αύξηση των επιπέδων ασβεστίου και

μαγνησίου καθώς και από γαστρίνη, παγκρεατοζυμίνη και γλουκαγόνη. Η ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου προκαλεί αναστολή της έκκρισης CT. Η CT ελαττώνει το ασβέστιο του αίματος διαμέσου αναστολής της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Τα επίπεδα καλσιτονίνης είναι σχετικά αυξημένα στο έμβρυο και ενδεχομένως παίζουν ρόλο στο μεταβολισμό των οστών του εμβρύου. Ωστόσο η επίδραση της CT στο μεταβολισμό των οστών σε παιδιά και ενήλικες υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι μηδαμινή, ενώ η έλλειψη CT δεν έχει σημαντική επίδραση στην ομοιόσταση του ασβεστίου. Η CT χρησιμεύει ως δείκτης για το μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς.

2. Εκτίμηση υπερασβεστιαμίας

Το φυσιολογικό ασβέστιο στον ορό είναι 8-10 mg/dl. Υπερασβεστιαμία θεωρείται η άνοδος του ασβεστίου πάνω από το όριο του 10,5 mg/dl. Το ασβέστιο είναι ιόν που παίζει βασικό ρόλο σε πολλές λειτουργίες όπως η διέγερση των νεύρων, η μυϊκή σύσπαση, η πήξη του αίματος κ.ά. Τα επίπεδά του διατηρούνται γενικά σε στενά όρια με τη δράση διαφόρων ορμονών όπως η PTH και η βιταμίνη D₃, στον εντερικό σωλήνα, τα οστά, τους νεφρούς και τους παραθυρεοειδείς αδένες. Το 98% βρίσκεται στα οστά και το υπόλοιπο 2% υπάρχει στην κυκλοφορία. Το ασβέστιο του πλάσματος διακρίνεται σε ιονισμένο που είναι και η δραστική μορφή και αποτελεί το 50%, σε συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (κυρίως με αλβουμίνη) που είναι το 45% και το υπόλοιπο 5% που είναι συνδεδεμένο με φωσφορικά και κιτρικά.

Η υπερασβεστιαμία διακρίνεται ανάλογα με τα επίπεδα του ασβεστίου σε:

- Ήπια (ασβέστιο=10,5-11,9 mg/dl)
- Μέτρια (ασβέστιο=12-13,9 mg/dl)
- Υπερασβεστιαμική κρίση (ασβέστιο=14-16 mg/dl)

Υπερασβεστιαμία μπορεί να ανιχνευτεί κατά την εργαστηριακή διερεύνηση διαφόρων κλινικών συνδρόμων ή ως τυχαίο εύρημα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

3. Αίτια υπερασβεστιαμίας

Υπερασβεστιαμία μπορεί να συμβεί εξαιτίας: α) μεγαλύτερης απορρόφησης ασβεστίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα, σε σχέση με τις ποσότητες που μπορούν να αποβληθούν δια των νεφρών (λ.χ. σαρκοείδωση), β) απορρόφησης οστίτη ιστού σε μεγαλύτερο ποσοστό από το βαθμό ανακατασκευής του (λ.χ. οστεολυτικές μεταστάσεις), γ) μείωσης του ρυθμού της κατασκευής του οστίτη ιστού (λ.χ. μακροχρόνια ακινητοποίηση) και δ) υπερβολικής έκκρισης PTH (λ.χ. πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι οι συχνότερες αιτίες υπερασβεστιαμίας είναι ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και οι κακοήθειες νόσοι.

3.1. Ενδοκρिनοπάθειες

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός: Αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπερασβεστιαμίας στο γενικό πληθυσμό και καλύπτει το 30-50% των περιπτώσεων. Αν και είναι νόσος που αφορά σε οποιαδήποτε ηλικία, συχνότερα απαντά σε ηλικιωμένες γυναίκες (>70 χρόνων).

Περίπου το 85% των ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν ένα μόνο καλοήθες αδένωμα σε έναν από τους τέσσερις παραθυρεοειδείς αδένες (το 30% των ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν παράλληλα και καρκίνο άλλων οργάνων).

Το χαρακτηριστικότερο εργαστηριακό εύρημα του πρωτοπαθή υπερπα-

ραθυροειδισμού είναι η υπερασβεστιαμία. Κλινικά οι περισσότεροι ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό είναι ασυμπτωματικοί. Ωστόσο τα συχνότερα συμπτώματα του υπερπαραθυροειδισμού περιλαμβάνουν την εύκολη κόπωση, την αδυναμία, την καταστολή, την πολυουρία, την πολυδιψία, τις αρθραλγίες και την δυσκοιλιότητα. Η διάγνωσή του στηρίζεται στην υπερασβεστιαμία και στα αυξημένα επίπεδα PTH του ορού.

Θυρεοτοξίκωση: Υπερασβεστιαμία (συνήθως μέτρια [<13 mg/dl]) διαπιστώνεται και σε ασθενείς με θυρεοτοξίκωση, σε ποσοστά από 10-20% των περιπτώσεων, ίσως και μεγαλύτερα (50%). Στην κατάσταση αυτή, τόσο η θυροξίνη, όσο και η τριϊωδοθυρονίνη αυξάνουν την οστική απορρόφηση (διεγείρουν τους οστεοκλάστες) και οδηγούν σε υπερασβεστιαμία και υπερασβεστιουρία, όταν ο ρυθμός απορρόφησης του οστού ξεπεράσει σημαντικά το σχηματισμό του. Η επίδραση αυτή ίσως συμβαίνει απ' ευθείας ή διαμέσου αύξησης του αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων (το τελευταίο υποστηρίχθηκε επειδή η προπρανολόλη αποκαθιστά την υπερασβεστιαμία της θυρεοτοξίκωσης) και διαμέσου αύξησης της ευαισθησίας των οστών στη δράση της PTH και της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Τριτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός: Είναι η κατάσταση όπου αυτονομείται παραθυροειδικός ιστός και υπερπαράγει PTH, στα πλαίσια ασθενών με δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό, εξαιτίας ΧΝΑ και οι οποίοι λαμβάνουν θεραπευτικά $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και ανθρακικό ασβέστιο. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ανεπάρκεια $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, υπερφωσφαταιμία και υπασβεστιαμία, συνθήκες κατά τις οποίες συνεχώς διεγείρουν τους παραθυροειδείς αδένες.

Νόσος Addison: Αποτελεί σπάνια αιτία ήπιας υπερασβεστιαμίας (διαπιστώνεται στο 40% των περιπτώσεων), η οποία οφείλεται στην υπογκαιμία και πιθανά στη μειωμένη ποσότητα γλυκοκορτικοειδών, με επακόλουθο

την αναστολή της απέκκρισης ασβεστίου από τα σωληναριακά κύτταρα. Όμως όταν λείπουν τα κορτικοειδή αυξάνεται η απορρόφηση του ασβεστίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα, εξαιτίας απώλειας της αντίθετης δράσης τους στην επίδραση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Μεγαλακρία: Στο 15-20% των περιπτώσεων μεγαλακρίας διαπιστώνεται υπερασβεστιαμία, η οποία οφείλεται στην αυξημένη απορρόφηση του ασβεστίου από τα οστά και το έντερο.

3.2. Κακοήθειες νόσοι

Τα κακοήθη νεοπλάσματα αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αίτια υπερασβεστιαμίας, η οποία συνοδεύεται συχνά από υπολευκωματιναιμία. Υπολογίζεται ότι πάνω από το 20% των ασθενών που έχουν κακοήθειες εμφανίζουν υπερασβεστιαμία σε κάποια στιγμή της πορείας της νόσου τους (συνήθως στα τελικά στάδια).

Η υπερασβεστιαμία των κακοήθων νόσων οφείλεται: α) στις οστεολυτικές μεταστάσεις τους (κινητοποίηση-απορρόφηση ασβεστίου από τα οστά), β) στην παραγωγή από τα καρκινικά κύτταρα ουσίας που μοιάζει με την PTH και γ) στην παραγωγή από τους όγκους της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Νόσος Paget: Η νόσος του Paget είναι μία εστιακή οστική βλάβη που χαρακτηρίζεται αρχικά από εκτεταμένη οστική απορρόφηση, που οφείλεται στη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, η οποία συνοδεύεται από κάποια αύξηση του οστικού σχηματισμού.

Πολλαπλό μύελωμα: Η οστεόλυση επιτυγχάνεται τόσο εξαιτίας διέγερσης της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, όσο και εξαιτίας αναστολής της οστεοβλαστικής δραστηριότητας.

3.3. Βιταμίνες

Δηλητηρίαση από βιταμίνη D₃: Η βιταμίνη D₃ προκαλεί ιατρογενώς υπερασβεστιαμία και ασβεστιουρία. Η υπερασβεστιαμία οφείλεται στην αυξημένη απορρόφηση του ασβεστίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα και συνοδεύεται από πολυουρία, υπερφωσφαταιμία, νεφρασβέστωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, εναπόθεση ασβεστίου στους μαλακούς ιστούς και καταστολή έκκρισης της PTH.

Δηλητηρίαση από βιταμίνη A: Η δηλητηρίαση με βιταμίνη A είναι σπάνια αιτία υπερασβεστιαμίας και συνήθως διαπιστώνεται σε νευρωσικά άτομα που λαμβάνουν πολυβιταμινούχα σκευάσματα σε υπερβολικές ποσότητες ή σε ασθενείς με ακμή που παίρνουν θεραπευτικά πάνω από 75000 IU βιταμίνης A ανά 24ωρο. Οφείλεται στην αυξημένη απορρόφηση των οστών, αφού η βιταμίνη A αυξάνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα και η δράση της είναι συνεργική με αυτή της βιταμίνης D₃.

3.4. Ολική παρεντερική διατροφή

Υπερασβεστιαμία μπορεί να διαπιστωθεί σε άτομα υπό ολική παρεντερική διατροφή, πιθανά εξαιτίας αυξημένης ενδοφλέβιας χορήγησης ασβεστίου, που ξεπερνά τις απεκκριτικές ικανότητες των νεφρών.

3.5. Ακινησία

Επειδή τα οστά είναι μεταβολικά ενεργά, η παρατεταμένη ακινητοποίηση οδηγεί σε αυξημένη οστική απορρόφηση, εξαιτίας του περιορισμού (μείωσης) της μυϊκής έντασης στο σκελετό. Η ακριβής αιτία της δεν είναι γνωστή, όμως θεωρείται ότι οφείλεται στην αναστολή σχηματισμού του

οστού (μείωση ασβέστωσης) και στην αυξημένη του απορρόφηση από την ακινητοποίηση (ίσως διαμέσου διέγερσης της PTH, αφού διαπιστώθηκε ότι αποφεύχθηκε η οστεοπόρωση σε ακινητοποιημένους με διενέργεια παραθυροειδεκτομής εκ των προτέρων).

3.6. Σαρκοείδωση και άλλες κοκκιωματώδεις νόσοι

Υπερασβεστιαμία ορισμένες φορές συνοδεύει κοκκιωματώδεις νόσους όπως η σαρκοείδωση (συνηθέστερα), η νόσος Hodgkin και το μη Hodgkin λέμφωμα, η φυματίωση, η κοκκιοειδομύκωση, η λέπρα, η κοκκιωμάτωση Wegener, η ιστοπλάσμωση, η καντιντίαση, η νόσος του Crohn κ.ά. Η αιτία της υπερασβεστιαμίας της σαρκοείδωσης και της φυματίωσης είναι η αυξημένη παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, όχι στους νεφρούς, αλλά στα μακροφάγα των κοκκιωμάτων τους στους πνεύμονες ή στους λεμφαδένες.

3.7. Φάρμακα

Θειαζίδες: Ο μηχανισμός που ευθύνεται για την υπερασβεστιαμία αυτή δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Δεν έχει αποδειχτεί πειραματικά ότι προκαλείται αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο, ούτε αυξημένη δραστηριότητα της PTH, αλλά μάλλον ότι υπάρχει μία *υπασβεστιουργική δράση*.

Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος: Το σύνδρομο αυτό πρωτοδιαγνώστηκε το 1915, αποτελούσε παλαιότερα συχνή αιτία υπερασβεστιαμίας και οφείλονταν στη λήψη μεγάλων ποσοτήτων γάλακτος μαζί με τα ευαπορρόφητα αντιόξινα σε δόσεις >20-60 gr/24ωρο (το CaCO_3 περιέχει περίπου 40% στοιχειακού ασβεστίου). Είναι σήμερα ως σύνδρομο σπανιότατο ή ανύπαρκτο.

Λίθιο: Ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο (5% των περιπτώσεων) είναι δυνατό να εμφανίσουν μέτρια υπερασβεστιαίμια και μέτρια αύξηση των επιπέδων της PTH. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι το λίθιο μεταβάλλει τον ουδό του ασβεστίου που διεγείρει την έκκριση της PTH, δηλαδή αυξάνει το επίπεδο του ασβεστίου που είναι απαραίτητο για την αναστολή έκκρισής της.

Δηλητηρίαση από θεοφυλλίνη: Η δηλητηρίαση με θεοφυλλίνη μπορεί να σχετίζεται με υπερασβεστιαίμια, πιθανά εξ αιτίας διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων στα οστά.

3.8. Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαίμια

Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και μιμείται τον ήπιο πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Χαρακτηρίζεται από μέτρια υπερασβεστιαίμια που διαπιστώνεται στα πρώιμα στάδια της ζωής, από υπασβεστιουρία, υπερμαγνησισαίμια και μέτρια υπερχλωραιμική οξέωση.

3.9. Νεφρική ανεπάρκεια (οξεία, χρόνια), εξωνεφρική κάθαρση, μεταμόσχευση νεφρού

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA): Η υπερασβεστιαίμια είναι σπάνια σε ασθενείς με ONA, όμως μπορεί να συμβεί κατά την πολυουρική φάση της, όταν αυτή οφείλεται σε ραβδομύλυση. Η κατάσταση χαρακτηρίζεται κατά την ολιγουρική της φάση από υπερφωσφαταιμία, η οποία ευνοεί την εξωοστική εναπόθεση ασβεστίου, με αποτέλεσμα την πρόκληση σημαντικής υπασβεστιαίμιας. Η υπερασβεστιαίμια στην πολυουρική φάση συμβαίνει εξαιτίας: α) δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (επίμονα αυξημένη έκκριση PTH που διεγέρθηκε από την αρχική μείωση του ασβεστίου του ορού), ο οποίος επιμένει για διάστημα μεγαλύτερο μετά την αποκατάσταση

της νεφρικής λειτουργίας (ανάλογος του τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού μετά από μεταμόσχευση), β) κινητοποίησης των εξωοστικών εναποθέσεων του ασβεστίου (μύες κ.ά), γεγονός που μπορεί να διαπιστωθεί και ακτινολογικά ή ιστοτοπικά και γ) διαταραχής του μεταβολισμού της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ): Υπερασβεστιαμία εμφανίζεται και σε ΧΝΑ, λόγω τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (αυτόνομη λειτουργία παραθυρεοειδών).

Αιμοκαθαιρόμενοι: Υπερασβεστιαμία μπορεί να διαπιστωθεί και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Σχετίζεται με την εξωγενή χορήγηση αυξημένων ποσοτήτων ασβεστίου, εξ αιτίας εισόδου του από το διάλυμα αιμοκάθαρσης (ιατρογενής) κατά τη διαδικασία της συνεδρίας ή με την λήψη βιταμίνης D_3 (ασθενείς με οστική νόσο), ιδιαίτερα σ' αυτούς που δεν απαντούν ικανοποιητικά, εξαιτίας τοξικότητας από αλουμίνιο.

Μεταμοσχευμένοι: Σε μεταμοσχευμένους, τόσο ο σημαντικού βαθμού υπερπαραθυρεοειδισμός που προϋπήρχε (δευτεροπαθής), όσο και η ποσότητα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ που αρχίζει να παράγεται στο νεφρό που μεταμοσχεύθηκε, προκαλούν μεγάλη αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό και μείωση του PO_4^{3-} , εξαιτίας της σημαντικής φωσφατουρίας. Άλλες πιθανές αίτιες είναι οι μεγάλες δόσεις κορτικοειδών που χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την χειρουργική επέμβαση, η κινητοποίηση του ασβεστίου του σκελετού και των εξωσκελετικών επασβεστώσεων, όπως και η υποφωσφαταιμία.

3.10. Δεσμευτικά του φωσφόρου

Αν και αποτελεί σπάνιο φαινόμενο, μέτρια υπερασβεστιαμία μπορεί να διαπιστωθεί σε άτομα που λαμβάνουν μη απορροφήσιμα δεσμευτικά του PO_4^{3-} .

4. Βιβλιογραφία

1. Shoback D. Hypoparathyroidism N Engl J Med 2008; 359: 391-403.
2. Bikle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease. Am J Med 1997; 103: 427-436.
3. Μαυροματίδης ΚΣ. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, Δεύτερη Έκδοση, University Studio Peess, 2006; σελ. 303-333.
4. Dent DM, Miller JL, Klaff L, Barron J. The incidence and causes of hypercalcaemia. Postg Med J 1987; 63: 745-750.

Ερωτήσεις

1. Σε τι ποσοστό των θυρεοτοξικών ασθενών διαπιστώνεται υπερασβεστιαμία;

- α) <10%;
- β) 10-20%;
- γ) >50%;
- δ) >80%;

2. Που αποδίδεται η υπερασβεστιαμία της μεγαλακρίας;

- α) Στην οστική λύση από την αυξητική ορμόνη;
- β) Στην αυξημένη επαναρρόφηση του ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάκια;
- γ) Στην αυξημένη απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο;
- δ) Σε όλα τα παραπάνω;

3. Που αποδίδεται η υπερασβεστιαμία της σαρκοείδωσης;

- α) Στην αυξημένη δραστηριότητα της PTH;
- β) Στην αυξημένη εξωνεφρική παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$;
- γ) Στην έκκριση από τα μακροφάγα ουσίας που μοιάζει με την PTH;
- δ) Στην έκκριση από τα μακροφάγα ουσίας που μοιάζει με την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$;

4. Το χαρακτηριστικότερο εργαστηριακό εύρημα του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι:

- α) Η υπερασβεστιουρία;
- β) Η υπερασβεστιαμία;
- γ) Η αυξημένη τιμή γλυκόζης του ορού;
- δ) Η υπερλιπιδαιμία;

5. Που αποδίδεται η υπερασβεστιαμία της θυρεοτοξίκωσης;

- α) Στην αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο από τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών;
- β) Στην αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση του ασβεστίου από τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών;
- γ) Στην αυξημένη οστική απορρόφηση από τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών;
- δ) Σε όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

- 1. β
- 2. γ
- 3. β
- 4. β
- 5. γ

Διάγνωση, διαφορική διάγνωση, κλινική εικόνα και αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας

Σπυρίδων Μιχαήλ

Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»

Κύρια σημεία

- Το ιονισμένο κλάσμα αποτελεί φυσιολογικά τη δραστική μορφή του ασβεστίου
- Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερασβεστιαμίας είναι μη ειδικές, εμφανίζουν ευρύτατο φάσμα και εξαρτώνται από τη βαρύτητα και το ρυθμό εγκατάστασής της
- Το επίκεντρο στη διαγνωστική προσέγγιση της υπερασβεστιαμίας αρχικά πρέπει να είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και κακοήθειας
- Απουσία ιστορικού κακοήθειας, το πρώτο βήμα στη διαφορική διάγνωση της υπερασβεστιαμίας πρέπει να είναι ο προσδιορισμός της PTH στο πλάσμα
- Τα διφωσφονικά αποτελούν τα φάρμακα εκλογής στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας
- Ο κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας από τη χορήγηση διφωσφονικών σχετίζεται ευθέως με το χρόνο έγχυσης και τη δόση
- Η χρησιμότητα της χορήγησης φουροσεμίδης στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας δεν έχει τεκμηριωθεί

1. Εισαγωγή

Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% όλων των περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας τα υπεύθυνα αίτια είναι ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και οι κακοήθειες και γι' αυτό θα πρέπει να αποτελούν τον αρχικό στόχο

στη διαγνωστική διερεύνηση της υπερασβεστιαμίας. Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η συχνότητα της υπερασβεστιαμίας από υπερβιταμίνωση D₃ ως αποτέλεσμα της αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης. Το φαινόμενο της ψευδοϋπερασβεστιαμίας στερείται κλινικής σημασίας και ως εκ τούτου και κατά την προσωπική μας άποψη, θα πρέπει να αγνοείται.

Οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζουν ευρύτατο φάσμα, εξαρτώμενες από τη βαρύτητα και το ρυθμό εγκατάστασης (οξεία ή χρόνια) της υπερασβεστιαμίας και είναι συνήθως ανεξάρτητες της υποκείμενης νόσου. Ήπια ασυμπτωματική υπερασβεστιαμία σε εξωνοσοκομειακό ασθενή, χωρίς ιστορικό κακοήθειας και αντικειμενικά ευρήματα κάνει τη διάγνωση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού εξαιρετικά πιθανή. Σε κάθε περίπτωση η διάρκεια της υπερασβεστιαμίας, η παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων, η συγκέντρωση του ασβεστίου του πλάσματος, η λήψη φαρμάκων και το οικογενειακό ιστορικό βοηθούν σημαντικά στον καθορισμό της υποκείμενης νόσου. Εργαστηριακά, η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να αρχίζει με τον προσδιορισμό της PTH.

Η αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας στοχεύει στη μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου και τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Η αναστολή της οστικής απορρόφησης, η αύξηση της νεφρικής αποβολής και η μείωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου αποτελούν τους μηχανισμούς διαμέσου των οποίων τα θεραπευτικά μέτρα μειώνουν τη συγκέντρωση του ασβεστίου του πλάσματος.

2. Διάγνωση της υπερασβεστιαμίας

Επειδή το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της υπερασβεστιαμίας είναι πολύ ευρύ και συχνά ανεξάρτητο της αιτίας και τα κλινικά σημεία μη

ειδικά, η διάγνωση της υπερασβεστιαμίας είναι εργαστηριακή, είτε στα πλαίσια ενός γενικού ελέγχου, είτε κατά την παρακολούθηση ασθενών που πάσχουν από νοσήματα, τα οποία προκαλούν υπερασβεστιαμία ή που λαμβάνουν φάρμακα, τα οποία μπορεί να την προκαλέσουν. Στην καθημερινή κλινική πράξη τα εργαστήρια προσδιορίζουν την ολική συγκέντρωση του ασβεστίου του πλάσματος. Το τελευταίο κυκλοφορεί στο αίμα υπό τρεις μορφές, το ιονισμένο ή ελεύθερο ασβέστιο που αποτελεί το 45% του ολικού, το συνδεδεμένο με την λευκωματίνη, που αποτελεί το 40% του ολικού σε μία σχέση 0,8 mg/dL ή 0,2 mmol/L ασβεστίου ανά 1 g/dL λευκωματίνης και το συνδεδεμένο με διάφορα οργανικά και ανόργανα ανιόντα, που αποτελεί περίπου το 15% του ολικού. Η δραστική μορφή του ασβεστίου είναι το ιονισμένο και ως εκ τούτου η τιμή της ολικής συγκέντρωσής του μπορεί να είναι παραπλανητική, επειδή η μεταβολή της δεν συνεπάγεται κατ' ανάγκη και μεταβολή του ιονισμένου κλάσματος. Το φαινόμενο αυτό καλείται ψευδοϋπερασβεστιαμία, είναι απολύτως ασυμπτωματική και οφείλεται σε αύξηση της συγκέντρωσης της λευκωματίνης, που προκαλείται από βαριά αιμοσυμπύκνωση (λ.χ. αφυδάτωση) ή παρατεταμένη ίσχαιμη περίδεση που προκαλεί τοπική εξαγγείωση υγρού και σε σπάνιες περιπτώσεις πολλαπλαλού μυελώματος, στις οποίες η παραγόμενη παραπρωτεΐνη εμφανίζει υψηλή συγγένεια χημικής σύνδεσης με το ασβέστιο. Θα ήταν σκόπιμο να εξεταστεί στη συνέχεια εάν σε κάθε περίπτωση υπερασβεστιαμίας θα πρέπει να ζητείται μέτρηση του ιονισμένου ασβεστίου ή να διορθώνεται το ολικό ανάλογα με τη συγκέντρωση της λευκωματίνης. Έστω ασθενής με μη αντιμετωπιζόμενο κεντρικό άπαιο διαβήτη με σωματικό βάρος 70 kg, λευκωματίνη ορού 4,5 g/dL ή 45 g/L, ασβέστιο ορού 9 mg/dL, Na⁺ ορού 140 mEq/L, διττανθρακικά 24 mEq/L και ωσμωτικότητα ορού 285 mOsmol/L, ο οποίος δεν έχει πρόσβαση σε νερό και σ' ένα 24ωρο, εξαιτίας πολυουρίας,

δηλαδή σχεδόν απόλυτα υποτονικής απώλειας υγρών χάνει 10 L. Ο ολικός όγκος υγρών του αρρώστου, πριν την έναρξη της πολυουρίας ήταν 42 L με κατανομή 66% (28 L) στο ενδοκυττάριο υγρό, 26% (11 L) στο διάμεσο υγρό και 8% (3 L) περίπου στο πλάσμα. Τα υγρά του οργανισμού είναι ισοωσμωτικά και θα περιέχουν συνολικά $42L \times 285 \text{ mOsmol} = 11970 \text{ mOsmol}$, τα οποία θα κατανέμονται $28 \times 285 = 7980 \text{ mOsmol}$ στον ενδοκυττάριο χώρο και $11970 - 7980 = 3990 \text{ mOsmol}$ στον εξωκυττάριο. Εάν υποτεθεί ότι η ωσμωτικότητα των ούρων ήταν 50 mOsmol/L (υποτονική πολυουρία) η συνολική απώλεια θα ήταν $10 \times 50 = 500 \text{ mOsmol}$, τα οποία θα αφαιρεθούν εξ ολοκλήρου από το εξωκυττάριο υγρό. Συνεπώς, όλα τα υγρά του οργανισμού, μετά την απώλεια των 10 L, θα περιέχουν $11970 - 500 = 11470 \text{ mOsmol}$, εκ των οποίων τα 7980 mOsmol θα περιέχονται στο ενδοκυττάριο υγρό και τα $11470 - 7980 = 3490 \text{ mOsmol}$ στο εξωκυττάριο. Μετά την επίτευξη ωσμωτικής ισορροπίας, η ωσμωτικότητα όλων των υγρών του οργανισμού θα ήταν $\frac{11470 \text{ mosm}}{32L} = 358.43 \text{ mosm/L}$, ο όγκος του ενδοκυττάριου υγρού $\frac{28L \times 285 \text{ mosm/L}}{358.43 \text{ mosm/L}} = 22.26L$, του εξωκυττάριου $32 - 22,26 = 9,74 \text{ L}$, του διαμέσου υγρού $7,7 \text{ L}$ και του πλάσματος 2 L περίπου. Συνεπώς η συγκέντρωση της λευκωματίνης στο πλάσμα θα γίνει $\frac{3L \times 45g/L}{2L} = 67.5g/L$ ή $6,75 \text{ g/dL}$, δηλαδή η συγκέντρωση της λευκωματίνης θα αυξηθεί κατά $6,75 - 4,5 = 2,25 \text{ g/dL}$ και το ολικό ασβέστιο κατά $0,8 \times 2,25 = 1,8 \text{ mg/dL}$. Συνεπώς το ολικό ασβέστιο του πλάσματος θα γίνει $9 + 1,8 = 10,8 \text{ mg/dL}$. Στην πραγματικότητα, η αύξηση της συγκέντρωσης της λευκωματίνης και συνεπώς και του ασβεστίου του πλάσματος θα ήταν μικρότερη επειδή η αντικατάσταση του υγρού που αφήνει τον ενδαγγειακό χώρο θα συντελείται με μεταφορά υγρού από το διάμεσο χώρο, στον οποίο η συγκέντρωση της λευκωματίνης είναι μικρότερη αυτής του πλάσματος. Ανεξάρτητα από αυτό η συγκέντρωση των $10,8 \text{ mg/dL}$ του ασβεστίου συνιστά πάρα πολύ ήπια

υπερασβεστιαμία, η οποία θα διορθωθεί άμεσα με τη χορήγηση υγρών. Η υποτονική απώλεια 10L υγρού θα μειώσει τον εξωκυττάριο χώρο περίπου κατά 4,26 L και συνεπώς η συγκέντρωση του Na^+ στο πλάσμα θα γίνει $\frac{140 \times 14}{9.74} = 201,23 \text{mEq/L}$ και των διττανθρακικών $\frac{24 \times 14}{9.74} = 34.49 \text{mEq/L}$. Δηλαδή η κυριαρχούσα διαταραχή θα ήταν η βαριά υπερνατρίαμία, η σοβαρή μεταβολική αλκάλωση και προφανώς οι βαριές αιμοδυναμικές διαταραχές.

Ας υποθεθεί τώρα ότι ασθενής σωματικού βάρους 70 kg έχει αυξήσει το σωματικό του βάρος προοδευτικά στα 80 kg εξαιτίας κατακράτησης υγρών οφειλόμενης σε βαριά καρδιακή ανεπάρκεια και εμφανίζει λευκωματίνη ορού 3,6 g/dL και ασβέστιο 8,3 mg/dL. Ο ολικός όγκος υγρών σ' αυτόν τον ασθενή θα ήταν $42+10=52$ L, ο ενδοκυττάριος 34,32 L, ο εξωκυττάριος 17,68 L και ο όγκος του πλάσματος 4,2 L περίπου. Η χορήγηση διουρητικών θα προκαλέσει ισοτονική απώλεια υγρών που έστω ότι θα φθάσει τα 8 L, τα οποία θα προέλθουν εξ ολοκλήρου από τον εξωκυττάριο χώρο, δεδομένου ότι καμία μεταβολή στην ωσμωτικότητα δεν θα έχει συμβεί. Συνεπώς το εξωκυττάριο υγρό θα γίνει $17,68-8=9,68$ L και το πλάσμα 2,2 L περίπου και η συγκέντρωση της λευκωματίνης σ' αυτό $\frac{4.2 \times 3.6}{2.2} = 6.87 \text{g/dL}$ δηλαδή θα αυξηθεί κατά $6,87-3,6=3,27$ g/dL και το ολικό ασβέστιο θα αυξηθεί κατά $3,63 \times 0,8=2,9$ mg/dL και θα φθάσει τα $8,3+2,9=10,91$ mg/dL. Η απώλεια όμως των 8 L προέρχεται κατά 2 L από το πλάσμα και κατά 6 L περίπου από το διάμεσο υγρό, το οποίο για να αποβληθεί έχει διέλθει από το πλάσμα μειώνοντας τη συγκέντρωση της λευκωματίνης. Σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές έχει δείχτεί ότι αύξηση του όγκου του πλάσματος, με μεταφορά διαμέσου υγρού, κατά 10,5% μειώνει τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 6,9% και επομένως η τελική τιμή της συγκέντρωσης της λευκωματίνης θα είναι σημαντικά μικρότερη των 6,87 g/dL και ως εκ τούτου και η

συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου σημαντικά μικρότερη των 10,91 mg/dL, κατάσταση ήπιας υπερασβεστιαμίας, αλλά βαριάς μεταβολικής αλκάλωσης ($HCO_3^- = \frac{4.2 \times 14}{2.2} = 45.81 \text{ mEq/L}$) και ενδεχομένως βαριάς υποκαλιαιμίας. Επίσης θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι πιο πάνω μεταβολές θα συμβούν μόνο εάν δεν υπάρξει, στο διάστημα της χρήσης των διουρητικών και της απώλειας των 8 L, καμία πρόσληψη υγρών. Εάν λ.χ. τα 8 L είναι το αλγεβρικό άθροισμα 12 L απώλειας και 4 L πρόσληψης είναι προφανές ότι η τελική τιμή της συγκέντρωσης της λευκωματίνης και συνεπώς και του ολικού ασβεστίου θα είναι σημαντικά μικρότερη.

Η απώλεια 8 L ημιισότονων υγρών σε άτομο σωματικού βάρους 70 kg με λευκωματίνη πλάσματος 4,5 g/dL, θα αφαιρέσει από τον εξωκυττάριο χώρο περίπου $8 \times \frac{285}{2} = 1140$ mOsmol. Θεωρητικά (στιγμιαία) και πριν την αποκατάσταση της ωσμωτικής ισορροπίας μεταξύ των υγρών του οργανισμού, ο όγκος του εξωκυττάριου υγρού θα είναι 14-8=6 L και η ωσμωτικότητα του $\frac{3990 - 1140}{6} = \frac{2850}{6} = 475$ mOsmol/L. Τα ολικά ωσμώλια των υγρών του σώματος θα είναι 11970-1140=10830, ενώ η ωσμωτικότητα του ενδοκυττάριου υγρού θα παραμείνει 285 mOsmol/L. Για την επίτευξη ωσμωτικής ισορροπίας νερό θα μετακινηθεί από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο. Η τελική ωσμωτικότητα όλων των υγρών του σώματος, ο όγκος των οποίων θα είναι 42-8=34 L, θα γίνει $\frac{11970 - 1140}{34} = \frac{10830}{34} = 318,52$ mOsmol/L. Συνεπώς ο όγκος του ενδοκυττάριου υγρού θα γίνει $\frac{28 \times 285}{318,52} = 25,05$ L, του εξωκυττάριου 34-25,05=8,95 L και του πλάσματος 2,23 L περίπου. Συνεπώς η συγκέντρωση της λευκωματίνης του πλάσματος θα γίνει $\frac{3 \times 45}{2,23} = 60,5$ g/L ή 6,05 g/dL, δηλαδή θα αυξηθεί κατά 6,05-4,5=1,55 g/dL και το ολικό ασβέστιο θα αυξηθεί κατά 0,8x1,55=1,24 mg/dL και θα γίνει 9+1,24=10,24 mg/dL, τιμή κατώτερη από τα ανώτερα φυσιολογικά. Το Na⁺ του ορού θα γίνει $\frac{3 \times 140}{2,23} = 190,9$ mEq/L, κατάσταση πολύ βαριάς υπερνατρι-

αιμίας και τα διττανθρακικά $\frac{3 \times 24}{2.23} = 32.28$ mEq/L, κατάσταση σημαντικής μεταβολικής αλκάλωσης.

Ας εξεταστεί τώρα η περίπτωση μιας πολύ οξείας απώλειας υγρού (όχι αίματος) μόνο από τον ενδοαγγειακό χώρο. Αυτό βασικά μπορεί να συμβεί σε λίγες κλινικές καταστάσεις. Η μία αφορά βλάβη του ενδοθηλίου των τριχοειδών (τοξική, μικροβιακή κ.ά) κατά την οποία θα γίνει μετακίνηση υγρού προς το διάμεσο χώρο μαζί με πρωτεΐνη, που σημαίνει ότι θα προκύψει υπολευκωματιναιμία και συνεπώς δεν τίθεται θέμα υπερασβεστιαμίας. Η δεύτερη αφορά σε εκτεταμένες βλάβες του δέρματος (λ.χ. εγκαύματα), όπου και πάλι θα προκύψει υπολευκωματιναιμία. Η τρίτη περίπτωση αφορά σε καταστάσεις αγγειοπαράλυσης, όπου το ενδοθήλιο των τριχοειδών μπορεί να είναι ακέραιο και συνεπώς στο μεταφερόμενο προς το διάμεσο χώρο υγρό η συγκέντρωση της λευκωματίνης θα είναι χαμηλή και έτσι μπορεί να προκύψει υπερλευκωματιναιμία. Η απώλεια του 50% του όγκου του πλάσματος, έστω και εάν θεωρηθεί ότι σ' αυτόν δεν περιέχεται καθόλου λευκωματίνη, θα αυξήσει τη συγκέντρωση της λευκωματίνης στα $\frac{3 \times 45}{1.5} = 90$ g/L ή 9 g/dL, δηλαδή θα αυξήσει το ολικό ασβέστιο κατά $0,8 \times 4,5 = 3,6$ mg/dL, δηλαδή η συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου θα γίνει $9 + 3,6 = 12,6$ mg/dL, κατάσταση μέτριας υπερασβεστιαμίας με κυριαρχούσα όμως κλινική εικόνα αυτή της καταπληξίας. Και σ' αυτή την περίπτωση όμως, για τους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω, η τελική τιμή της συγκέντρωσης της λευκωματίνης και συνεπώς και του ολικού ασβεστίου θα είναι σημαντικά μικρότερες των 9 g/dL και 12,6 mg/dL αντίστοιχα.

Ας εξεταστεί τώρα μία πολύ βαριά υπερασβεστιαμία της τάξεως των 14,5 mg/dL, η οποία ανεξάρτητα από την συμπτωματολογία χρήζει επείγουσας θεραπευτικής αντιμετώπισης, σε πόση αύξηση της συγκέντρωσης

της λευκωματίνης και μείωση του όγκου αντιστοιχεί. Αύξηση της λευκωματίνης κατά 1 g/dL συνοδεύεται από αύξηση του ολικού ασβεστίου κατά 0,8 mg/dL. Συνεπώς αύξηση του ολικού ασβεστίου κατά $14,5-9=5,5$ mg/dL θα έχει προκληθεί από αύξηση της λευκωματίνης κατά $\frac{5,5}{0,8}=6,875$ g/dL. Συνεπώς η λευκωματίνη ενός φυσιολογικού ατόμου θα πρέπει να γίνει $4,5+6,875=11,375$ g/dL. Συγκέντρωση λευκωματίνης πλάσματος 11,375 g/dL συνεπάγεται οξεία απώλεια ενδαγγειακού όγκου 1,814 L περίπου, κατάσταση πάρα πολύ βαριά από αιμοδυναμικής πλευράς.

Η αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στα ανώτατα φυσιολογικά (λ.χ. 10,5 mg/dL) προκαλούμενη με τον ίδιο μηχανισμό θα απαιτούσε αύξηση της λευκωματίνης κατά $\frac{10,5-9}{0,8}=1,875$ g/dL περίπου και οξεία μείωση του ενδαγγειακού όγκου κατά 900 mL περίπου και σημαντικές αιμοδυναμικές διαταραχές.

Από τα πιο πάνω παραδείγματα γίνεται φανερό ότι σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου του πλάσματος από αύξηση της λευκωματίνης εξαιτίας απώλειας υγρών δε μπορεί να υπάρξει χωρίς συνοδό παρουσία πολύ σοβαρών αιμοδυναμικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών, που θα επικρατούν στην κλινική και εργαστηριακή εικόνα του ασθενούς.

Σε σπάνιες περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος η παραγόμενη πρωτεΐνη εμφανίζει αυξημένη συγγένεια χημικής σύνδεσης με το ασβέστιο, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ολικό ασβέστιο χωρίς αύξηση του ιονισμένου κλάσματος. Εδώ πρέπει να τονιστούν δύο πράγματα. Πρώτον οι περιπτώσεις τέτοιου είδους μυελωμάτων είναι εξαιρετικά σπάνιες και δεύτερον η διαφορική διάγνωση της υπερασβεστιαμίας περιλαμβάνει ούτως ή άλλως αυτό το νόσημα. Συνεπώς είναι αδιάφορο εάν μία ασυμπτωματική υπερασβεστιαμία είναι αληθής ή ψευδής.

Τέλος στην περίπτωση της ίσχαιμης περιόδου ή οποιασδήποτε άλλης κατάστασης, όπου εξαγγειώνεται τοπικά υγρό, η απλή επανάληψη της μέτρησης του ασβεστίου επιλύει το πρόβλημα.

Συμπερασματικά και κατά την προσωπική μας άποψη, η ψευδοϋπερασβεστιαμία παρουσιάζει ακαδημαϊκό και ερευνητικό ενδιαφέρον και στην καθημερινή κλινική πράξη θα πρέπει να αγνοείται και δεν θα πρέπει να ζητείται ο εργαστηριακός προσδιορισμός του ιονισμένου ασβεστίου. Ο τελευταίος θα πρέπει να γίνεται όταν το ολικό ασβέστιο είναι στα ανώτερα φυσιολογικά και υπάρχουν ενδείξεις πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Η PTH μειώνει τη σύνδεση του ασβεστίου με τη λευκωματίνη και συνεπώς αυξάνει το ιονισμένο ασβέστιο με ανάλογη μείωση του συνδεδεμένου με τη λευκωματίνη. Πρόκειται για το λεγόμενο σύνδρομο του νορμοασβεστιαμικού υπερπαραθυρεοειδισμού, η διάγνωση του οποίου απαιτεί τον προσδιορισμό του ιονισμένου ασβεστίου και της PTH.

3. Κλινική εικόνα υπερασβεστιαμίας

Το ασβέστιο συμμετέχει σημαντικά σε πλειάδα ρυθμιστικών μηχανισμών, στην συστολή των σκελετικών μυών, στη ρύθμιση ενζυμικών αντιδράσεων και αποτελεί κεντρικής σημασίας ιόν για την ηλεκτρική δραστηριότητα των μυϊκών κυττάρων και τη μυοκαρδιακή συστολή. Έτσι, το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της υπερασβεστιαμίας είναι πολύ ευρύ, εξαρτώμενο από τη βαρύτητα και το ρυθμό εγκατάστασης, ανεξάρτητο συνήθως από την υποκείμενη νόσο και εκτεινόμενο από ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα, εάν η υπερασβεστιαμία είναι ήπια και χρόνια, μέχρι λήθαργο και κώμα, εάν είναι βαριά και οξεία. Ήπια υπερασβεστιαμία (ολικό $\text{Ca}^{2+} < 12$ mg/dL) είναι κατά κανόνα ασυμπτωματική, μπορεί όμως να συνοδεύεται

από μη ειδικά συμπτώματα, όπως δυσκοιλιότητα, κόπωση και καταστολή. Χρόνια υπερασβεστιαμία με ασβέστιο πλάσματος μεταξύ 12-14 mg/dL συνήθως είναι ασυμπτωματική, αλλά οξεία αύξηση του ασβεστίου σ' αυτά τα επίπεδα προκαλεί σοβαρά συμπτώματα, όπως πολυουρία, πολυδιψία, αφυδάτωση, ανορεξία, ναυτία, μυϊκή αδυναμία και αισθητικές διαταραχές. Επιδείνωση αυτών των εκδηλώσεων και προσθήκη βαρύτερων κυρίως από το κεντρικό νευρικό, το καρδιαγγειακό και το μυοσκελετικό σύστημα εμφανίζεται σε συγκεντρώσεις ασβεστίου πλάσματος μεγαλύτερες των 14 mg/dL.

3.1. Νευροψυχιατρικές διαταραχές

Η αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα προκαλεί καταστολή του νευρικού συστήματος και επιβράδυνση των αντανακλαστικών δραστηριοτήτων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα συχνότερα συμπτώματα της υπερασβεστιαμίας είναι ανησυχία, καταστολή και γνωστικές διαταραχές και έχουν περιγραφεί κυρίως σε πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Βαρύτερα συμπτώματα, όπως λήθαργος, σύγχυση, νάρκη και κώμα εμφανίζονται σε οποιασδήποτε αιτιολογίας βαριά υπερασβεστιαμία (ολικό Ca^{2+} >14 mg/dL), κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και σ' αυτούς με ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου του πλάσματος.

3.2. Γαστρεντερικές διαταραχές

Η υπερασβεστιαμία προκαλεί μείωση του τόνου των λείων μυϊκών ινών και διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αποτέλεσμα των

οποίων είναι η δυσκοιλιότητα, που μαζί με την ανορεξία και τη ναυτία αποτελούν πολύ συχνά συμπτώματα. Η εναπόθεση ασβεστίου στους παγκρεατικούς πόρους και η ενεργοποίηση του θρυψινογόνου στο παγκρεατικό παρέγχυμα φαίνεται ότι είναι οι μηχανισμοί πρόκλησης παγκρεατίτιδας. Πειραματικά έχειδειχτεί ότι η οξεία αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου του πλάσματος προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση της αμυλάσης του ορού και ιστολογικές αλλοιώσεις οξείας παγκρεατίτιδας. Η υπερασβεστιαμία προκαλεί επίσης αύξηση του ρυθμού έκκρισης της γαστρίνης, που φαίνεται ότι ευθύνεται για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης πεπτικού έλκους σε ασθενείς με χρόνια υπερασβεστιαμία κυρίως από πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό.

3.3. Νεφρικές διαταραχές

Η πολυουρία, η νεφρολιθίαση, η νεφροσωληναριακή οξέωση, η οξεία και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι οι σημαντικότερες εκδηλώσεις της υπερασβεστιαμίας από τους νεφρούς.

3.3.1. Νεφρογενής άπαιος διαβήτης

Κλινικά εμφανής αδυναμία συμπίκνωσης των ούρων με συνέπεια πολυουρία και πολυδιψία είναι συχνή σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% όλων των ασθενών με χρόνια υπερασβεστιαμία και συγκέντρωση ασβεστίου πλάσματος μεγαλύτερη των 11 mg/dL. Η διαμεσοσωληναριακή βλάβη από την εναπόθεση ασβεστίου στο νεφρικό μυελό, η ενεργοποίηση των ευαίσθητων στο ασβέστιο υποδοχέων που εκφράζονται στην αγκύλη του Henle και τα αθροιστικά σωληνάκια, η απορρύθμιση των καναλιών νερού

(downregulation) της ακουαπορίνης-2 και η αυξημένη παραγωγή της προσταγλανδίνης E_2 φαίνεται ότι είναι οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στη μείωση της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών και της εμφάνισης πολυουρίας.

Ευαίσθητοι στο ασβέστιο υποδοχείς εκφράζονται στην πλευρική μεμβράνη του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων από το ασβέστιο μειώνει την επαναρρόφηση $NaCl$ και ασβεστίου στο τμήμα αυτό, δράση η οποία φαίνεται να συντελείται διαμέσου της παραγωγής ενός μεταβολίτη του P450 αραχιδονικού οξέος. Η μείωση της επαναρρόφησης του Na^+ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle διαταράσσει τη δημιουργία ωσμωτικής κλίσης (διαφοράς) στο νεφρικό μυελό, η οποία αποτελεί προϋπόθεση για τη συμπίκνωση των ούρων. Ευαίσθητοι στο ασβέστιο υποδοχείς εκφράζονται επίσης στην αυλική πλευρά της μεμβράνης των κυττάρων των εν τω βάθει μυελικών αθροιστικών σωληναρίων. Η αυξημένη προσφορά ασβεστίου στις θέσεις αυτές εξαιτίας της μειωμένης επαναρρόφησης του στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, η σύνδεση του ασβεστίου μ' αυτούς τους υποδοχείς και η ενεργοποίησή τους μειώνει την προκαλούμενη από την αντιδιουρητική ορμόνη αύξηση της υδατικής διαπερατότητας των αθροιστικών σωληναρίων.

Η μείωση της συμπυκνωτικής ικανότητας μπορεί επίσης να οφείλεται εν μέρει σε πλημμελή ρύθμιση των καναλιών νερού της ακουαπορίνης-2. Πειραματικά έχει παρατηρηθεί εκσεσημασμένη μείωση της έκφρασης της ακουαπορίνης-2 στα αθροιστικά σωληνάκια ποντικών με υπερασβεστιαμία, με συνοδό αύξηση του ρυθμού διούρησης και μείωση της ωσμωτικότητας των ούρων.

Ένας άλλος μηχανισμός που μπορεί να συμμετέχει είναι η αυξημένη

παραγωγή της προσταγλανδίνης E_2 , η οποία αναστέλλει την επαναρρόφηση $NaCl$ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Στη δράση αυτή φαίνεται ότι μεσολαβεί η αγγειοτενσίνη-II και πειραματικά σε ποντικούς με υπερασβεστιαμία έχει παρατηρηθεί μείωση της πολυουρίας με την χορήγηση αποκλειστών της αγγειοτενσίνης-II.

Η αδυναμία συμπίκνωσης των ούρων και η πολυουρία είναι γενικά αντιστρεπτά φαινόμενα με τη διόρθωση της υπερασβεστιαμίας. Όταν όμως η τελευταία έχει προκαλέσει μόνιμες διαμεσοσωληναριακές βλάβες, οι διαταραχές είναι μη αναστρέψιμες.

Η πολυουρία σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρόσληψη υγρών εξαιτίας των πεπτικών εκδηλώσεων της υπερασβεστιαμίας μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση, η οποία επιδεινώνει την υπερασβεστιαμία και τις κλινικές της εκδηλώσεις.

3.3.2. Νεφρολιθίαση

Οφείλεται σε χρόνια υπερασβεστιαμία και παρατηρείται κυρίως στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και τη σαρκοείδωση. Ποσοστό 15-20% των ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό εμφανίζει νεφρολιθίαση και ποσοστό 5% όλων των περιπτώσεων νεφρολιθίασης πάσχει από πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η νεφρασβέστωση είναι πολύ λιγότερο συχνή. Σ' όλους τους ασθενείς με νεφρολιθίαση και συγκέντρωση ασβεστίου πλάσματος στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, επειδή η υπερασβεστιαμία μπορεί να είναι διαλείπουσα και να διαπιστώνεται μόνο μετά από επανειλημμένες μετρήσεις. Οι λίθοι του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού συνίστανται κυρίως από οξαλικό ασβέστιο. Στη σαρκοεί-

δωση το ποσοστό των ασθενών με νεφρολιθίαση κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 1-14%. Αυξημένη επαναρρόφηση του ασβεστίου των τροφών συμβαίνει στο 50% των ασθενών με σαρκοείδωση με αποτέλεσμα υπερασβεστιουρία και στο 2-20% των περιπτώσεων υπερασβεστιαμία. Σε ποσοστό περίπου 4% των ασθενών με σαρκοείδωση η νεφρολιθίαση αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου.

3.3.3. Νεφροσωληναριακή οξέωση

Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση μπορεί, όχι όμως συχνά, να συνοδεύει τη χρόνια υπερασβεστιαμία κυρίως ως αποτέλεσμα της υπερασβεστιουρίας και της υποκιτρουρίας.

3.3.4. Νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια είναι συνάρτηση της βαρύτητας, της χρονιότητας και της διάρκειας της υπερασβεστιαμίας. Ήπια χρόνια υπερασβεστιαμία σπάνια συνοδεύεται από μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως έχει δειχτεί μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Οξεία αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου σε επίπεδα ανώτερα των 12 mg/dL μπορεί να προκαλέσει αντιστρεπτή οξεία νεφρική ανεπάρκεια, που οφείλεται σε νεφρική αγγειοσύσπαση και υπογκαιμία εξαιτίας της νατριούρησης. Παρατεταμένη υπερασβεστιαμία και υπερασβεστιουρία μπορεί να οδηγήσει σε εναπόθεση ασβεστίου, εκφύλιση και νέκρωση των νεφρικών σωληναρίων και τελικά σωληναριακή ατροφία, διάμεση ίνωση και νεφρασβέστωση. Το 50% των ασθενών με χρόνια υπερασβεστιαμία και νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζει νεφρασβέστω-

ση, ενώ το 50% περίπου των ασθενών με χρόνιο σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος εμφανίζει μη αντιστρεπτή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

3.4. Καρδιαγγειακές διαταραχές

Οι χαρακτηριστικές ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές που παρατηρούνται στην υπερασβεστιαμία είναι η παράταση του PR και η βράχυνση του QT διαστήματος, που οφείλεται στην βράχυνση του ST διαστήματος. Έχει βρεθεί ότι αξιόπιστοι δείκτες μέτριας έως βαριάς κλινικά υπερασβεστιαμίας είναι ένα διάστημα Q-oTc (το διάστημα από την αρχή του QRS συμπλέγματος μέχρι την αρχή του T κύματος) μικρότερο των 0,18 δευτερολέπτων και ένα διάστημα Q-aTc (το διάστημα μεταξύ της αρχής της QRS συμπλέγματος και της κορυφής του T επάρματος) μικρότερο των 0,30 δευτερολέπτων. Η υπερασβεστιαμία μειώνει την ταχύτητα της κοιλιακής αγωγής και βραχύνει τη δραστική ανερέθιστη περίοδο. Πολλές άλλες ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία, όπως σύνδρομο «ταχυκαρδίας – βραδυκαρδίας» με επεισόδια κολποκοιλιακής παύσης και κρίσεις παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό σε ασθενή με ασβέστιο πλάσματος μεταξύ 13 και 18 mg/dL, η διόρθωση του οποίου οδήγησε σε διακοπή του συνδρόμου «ταχυκαρδία – βραδυκαρδία» χωρίς όμως επίδραση στον κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Επίσης έχουν αναφερθεί κολπική μαρμαρυγή και ανύψωση του ST διαστήματος μιμούμενη οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παρατεταμένη υπερασβεστιαμία μπορεί να προκαλέσει διάφορες καρδιακές βλάβες, όπως εναπόθεση ασβεστίου στις βαλβίδες και τα στεφανιαία αγγεία, μυοκαρδιοπάθεια καθώς επίσης και υπέρταση.

3.5. Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

Μυϊκή αδυναμία και οστικά άλγη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία από πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ή κακοήθειες, που όμως μπορεί να είναι εκδηλώσεις της υποκείμενης νόσου παρά της υπερασβεσταιμίας.

3.6. Υπερασβεσταιμική παραθυρεοειδική κρίση

Χαρακτηρίζεται από βαριές κλινικές εκδηλώσεις υπερασβεσταιμίας και ασβέστιο πλάσματος ανώτερο των 15 mg/dL. Τα συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα κυριαρχούν στην κλινική εικόνα και το σύνδρομο συμβαίνει σε ασθενείς με γνωστό υπερπαραθυρεοειδισμό και μπορεί σπάνια να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Συνήθως συνοδεύεται από οστική νόσο, νεφρολιθίαση, κοιλιακά άλγη, ναυτία, εμέτους, πεπτικό έλκος και παγκρεατίτιδα. Η τιμή της PTH ευρίσκεται κατά μέσο όρο 20 φορές υψηλότερα του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

3.7. Αντικειμενικά ευρήματα

Ειδικά αντικειμενικά ευρήματα υπερασβεσταιμίας δεν υπάρχουν παρά μόνο αυτά που οφείλονται στην υποκείμενη νόσο (λ.χ. κακοήθεια). Μη ειδικά ευρήματα συνήθως σχετίζονται με διαταραχές του όγκου εξαιτίας της πολυουρίας και των εμέτων. Πολύ σπάνια σε χρόνια υπερασβεσταιμία μπορεί να παρατηρηθεί ζωνοειδής κερατοειδοπάθεια, που οφείλεται σε υποεπιθηλιακή εναπόθεση φωσφορικού ασβεστίου και εκτείνεται ως οριζόντια λωρίδα κατά μήκος του κερατοειδούς σε θέσεις που δεν καλύπτονται από τα βλέφαρα. Συνήθως διαπιστώνεται με σχισμοειδή λυχνία.

4. Διαφορική διάγνωση

Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% όλων των ασθενών με υπερασβεστιαμία η υποκείμενη νόσος είναι είτε ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, είτε η κακοήθεια. Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το ποσοστό των ασθενών με υπερασβεστιαμία που προκαλείται από φάρμακα χορηγούμενα για την οστεοπόρωση συνήθως σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η διάγνωση αυτής της κατάστασης είναι κατά κανόνα εύκολη με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και τη διόρθωση της υπερασβεστιαμίας με τη διακοπή των φαρμάκων. Για τους παραπάνω λόγους το επίκεντρο στη διαγνωστική προσέγγιση της υπερασβεστιαμίας αρχικά πρέπει να είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και κακοήθειας. Οι μηχανισμοί διαμέσου των οποίων οι διάφορες κακοήθειες προκαλούν υπερασβεστιαμία είναι τέσσερις. Η οστεολυτική υπερασβεστιαμία οφείλεται σε εκσημασμένη αύξηση της οστικής απορρόφησης σε περιοχές που περιβάλλουν τα κακοήθη κύτταρα μέσα στο μυελό και παρατηρείται σε μεταστατικά καρκινώματα, πολλαπλούν μυέλωμα και λεμφώματα. Η χυμική υπερασβεστιαμία οφείλεται στη συστηματική έκκριση της συγγενούς προς την PTH πρωτεΐνης (PTHrp) από τα καρκινικά κύτταρα, αποτελεί το συχνότερο μηχανισμό (80% όλων των περιπτώσεων) και μπορεί να προκληθεί απ' όλα σχεδόν τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Μερικά λεμφώματα εκκρίνουν $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ προκαλώντας υπερασβεστιαμία από συνδυασμό αυξημένης οστεοκλαστικής οστικής απορρόφησης και αυξημένης εντερικής απορρόφησης ασβεστίου. Ένας σπάνιος τέλος μηχανισμός είναι η έκτοπη παραγωγή PTH. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας από κακοήθειες δεν διαπιστώνονται μεταστάσεις.

Προκαλούμενη από τη PTH (PTH-mediated)

1. Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
2. Συγγενής
 - 2.1. Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία I, II
 - 2.2. Υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία

Μη σχετιζόμενη με τη PTH (PTH-independent)

1. Κακοήθειες
2. Υπερβιταμίνωση D
 - 2.1. Εξωγενής πρόσληψη
 - 2.2. Ενδογενής υπερπαραγωγή
3. Χρόνιες κοκκιωματώδεις νόσοι
4. Λεμφώματα
 - 4.1. Φάρμακα
 - 4.1.1. Θειαζιδικά διουρητικά, λίθιο, βιταμίνη Α, τεριπαρατίδη, θεοφυλίνη
5. Διάφορα αίτια
 - 5.1. Υπερθυρεοειδισμός, ακρομεγαλία, φαιοχρωμοκύτωμα, επινεφριδική ανεπάρκεια, παρατεταμένη ακινησία, παρεντερική διατροφή, σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος

Πίνακας 1: Αίτια υπερασβεστιαμίας

Τα αίτια της υπερασβεστιαμίας φαίνονται στον πίνακα 1 και η διαφορική διάγνωση απαιτεί μεθοδική κλινική και εργαστηριακή αξιολόγηση. Η ψευδοϋπερασβεστιαμία, για τους λόγους που εκτενώς αναφέρθηκαν, θα πρέπει να αγνοείται.

4.1. Κλινική αξιολόγηση

Οι κλινικές εκδηλώσεις και τα αντικειμενικά ευρήματα της υπερασβεστιαμίας είναι μη ειδικά και ανεξάρτητα της υποκείμενης νόσου και ως εκ τούτου η λήψη λεπτομερούς ιστορικού με έμφαση στη χρονιότητα της υπερασβεστιαμίας, τη λήψη φαρμάκων, τις διαιτητικές συνήθειες και το οικο-

γενεϊακό ιστορικό και η αναζήτηση κλινικών σημείων υποκείμενης νόσου μπορεί να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση.

Κλινικά χαρακτηριστικά που ευνοούν τη διάγνωση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι η χρόνια ασυμπτωματική υπερασβεστιαμία σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, η αρνητική φυσική εξέταση, η απουσία εμφανούς αιτίας υπερασβεστιαμίας, το οικογενειακό ιστορικό υπερπαραθυρεοειδισμού και ενδείξεις πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας. Κλινικά χαρακτηριστικά που κάνουν πιθανή τη διάγνωση κακοήθειας είναι η ταχεία εγκατάσταση υψηλής συγκέντρωσης ασβεστίου και η βαριά κλινική συμπτωματολογία υπερασβεστιαμίας. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί έχουν γνωστό ιστορικό προχωρημένης νόσου και πτωχή πρόγνωση. Σε ασθενείς με ασυμπτωματική υπερασβεστιαμία και προϊούσα ή οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας χωρίς ενεργό ίζημα και λευκωματουρία στη γενική ούρων πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η πιθανότητα πολλαπλού μυελώματος.

Υπερασβεστιαμία συνοδευόμενη από οξεία ή προϊούσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταβολική αλκάλωση σε ασθενή (συνήθως γυναίκα μετά την εμμηνόπαυση) που παίρνει φάρμακα για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης κάνει πιθανή τη διάγνωση του νεότερου συνδρόμου γάλακτος-αλκάλεος. Υπερασβεστιαμία σε ασθενή με χρόνια πεπτικό έλκος, που αντιμετωπίζεται μακροχρόνια με λήψη αντιόξινων φαρμάκων και πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων γάλακτος συνοδευόμενη από έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταβολική αλκάλωση είναι συμβατή με το κλασικό σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος, που όμως σήμερα είναι εξαιρετικά σπάνιο. Η διακοπή των φαρμάκων και η προσαρμογή της διαίτας προκαλεί και στις δύο αυτές καταστάσεις επάνοδο του ασβεστίου στα φυσιολογικά και συχνά αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και συνεπώς θέτει τη διάγνωση.

Πολύ μικρό ποσοστό περιπτώσεων ασυμπτωματικής χρόνιας υπερασβεστιαμίας οφείλεται σε κοκκιωματώδεις νόσους, όπως η σαρκοείδωση, η φυματίωση, η ιστοπλάσμωση κ.ά και πρέπει να αναζητούνται εκδηλώσεις αυτών των νόσων στο ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση.

4.2. Εργαστηριακή αξιολόγηση

Ο εργαστηριακός έλεγχος αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαφορική διάγνωση της υπερασβεστιαμίας. Η υπερασβεστιαμία ταξινομείται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, την οφειλόμενη και την μη οφειλόμενη στην PTH. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και τα συγγενή υπερπαραθυρεοειδικά σύνδρομα και στη δεύτερη όλες οι άλλες αιτίες (κακοήθειες, φάρμακα, κοκκιωματώδεις νόσοι κ.ά). Συνεπώς το πρώτο βήμα στην εργαστηριακή διερεύνηση της υπερασβεστιαμίας είναι η μέτρηση της PTH. Τιμές υψηλότερες του φυσιολογικού σε ασθενή με υπερασβεστιαμία υποδηλώνουν πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Σε ποσοστό 20% περίπου των ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ανευρίσκονται τιμές στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Αυτές οι τιμές όμως στην πραγματικότητα είναι δυσανάλογα υψηλές σε σχέση με την υπερασβεστιαμία και άρα συμβατές με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Στις περιπτώσεις όμως αυτές θα πρέπει να αποκλείεται η συγγενής υπερασβεστιαμική υπερασβεστιαμία, η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις των ευαίσθητων στο ασβέστιο υποδοχέων των παραθυρεοειδών αδένων και των νεφρών. Αποτέλεσμα αυτών των μεταλλάξεων είναι η μειωμένη ευαισθησία των παραθυρεοειδών αδένων στο ασβέστιο, πράγμα που σημαίνει ότι απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις ασβεστίου πλάσματος για να μειωθεί η έκκριση της PTH και η αυξημένη επαναρρόφηση ασβεστίου

και μαγνησίου στους νεφρούς. Τα παραπάνω εκφράζονται με υπασβεστιουρία, υπερασβεστιαμία και υπερμαγνησισαμία. Η μέτρηση της ημερήσιας αποβολής ασβεστίου στα ούρα αποτελεί το πρώτο βήμα στη διαφορική διάγνωση. Τιμές χαμηλότερες των 100 mg είναι σχεδόν διαγνωστικές αυτής της νόσου. Η παρουσία υπερασβεστιαμίας από την παιδική ηλικία, η αθώα πορεία της νόσου, το οικογενειακό ιστορικό, τα αυξημένα επίπεδα μαγνησίου του ορού και απουσία ιστορικού λήψης φαρμάκων που προκαλούν υπασβεστιουρία (θειαζιδικά διουρητικά, λίθιο κ.ά.) επιβεβαιώνουν τη διάγνωση. Αντίθετα το 40% των ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό εμφανίζει ημερήσια αποβολή ασβεστίου μεγαλύτερη του φυσιολογικού, ενώ τιμές υψηλότερες των 400 mg σε ασθενείς υπό διαιτητικό περιορισμό του ασβεστίου είναι διαγνωστικές πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού. Αρκετοί προτιμούν τη μέτρηση της κλασματικής απέκκρισης του ασβεστίου παρά την ημερήσια αποβολή ασβεστίου. Τιμές μικρότερες του 0,01 είναι συμβατές με συγγενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία και τιμές μεγαλύτερες των 0,02 με πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό. Ποσοστό περίπου 25% των ασθενών με συγγενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία και σημαντικό ποσοστό ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό, που συνοδεύεται από ανεπάρκεια της βιταμίνης D₃ εμφανίζει ημερήσια αποβολή ασβεστίου στα ούρα από 100-200 mg και κλασματική απέκκριση ασβεστίου μεταξύ 0,01 και 0,02. Η διαφορική διάγνωση θα γίνεται με την μέτρηση της 25(OH)D₃ και την χορήγηση βιταμίνης D₃. Χαμηλά επίπεδα 25(OH)D₃ και αύξηση της αποβολής ασβεστίου με χορήγηση βιταμίνης D₃ αποκλείουν την υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία.

Υπερασβεστιαμία με τιμές PTH χαμηλές ή πλησίον του χαμηλού φυσιολογικού ορίου (<20 pg/mL) είναι αποτέλεσμα νόσου στην οποία δεν υπερεκκρίνεται PTH. Το συνηθέστερο αίτιο είναι οι κακοήθειες και στο 80%

αυτών ο υπεύθυνος μηχανισμός είναι η χυμική υπερασβεστιαμία. Συνεπώς το πρώτο βήμα στη διαφορική διάγνωση της υπερασβεστιαμίας που συνοδεύεται από χαμηλή PTH και ιδιαίτερα εάν έχει εμφανιστεί πρόσφατα είναι ο προσδιορισμός των PTHrp. Η ανεύρεση υψηλών τιμών επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με χυμική υπερασβεστιαμία πάσχουν από συμπαγείς όγκους, συχνότερα χωρίς μεταστάσεις, non-Hodgkin λέμφωμα, χρόνια μυελογενή λευχαιμία και T-cell λευχαιμία-λέμφωμα. Θα πρέπει βεβαίως να τονιστεί ότι στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών αυτών υπάρχει ιστορικό, εμφανής κλινική ένδειξη κακοήθειας και πρόσφατη έναρξη της υπερασβεστιαμίας. Για τους λόγους αυτούς η μέτρηση αυτών των πεπτιδίων σε λίγες περιπτώσεις είναι απαραίτητη.

Χαμηλά επίπεδα PTHrp δεν αποκλείουν την κακοήθεια ως αιτία της υπερασβεστιαμίας. Η αναζήτηση οστεολυτικών μεταστάσεων (σπινθηρογράφημα οστών) που ευθύνονται για το 20% των περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας από κακοήθεια είναι το επόμενο διαγνωστικό βήμα. Ο καρκίνος του μαστού είναι το συχνότερο αίτιο υπερασβεστιαμίας από οστικές μεταστάσεις μεταξύ των συμπαγών όγκων και από τις άλλες κακοήθειες το πολλαπλούν μύελωμα, το λέμφωμα και η λευχαιμία. Η εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος, η ανοσοηλεκτροφόρηση και η ανοσοκαθήλωση ορού, η μικροσκοπική εξέταση μυελού και η βιοψία οστού ή λεμφαδένα θα θέσουν τη διάγνωση.

Σε ασθενείς με καρκίνο και υπερασβεστιαμία θα πρέπει πάντοτε να προσδιορίζεται η PTH, επειδή στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό η επίπτωση του καρκίνου είναι υψηλότερη, όπως επίσης συμβαίνει και το αντίστροφο. Η συνύπαρξη υψηλής PTH και PTHrp κάνει πιθανή τη παρουσία και των δύο νοσημάτων, ενώ υψηλή PTH και χαμηλά PTHrp υποδηλώνει ότι η πιθανότερη αιτία της υπερασβεστιαμίας είναι ο πρωτο-

παθής υπερπαραθυρεοειδισμός. Έκτοπη παραγωγή PTH έχει περιγραφεί σε διάφορα καρκινώματα, όπως καρκίνο των ωοθηκών, μικροκυτταρικό ή ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα των πνευμόνων, θηλώδες καρκίνωμα του θυροειδούς και καρκίνο του παγκρέατος. Σ' όλες όμως αυτές τις περιπτώσεις η νόσος είναι εκτεταμένη.

Εάν η PTH και τα PTHrπ δεν εμφανίζουν υψηλές τιμές και δεν υπάρχουν εμφανείς ενδείξεις κακοήθειας, θα πρέπει να προσδιορίζονται στον ορό τα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D₃ δηλαδή της 25(OH)D₃ (καλσιδιόλη) και της 1,25(OH)₂D₃ (καλσιτριόλη). Υπερασβεστιαϊμία μπορεί να προκληθεί από αυξημένη πρόσληψη ή από αυξημένη παραγωγή βιταμίνης D₃. Στη πρώτη περίπτωση το ιστορικό μακροχρόνιας λήψης βιταμίνης D₃, η ανεύρεση υψηλών συγκεντρώσεων 25(OH)D₃ και η επάνοδος του ασβεστίου του πλάσματος στα φυσιολογικά με τη διακοπή του φαρμάκου θέτουν τη διάγνωση. Ο εργαστηριακός προσδιορισμός όμως της 25(OH)D₃ σπάνια είναι αναγκαίος. Επί απουσίας ιστορικού λήψης βιταμίνης D₃ και παρουσίας αυξημένων τιμών 1,25(OH)₂D₃, ο μηχανισμός της υπερασβεστιαϊμίας είναι, είτε εξωνεφρική παραγωγή βιταμίνης D₃ (κοκκιωματώδεις νόσοι, λέμφωμα) ή αυξημένη νεφρική παραγωγή οφειλόμενη σε πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Ασθενείς με κοκκιωματώδη νόσο ή λέμφωμα έχουν συνήθως εκτεταμένη νόσο, πνευμονική και εξωπνευμονική και η διάγνωση τίθεται εύκολα. Σε αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται λεπτομερής και συστηματικός έλεγχος για την ανεύρεση κοκκιώματος στους πνεύμονες, τους νεφρούς, το ήπαρ, τους οφθαλμούς, τους παραρρινικούς κόλπους, το ρινικό διάφραγμα και το μυελό των οστών.

Υπερασβεστιαϊμία συνοδευόμενη από χαμηλά επίπεδα PTH, PTHrπ και φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα μεταβολιτών της βιταμίνης D₃ οφείλεται σε άλλα μη συχνά αίτια, όπως υπερθυρεοειδισμό, υπερβιταμίνωση A, αυξη-

μένη πρόσληψη ασβεστίου παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, παρατεταμένη ακινησία, κλασικό σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος και λήψη θειαζιδικών διουρητικών, που αυξάνουν την επαναρρόφηση ασβεστίου στα άπρω σωληνάκια. Η μέτρηση της ημερήσιας αποβολής ασβεστίου στα ούρα στην τελευταία κατάσταση, όπως επίσης στο σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος και την συγγενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία θα δείξει χαμηλές τιμές παρά την υπερασβεστιαμία.

Αρκετοί συγγραφείς αναφέρονται στη διαγνωστική βοήθεια που προσφέρεται από τη μέτρηση του φωσφόρου και του χλωρίου στον ορό των ασθενών με υπερασβεστιαμία. Η αξία των τιμών του φωσφόρου και του χλωρίου ως εργαλείων στη μεθοδική διερεύνηση της υπερασβεστιαμίας είναι ασήμαντη.

5. Αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας

Ο τρόπος αντιμετώπισης της υπερασβεστιαμίας καθορίζεται από τη βαρύτητά της, η οποία είναι συνάρτηση των κλινικών εκδηλώσεων και των επιπέδων του ασβεστίου στο πλάσμα, καθώς και του ρυθμού αύξησης των τελευταίων, από τα οποία τελικά εξαρτώνται τα συμπτώματα, εκτεινόμενα από καθόλου ή ελάχιστα στην χρόνια ήπια υπερασβεστιαμία έως λήθαργο και κώμα στην οξεία βαριά υπερασβεστιαμία.

Ασθενείς ασυμπτωματικοί ή με ήπια συμπτώματα (λ.χ. δυσκοιλιότητα) έχουν ασβέστιο χαμηλότερο των 12 mg/dL και δεν απαιτούν άμεση θεραπεία, όπως επίσης ασθενείς με μέτριας βαρύτητας υπερασβεστιαμία (ολικό Ca^{2+} =12-14 mg/dL) η οποία γενικά είναι καλά ανεκτή. Η ταχεία αύξηση όμως του ασβεστίου, ακόμη και σε επίπεδα μέτριας υπερασβεστιαμίας μπορεί να προκαλέσει βαριές νευρολογικές εκδηλώσεις. Το ίδιο μπορεί να

συμβεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με προϋπάρχουσες νευρολογικές ή διανοητικές διαταραχές και επίπεδα ασβεστίου κατώτερα των 12 mg/dL. Σ' αυτούς τους ασθενείς καθώς και σ' όλες τις περιπτώσεις που το ασβέστιο είναι ανώτερο των 14 mg/dL ανεξάρτητα από τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων επιβάλλεται επιθετική θεραπεία. Στον πίνακα 2 φαίνονται ο μηχανισμός, η δοσολογία, ο χρόνος έναρξης, η διάρκεια δράσης και οι παρενέργειες των διαφόρων φαρμάκων. Η ταυτόχρονη χορήγηση φυσιολογικού ορού, καλσιτονίνης και διφωσφονικών αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση της βαριάς υπερασβεστιαμίας.

Φάρμακα	Δοσολογία	Μηχανισμός δράσης	Έναρξη δράσης	Διάρκεια δράσης	Παρενέργειες
Φυσιολογικός ορός	200-300 mL/ώρα	Αποκατάσταση όγκου, Αύξηση νεφρικής αποβολής ασβεστίου	Ώρες	Κατά την έγχυση	Υπερφόρτωση κυκλοφορίας
Φουροσεμίδη	20-40 mg ΕΦ	Αύξηση νεφρικής αποβολής ασβεστίου	1-2 ώρες	Κατά τη θεραπεία	Υπογκαιμία, υποκαλιαιμία
Καλσιτονίνη	4-8IU/ KgΣΒ/12 ώρες	Αναστολή οστικής απορρόφησης, αύξηση νεφρικής αποβολής ασβεστίου	4-6 ώρες	48 ώρες	Αλλεργικές αντιδράσεις, ναυτία
Διφωσφονικά* • Παμιδρονάτη • Ζολεδρονάτη	60-90 mg ΕΦ άπαξ 4 mg ΕΦ άπαξ	Αναστολή οστικής απορρόφησης	24-72 ώρες	1-3 εβδομάδες	Νεφροτοξικότητα, οξεία φλεγμονώδης αντίδραση, πυρετός, ρίγος, γριππώδες σύνδρομο

Πρεδνιζολόνη	20-40 mg/ ημέρα	Μείωση παραγωγής 1,25(OH) ₂ D ₃	2-5 ημέρες	Εβδομάδες	Υπεργλυκαιμία, υποκαλιαιμία, υπέρταση, σ.Cushing, ανοσοκαταστολή
Νιτρικό γάλλιο**	100-200 mg/m ² /ημ συνεχής έγχυση για 5 ημέρες	Αναστολή οστικής απορρόφησης	3-5 ημέρες	Ημέρες-εβδομάδες	Νεφροτοξικότητα
Μιθραμυκίνη***	25 μg/kgΣΒ άπαξ	Αναστολή οστικής απορρόφησης	2-3 ημέρες	2-3 εβδομάδες	Θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, ηπατοξικότητα, νεφροτοξικότητα

Πίνακας 2: Φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας

*Φάρμακα εκλογής

**Περιορισμένη χρήση λόγω νεφροτοξικότητας και ανάγκης για συνεχή 24ωρη έγχυση για 5 ημέρες

***Μετά την εισαγωγή των διφωσφονικών δεν χρησιμοποιείται

5.1. Φυσιολογικός ορός

Η υπογκαιμία εξαιτίας απώλειας άλατος (πολυουρία, έμετοι) συνοδεύει συχνά την υπερασβεστιαμία, την οποία και επιδεινώνει μειώνοντας τη νεφρική αποβολή ασβεστίου. Συνεπώς η χορήγηση φυσιολογικού ορού αφενός θα αποκαταστήσει τον όγκο υγρών και αφετέρου θα αυξήσει την αποβολή ασβεστίου αυξάνοντας το διηθούμενο φορτίο και μειώνοντας την επαναρρόφηση ασβεστίου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Τυχαίοι-ημένες μελέτες οι οποίες να καταλήγουν σε οριστικά συμπεράσματα ως προς το ρυθμό χορήγησης δεν υπάρχουν. Η συνήθης πρακτική είναι η χορήγηση 200-300 mL την ώρα μέχρις αποκατάστασης της υπογκαιμίας.

Ακολουθώς ο ρυθμός χορήγησης προσαρμόζεται έτσι ώστε να διατηρείται ρυθμός διούρησης 100-150 mL την ώρα. Είναι αυτονόητο ότι καταστάσεις όπως καρδιαγγειακή νόσος, νεφρική ανεπάρκεια και οίδημα οποιασδήποτε αιτιολογίας απαιτούν βραδύτερους ρυθμούς έγχυσης, ταυτόχρονη χορήγηση φουροσεμίδης και προσεκτική παρακολούθηση για την αποφυγή υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας. Η δράση του φυσιολογικού ορού αρχίζει μετά την αποκατάσταση του όγκου, διαρκεί όσο διάστημα χορηγείται και σπάνια επαναφέρει το ασβέστιο του πλάσματος στα φυσιολογικά επίπεδα. Συνήθως το ασβέστιο μειώνεται σε επίπεδα ήπιας υπερασβεστιαμίας.

Η επιθετική χορήγηση φυσιολογικού ορού και φουροσεμίδης εξακολουθούν να αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα του τρόπου αντιμετώπισης της βαριάς υπερασβεστιαμίας. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όμως από το 1983 και μετά ανέδειξε μόνο 14 άρθρα όπου αναφέρεται η χρήση της φουροσεμίδης με ή χωρίς φυσιολογικό ορό, αλλά σε κανένα απ' αυτά δεν αποδείχθηκε η συμβολή της στην επιτυχή αντιμετώπιση της βαριάς υπερασβεστιαμίας. Έτσι σήμερα η χορήγηση της φουροσεμίδης δεν θα πρέπει να έχει θέση στη θεραπεία.

Η διαθεσιμότητα φαρμάκων, όπως η καλσιτονίνη και τα διφωσφονικά, που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, η αύξηση της οποίας είναι ο κύριος μηχανισμός πρόκλησης υπερασβεστιαμίας και οι κίνδυνοι υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας και ηλεκτρολυτικών διαταραχών έχουν περιορίσει σημαντικά τη χορήγηση φυσιολογικού ορού, πέραν αυτού που απαιτείται για την αποκατάσταση του όγκου, καθώς επίσης και φουροσεμίδης. Έτσι σήμερα τα διφωσφονικά με ή χωρίς καλσιτονίνη αποτελούν τα φάρμακα εκλογής στην αντιμετώπιση της μέτριας ή βαριάς υπερασβεστιαμίας.

5.2. Καλσιπονίνη

Η καλσιπονίνη μειώνει την οστική απορρόφηση παρεμβαίνοντας στην ωρίμανση των οστεοκλαστών και αυξάνει τη νεφρική αποβολή ασβεστίου. Η δράση της αρχίζει άμεσα, σε 4-6 ώρες, αλλά είναι ασθενής και η μέγιστη μείωση του ασβεστίου που μπορεί να προκαλέσει φθάνει τα 1-2 mg/dL. Η ταχεία έναρξη δράσης την καθιστά χρήσιμη, σε συνδυασμό με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού, στην αρχική αντιμετώπιση της βαριάς υπερασβεστιαμίας. Η συνήθης δοσολογία είναι 4l IU/kgΣΒ κάθε 12 ώρες, ενδοφλέβια (ΕΦ) ή ενδομυϊκά, που μπορεί να φθάσει μέχρι 6-8 IU/kgΣΒ κάθε 6 ώρες. Η καλσιπονίνη είναι ασφαλής και ατοξική, αλλά η αποτελεσματικότητά της περιορίζεται στο πρώτο 48ωρο εξαιτίας ανάπτυξης ανοχής.

5.3. Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι μη υδρολύσιμα ανάλογα του ανόργανου πυροφωσφορικού, προσροφώνται στην επιφάνεια του υδροξυαπατίτη των οστών και αναστέλλουν την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση, μειώνοντας έτσι την απελευθέρωση ασβεστίου και είναι δραστικά στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας οποιασδήποτε αιτιολογίας, που οφείλεται σε αυξημένη οστική απορρόφηση.

Τα πρώτης γενεάς διφωσφονικά, η νατριούχος κλοδρονάτη και η ετιδρονάτη, εισήχθησαν στην κλινική πράξη πριν τέσσερις 10ετίες και έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας, αλλά η δράση τους στην αναστολή της οστικής απορρόφησης είναι ασθενής. Τα δεύτερης γενεάς διφωσφονικά, ιβανδρονάτη, παμιδρονάτη και ζολεδρονάτη είναι ισχυρότεροι αναστολείς της οστικής απορρόφησης και η ΕΦ χορήγηση των

δύο τελευταίων αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Μεταξύ των δύο, η ζολεδρονάτη υπερέχει εξαιτίας της ισχυρότερης δράσης της και της δυνατότητας να εγχέεται πολύ πιο γρήγορα (15 λεπτά έναντι 2 ωρών). Τα τρίτης γενεάς διφωσφονικά, αλενδρονάτη και ρισεδρονάτη, είναι ισχυροί αναστολείς της οστικής απορρόφησης και μπορούν να δοθούν από το στόμα, αλλά δεν χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της βαριάς υπερασβεστιαμίας. Σημαντικός αριθμός μελετών έχει δείξει την υπεροχή των διφωσφονικών έναντι του φυσιολογικού ορού και των διουρητικών καθώς και έναντι άλλων φαρμάκων, που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, όπως η καλσιτονίνη.

Η έναρξη της ανταπόκρισης στη χορήγηση διφωσφονικών απαιτεί 2-3 ημέρες και το μέγιστο της δράσης τους συμβαίνει γενικά 4-7 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 60-90% των ασθενών με υπερασβεστιαμία εμφανίζει φυσιολογικό ασβέστιο μέσα σε 4-7 ημέρες, το οποίο και διατηρείται για 1-3 εβδομάδες. Μεταξύ των δύο ευρέως σήμερα χρησιμοποιούμενων διφωσφονικών, της παμιδρονάτης και της ζολεδρονάτης, η τελευταία έχει το πλεονέκτημα της ταχείας και απλούστερης χορήγησης (15 λεπτά έναντι 2 ωρών) και το μειονέκτημα του υψηλότερου κόστους. Παρά το γεγονός ότι απευθείας σύγκριση των δύο φαρμάκων σε μία τυχαioποιημένη μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικότερη αποτελεσματικότητα για τη ζολεδρονάτη, η διαφορά στον έλεγχο της υπερασβεστιαμίας ήταν μικρή (9,8 mg/dL για την ζολεδρονάτη έναντι 10,5 mg/dL για την παμιδρονάτη), καθώς επίσης και στο ποσοστό των ασθενών (88% έναντι 70%), στους οποίους επιτεύχθηκε τιμή ασβεστίου ορού 10,8 mg/dL μέχρι τη 10^η ημέρα. Έτσι οι διαφορές κλινικά δεν είναι σημαντικές και το κόστος θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη κατά την επιλογή μεταξύ των δύο φαρμάκων.

5.3.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών

Η ΕΦ χορήγηση των διφωσφονικών είναι γενικά καλά ανεκτή, αλλά έχουν περιγραφεί αρκετές παρενέργειες με τη χρήση τους από το 1965 και εντεύθεν.

Οξεία συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση: Πέραν των περιστασιακών αντιδράσεων, που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης, έχει συχνά αναφερθεί οξεία συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, που χαρακτηρίζεται από πυρετό, μυαλγίες, αρθραλγίες, ναυτία, εμέτους και οίδημα. Αυτές οι εκδηλώσεις εμφανίζονται συνήθως μέσα στο πρώτο 48ωρο μετά την έγχυση με συχνότητα κυμαινόμενη για κάθε φάρμακο και εξαρτώμενη από την υποκείμενη νόσο, είναι αυτοϊώμενες και υφίενται πλήρως σε 24-48 ώρες. Σπάνια έχουν περιγραφεί βαριές εκδηλώσεις, οι οποίες πιθανά να σχετίζονται με οξεία φλεγμονώδη αντίδραση και περιλαμβάνουν οξεία δύσπνοια, πνευμονίτιδα, πνευμονικό οίδημα, άσηπτη περιτονίτιδα, υπερπυρεξία και κυκλοφορική καταπληξία. Η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση χαρακτηρίζεται εργαστηριακά από αυξημένη CRP, ήπια αναιμία, λευκοπενία και μερικές φορές λεμφοκυττάρωση.

Οφθαλμικές διαταραχές: Οι περισσότερες επιπλοκές από τους οφθαλμούς έχουν περιγραφεί με την παμιδρονάτη, είναι όμως ασυνήθεις με εκτιμώμενη επίπτωση 0,05% περίπου και περιλαμβάνουν κατά σειρά συχνότητας επιπεφυκίτιδα, ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα, περικογχικό οίδημα βλεφάρων και παράλυση του οπτικού νεύρου. Οι επιπλοκές αυτές συμβαίνουν 6-48 ώρες μετά την έγχυση και συνήθως συνοδεύονται από πυρετό και γριπώδες σύνδρομο, γεγονός που υποδηλώνει ότι ενδεχομένως ανήκουν στο φάσμα της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης. Ασθενείς με επιπεφυκίτιδα ή σκληρίτιδα μόνο δεν απαιτούν ειδική θεραπεία, έχουν

πολύ καλή πρόγνωση και η επαναχορήγηση των διφωσφονικών είναι γενικά ασφαλής. Σε πολλούς όμως ασθενείς, που εμφανίζουν ταυτόχρονα πολλαπλές εκδηλώσεις, η ύφεση καθυστερεί σημαντικά και σε μερικούς από αυτούς παραμένουν υπολειμματικές οπτικές διαταραχές. Σε ασθενείς με πονοφαλμίτιδα δεν συνιστάται η επαναχορήγηση διφωσφονικών.

Οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: Οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχουν περιγραφεί συχνότερα με τη χορήγηση ζολεδρονάτης παρά παμιδρονάτης. Τη μικρότερη νεφροτοξικότητα φαίνεται ότι εμφανίζει η ιβαδρονάτη. Παρά το γεγονός ότι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να είναι κλινικά αντιστρεπτή, σε πολλές περιπτώσεις η νεφρική δυσλειτουργία επιμένει και τελικά οδηγεί σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Ο κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας σχετίζεται ευθέως με το χρόνο έγχυσης και τη δόση. Υψηλές δόσεις διφωσφονικών χορηγούμενες σε βραχύ χρονικό διάστημα είναι πολύ νεφροτοξικές. Η επίπτωση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,5$ mg/dL ή ≥ 1 mg/dL, εάν η βασική τιμή της κρεατινίνης είναι $< 1,4$ mg/dL ή $\geq 1,4$ mg/dL αντίστοιχα) με το συνιστώμενο χρόνο έγχυσης και τη δόση των φαρμάκων είναι 9-10% σε ασθενείς με κακοήθεια που μπορεί όμως να φθάσει το 20% εξαρτώμενη από την υποκείμενη νόσο. Επιβαρυντικοί παράγοντες θεωρούνται η προηγούμενη θεραπεία με διφωσφονικά, η προχωρημένη ηλικία και οι πολλαπλοί κύκλοι θεραπείας.

Ο χρόνος έναρξης της νεφρικής δυσλειτουργίας ποικίλλει. Στο 25% περίπου των ασθενών εμφανίζεται μετά την πρώτη έγχυση σε ένα μέσο χρόνο 10 ημερών. Το 38% απ' αυτούς χρειάζεται αιμοκάθαρση και αρκετοί μεταξύ αυτών καταλήγουν σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Ασθενείς όμως με ήπια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν καλή πρόγνωση με την κρεατινίνη να επανέρχεται στη βασική τιμή σε διάστημα

ολίγων ημερών έως 4 μηνών. Τη χειρότερη πρόγνωση εμφανίζουν οι ασθενείς με προϋπάρχουσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που συνοδεύεται από βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο.

Η ιστολογική εικόνα είναι τυπική οξείας σωληναριακής νέκρωσης με εξάλειψη του κροσσωτού επιθηλίου των σωληναριακών κυττάρων. Πολλοί συγγραφείς υποθέτουν ότι η παθογένεια της βλάβης είναι όμοια μ' αυτή που προκαλείται από αυτά τα φάρμακα στους οστεοκλάστες, όπου παρατηρείται απώλεια της πτυχωτής επιφάνειας των κυττάρων. Τα διφωσφονικά φαίνεται ότι παρεμβαίνουν στην από το ATP εξαρτώμενη μεταβολική οδό και προκαλούν βλάβη στον κυτταροσκελετό των σωληναριακών κυττάρων.

Η αντιμετώπιση συνίσταται στη διακοπή των φαρμάκων και την υποστηρικτική θεραπεία της νεφρικής ανεπάρκειας. Για το λόγο αυτό η πρόληψη είναι θεμελιώδους σημασίας και πρέπει να περιλαμβάνει ενυδάτωση, μέτρηση της κρεατινίνης προ και μετά από κάθε έγχυση, αποφυγή νεφροτοξικών παραγόντων, μείωση της πρώτης δόσης για ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και αποφυγή επαναχορήγησης επί εμφάνισης επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Γενικά δεν συστήνεται η χορήγηση σε ασθενείς με κρεατινίνη ανώτερη των 3 mg/dL και κάθαρση κρεατινίνης κατώτερη των 30 mL/min. Η παμιδρονάτη και η ζαλεδρονάτη δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται, εάν μετά την πρώτη δόση η κρεατινίνη αυξηθεί στο 2πλάσιο κατά μερικούς ή περισσότερο από 0,5 mg/dL και 1 mg/dL, όταν η βασική τιμή είναι <1,4 mg/dL και ≥1,4 mg/dL αντίστοιχα κατά άλλους. Όταν η θεραπεία με ζολεδρονάτη είναι αναγκαία για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 60 mL/min η εταιρεία προτείνει μείωση της δόσης στα 3, 3,3 και 3,5 mg για κάθαρση κρεατινίνης 30-39, 40-49 και 50-60 mL/min αντίστοιχα. Για την παμιδρονάτη δεν συστήνεται οποιαδήποτε αλλαγή στη

δόση, το χρόνο έγχυσης και τα μεσοδιαστήματα της χορήγησης σε ασθενείς με κρεατινίνη μικρότερη των 3 mg/dL. Το φάρμακο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια για βραχεία θεραπεία σε αιμοκαθαιρομένους ασθενείς με υπερασβεστιαμία.

Νεφρωσικό σύνδρομο: Νεφρωσικό σύνδρομο έχει περιγραφεί μόνο μετά από χορήγηση παμιδρονάτης σε ένα σύνολο 20 περίπου ασθενών, οι περισσότεροι από τους οποίους έπασχαν από πολλαπλούν μυέλωμα. Ο χρόνος εκδήλωσης του νεφρωσικού συνδρόμου ήταν 4-40 μήνες. Σε μία όμως τυχαίοποιημένη μελέτη σε 198 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα κανείς απ' αυτούς δεν εμφάνισε νεφρωσικού επιπέδου λευκωματουρία μετά από χορήγηση παμιδρονάτης. Η υποκείμενη ιστολογική βλάβη σε όσους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο έγινε βιοψία νεφρού ήταν συρρικνωτική (collapsing) εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση σε 10, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση σε 4 και νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων σε 3 ασθενείς. Μετά τη διακοπή της παμιδρονάτης παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς άμεση μείωση της λευκωματουρίας, αλλά σε άλλους η λευκωματουρία, πριν μειωθεί, αυξήθηκε για μερικούς μήνες. Κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά και από κλινική άποψη, κεντρικής σημασίας αποτελεί ο τακτικός ανά 3-6 μήνες έλεγχος για παρουσία λευκωματουρίας. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται όταν εμφανίζεται ανεξήγητη λευκωματουρία μεγαλύτερη του 0,5 g/24ωρο και να γίνεται επανέλεγχος ανά 3-4 εβδομάδες. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι η παμιδρονάτη μπορεί να επαναχορηγηθεί όταν η λευκωματουρία υφεθεί, αλλά ο χρόνος έγχυσης του φαρμάκου θα πρέπει να παρατείνεται.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές: Η βαριά υποφωσφαταιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή κατά την χορήγηση διφωσφονικών με επίπτωση που ξεπερνά το 50% ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία

από κακοήθεια. Η υπερασβεστιαμία είναι ασυνήθης επιπλοκή κατά την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας, αλλά είναι πολύ συχνή όταν τα διφωσφονικά χορηγούνται σε άλλες καταστάσεις, συνοδευόμενη πολλές φορές από υπομαγνησισαμία. Σ' αυτές τις περιπτώσεις παράγοντες κινδύνου αποτελούν η υποβιταμίνωση D₃ (λ.χ. χρόνια νεφρική νόσος), ο υποπαραθυρεοειδισμός, η υπομαγνησισαμία και η λήψη αμινογλυκοσιδών, ιντερφερόνης και διουρητικών της αγκύλης.

Άλλες επιπλοκές: Άλλες παρενέργειες που έχουν περιγραφεί, είτε δεν αφορούν στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας και εμφανίζονται σε παρατεταμένη θεραπεία ή έχουν αναφερθεί ως μεμονωμένα περιστατικά. Στη πρώτη κατηγορία ανήκουν η οστεονέκρωση και στη δεύτερη η οστεοπέτρωση, δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις, ωτοτοξικότητα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και σύνδρομο λύσης όγκου.

5.4. Γλυκοκορτικοειδή

Η μείωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και η μείωση της ενδογενούς παραγωγής καλσιτριόλης από τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα των πνευμόνων και τα λεμφοκύτταρα των λεμφαδένων σε ασθενείς με χρόνιες κοκκιωματώδεις νόσους (λ.χ. σαρκοειδωση) ή λέμφωμα αποτελούν τους μηχανισμούς διαμέσου των οποίων τα γλυκοκορτικοειδή μειώνουν τα επίπεδα του ασβεστίου στο πλάσμα. Συνεπώς τα φάρμακα αυτά έχουν θέση στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου, όπως συμβαίνει σε μεγάλη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D₃ ή σε αυξημένη ενδογενή παραγωγή καλσιτριόλης, όπως συμβαίνει στις χρόνιες κοκκιωματώδεις νόσους και περιστασιακά στο λέμφωμα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η πρεδνιζολόνη σε

δόση 20-40 mg την ημέρα μειώνει τη συγκέντρωση του ασβεστίου και δρα σε 2 έως 4 ημέρες.

5.5. Νιτρικό γάλλιο

Το γάλλιο αναστέλλει την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση και *in vitro* την έκκριση της PTH και φαίνεται ότι είναι δραστικό στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας των κακοηθειών, ανεξάρτητα εάν αυτή οφείλεται ή όχι σε αυξημένη παραγωγή PTHrp. Η θεραπευτική του ισχύς είναι μεγαλύτερη της παμιδρονάτης και της καλσιτονίνης και στο 70% περίπου των ασθενών το ασβέστιο επανέρχεται σε επίπεδα ίσα ή μικρότερα των 10,5 mg%, αποτέλεσμα το οποίο διαρκεί 14 περίπου ημέρες. Σημαντικά μειονεκτήματα του γαλλίου αποτελούν η νεφροτοξικότητα και η ανάγκη συνεχούς έγχυσης για περίοδο 5 ημερών.

5.6. Μιθραμυκίνη

Πριν την εισαγωγή των διφωσφονικών, η μιθραμυκίνη αποτελούσε το φάρμακο εκλογής στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας των κακοηθειών, αλλά η χρήση της σήμερα είναι πολύ περιορισμένη, εξαιτίας των σοβαρών παρενεργειών, όπως λευκοπενία, θρομβοπενία, διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, αναιμία, ηπατίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια.

5.7. Αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση με διάλυμα μικρής ή μηδενικής περιεκτικότητας σε

ασβέστιο είναι δραστική στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας οποιασδήποτε αιτιολογίας, η μόνη όμως ένδειξη είναι η αποτυχία όλων των άλλων μέσων θεραπείας και η πολύ βαριά υπερασβεστιαμία (ολικό Ca^{2+} ορού=18-20 mg/dL) με έκδηλες νευρολογικές εκδηλώσεις σε συνδυασμό με άλλους τρόπους θεραπείας.

5.8. Προτεινόμενοι τρόποι αντιμετώπισης ανεξαρτήτως αιτιολογίας

Αφορούν σ' όλες τις αιτίες και σχετίζονται με τη βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας.

5.8.1. Ήπια ασυμπτωματική υπερασβεστιαμία

Σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα και ασβέστιο μικρότερο των 12 mg/dL τα μόνα μέτρα θα πρέπει να είναι η αποφυγή παραγόντων που επιδεινώνουν την υπερασβεστιαμία, όπως η λήψη θειαζιδικών διουρητικών και λιθίου, η υπογκαιμία, η παρατεταμένη κατάκλιση και η δίαιτα μεγάλης περιεκτικότητας σε ασβέστιο και η σύσταση για επαρκή ενυδάτωση (τουλάχιστον 2 L την ημέρα) για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης νεφρολιθίασης.

5.8.2. Μέτριας βαρύτητας υπερασβεστιαμία

Ασθενείς με χρόνια υπερασβεστιαμία, ασυμπτωματικοί ή με ήπια συμπτώματα και ασβέστιο 12-14 mg/dL μπορεί να μην απαιτούν θεραπεία, θα πρέπει όμως να αποφεύγουν τους παράγοντες που επιδεινώνουν την υπερασβεστιαμία. Οξεία όμως αύξηση του ασβεστίου σ' αυτά τα επίπεδα

προκαλεί συνήθως σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις και απαιτεί επιθετική θεραπεία με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού και διφωσφονικών.

5.8.3. Βαριά υπερασβεστιαμία

Ασθενείς με συγκεντρώσεις ασβεστίου πλάσματος μεγαλύτερες των 14 mg/dL απαιτούν άμεση θεραπεία, η οποία πρέπει να περιλαμβάνει: α) χορήγηση φυσιολογικού ορού με αρχικό ρυθμό έγχυσης 200-300 mL/ώρα για όσο διάστημα χρειάζεται για να επιτευχθεί ευογκαιμία. Στη συνέχεια ο ρυθμός έγχυσης προσαρμόζεται ούτως ώστε να διατηρείται ρυθμός διούρησης 100-150 mL την ώρα. Η προσθήκη διουρητικών της αγκύλης δεν είναι απαραίτητη παρά μόνο σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, β) χορήγηση καλσιτονίνης (4 IU/kgΣΒ) και μέτρηση του ασβεστίου σε μερικές ώρες. Η πτώση του ασβεστίου σημαίνει ευαισθησία στη καλσιτονίνη και η δόση μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 6 ή 12 ώρες και γ) ενδοφλέβια χορήγηση ζολεδρονάτης (4 mg σε 15 λεπτά) ή παμιδρονάτης (60-80 mg σε 2 ώρες).

Ο συνδυασμός φυσιολογικού ορού και καλσιτονίνης μπορεί να προκαλέσει μείωση του ασβεστίου σε 12-18 ώρες. Τα διφωσφονικά δρουν μετά τη δεύτερη ημέρα και συνεπώς διατηρούν τον έλεγχο της υπερασβεστιαμίας. Σε ασθενείς με κακοήθειες στους οποίους η υπερασβεστιαμία μπορεί να υποτροπιάζει συνιστάται η χορήγηση διφωσφονικών ανά 3-4 εβδομάδες.

Σε σπάνιες περιπτώσεις με πολύ βαριά υπερασβεστιαμία (ασβέστιο 18-20 mg/dL) και νευρολογικές εκδηλώσεις θα πρέπει η αιμοκάθαρση να προστίθεται ως συμπληρωματική θεραπεία.

5.9. Αιτιολογική αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας

Η συχνότερη αιτία ήπιας ασυμπτωματικής υπερασβεστιαμίας σε εξω-νοσοκομειακούς ασθενείς είναι ο πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός και η θεραπεία στοχεύει στην αντιμετώπιση της νόσου και την πρόληψη των επιπλοκών της.

Η υπερασβεστιαμία των χρόνιων κοκκιωματωδών νόσων και του λεμφώματος οφείλεται στην αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου εξαιτίας της υπερπαραγωγής ενδογενούς καλσιτριόλης. Η αντιμετώπιση, πλην της μείωσης της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου και της χορήγησης κορτικοειδών, συνίσταται στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου.

Η υπερασβεστιαμία από αυξημένη πρόσληψη καλσιτριόλης αντιμετωπίζεται συνήθως μόνο με τη διακοπή του φαρμάκου, επειδή ο χρόνος ημιζωής του είναι μικρός. Σε λίγες περιπτώσεις απαιτείται η χορήγηση φυσιολογικού ορού για τη διόρθωση της υπογκαιμίας. Αντίθετα ο χρόνος ημιζωής της καλσιδιόλης είναι παρατεταμένος και γι' αυτό σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία από τη λήψη αυτού του φαρμάκου, πλην της διακοπής του, μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση καλσιτονίνης, γλυκοκορτικοειδών και διφωσφονικών.

Η αντιμετώπιση του κλασικού συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειος συνίσταται στη διακοπή των αντιόξινων και του γάλακτος και τη χορήγηση φυσιολογικού ορού για τη διόρθωση της υπογκαιμίας και της μεταβολικής αλκάλωσης.

6. Συμπεράσματα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερασβεστιαμίας είναι μη ειδικές, εξαρ-

τώνται από την βαρύτητα και το ρυθμό εγκατάστασης της υπερασβεστιαμίας και όχι από την υποκείμενη νόσο και οφείλονται στην αύξηση του ιονισμένου κλάσματος του ασβεστίου του πλάσματος. Η διάγνωση είναι εργαστηριακή και η διαφορική διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνει τη λεπτομερή λήψη ιστορικού και να αρχίζει, επί απουσίας εμφανούς αιτίου, με την μέτρηση της PTH. Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από τη βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας. Σήμερα τα διφωσφονικά αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της βαριάς υπερασβεστιαμίας.

7. Βιβλιογραφία

1. Berenson J. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates *Semin Oncol* 2002; 29: 12-18.
2. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl Med* 2004; 305: 1746.
3. Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized, double-blind, phase II Trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *Cancer* 2006; 12: 47.
4. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340.
5. Fogh-Andersen N, Altura B, Siggaard-Andersen O. Composition of Interstitial Eluid. *Clin Chem* 1995; 41: 1522.
6. Fuleiham Gel-H. Familial benign Hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 51.
7. Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, Bengel R. Ibandronate for the treatment of hypercalcemia or nephrolithiasis in patients with multiple

myeloma and acute renal failure: Case Reports. *Acta Haematol* 2006; 116: 165.

8. Insogna KL, Dreyer BE, Mitnick M, et al. Enhanced production rate of 1,25-dihydroxyvitamin D in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 72.

9. Inzucchi SC. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med* 2004; 115: 69.

10. Kiewiet RM, Ponssen HH, Janssens EN, et al. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med* 2004; 62: 94.

11. Koo W, Jeon D, Ahn S, et al. Calcium-Free Hemodialysis for the Management of Hypercalcemia. *Nephron* 1996; 72: 424.

12. Kremer R, Shustik C, Tabak T, et al. Parathyroid-hormone-related peptide in hematologic malignancies. *Am J Med* 1996; 100: 406.

13. Laffrty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1991; 2(Suppl 6): 551.

14. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3001.

15. Machado CE, Flombaum CD. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clin Nephrol* 1996; 45: 175.

16. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558.

17. Markowitz GS, Finc PL, Stack JI, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64: 281.

18. Michels KB, Hue F, Brandt J, Ekbom A. Hyperparathyroidism and subsequent incidence of breast cancer. *Int J Cancer* 2004; 110: 449.
19. Nishi SP, Barbagelata NA, Atar S, et al. Hypercalcemia induced ST-segment elevation mimicking acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2006; 39: 298.
20. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6316.
21. Selby PL, Davies M, Marks JS, et al. Vitamin D intoxication causes hypercalcemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 531.
22. Sharma OP. Vitamin D, calcium and sarcoidosis. *Chest* 1996; 109: 535.
23. Shek CC, Natkunam A, Tsang V, et al. Incidence, causes and mechanism of hypercalcemia in a hospital population in Hong Kong. *Q J Med* 1990; 77: 1277.
24. Steward AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 373.
25. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006; 17: 897.
26. Trimarchi H, Lombi F, Forester M, et al. Disodium pamidronate for treating severe hypercalcemia in a hemodialysis patient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 459.
27. Wimalawansa S. Optimal frequency of administration of pamidronate in patients with hypercalcemia of malignancy. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 591.

Ερωτήσεις

1. Ο εργαστηριακός προσδιορισμός του ιονισμένου ασβεστίου επί υπερασβεστιαμίας πρέπει να ζητείται:

- α) Πάντοτε;
- β) Σε βαριά υπερασβεστιαμία (Ca πλάσματος > 14mg/dL);
- γ) Ποτέ;
- δ) Σχεδόν ποτέ;
- ε) Όταν η αιτία της υπερασβεστιαμίας είναι πολλαπλούν μυέλωμα;

2. Η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων της υπερασβεστιαμίας εξαρτάται από:

- α) Την υποκείμενη νόσο;
- β) Την χρονιότητα της υπερασβεστιαμίας;
- γ) Την συγκέντρωση του ασβεστίου πλάσματος και την ταχύτητα εγκατάστασης της υπερασβεστιαμίας;
- δ) Τα επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στο πλάσμα;
- ε) Τη συνύπαρξη νεφρικής νόσου;

3. Σε ασθενή με υπερασβεστιαμία και συγκέντρωση PTH πλάσματος στα ανώτερα φυσιολογικά θα ζητούσατε μία από τις παρακάτω εξετάσεις:

- α) Mg^{2+} ορού και ούρων;
- β) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στο πλάσμα;
- γ) Σπινθηρογράφημα οστών;
- δ) Ca^{2+} ούρων 24ώρου;
- ε) Ανοσοκαθήλωση ορού;

4. Στην αντιμετώπιση της βαριάς συμπτωματικής υπερασβεσταιμίας η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με:

- α) Φυσιολογικό ορό, καλσιτονίνη και διφωσφονικά;
- β) Φυσιολογικό ορό και φουροσεμίδη;
- γ) Διφωσφονικά μόνο;
- δ) Διφωσφονικά και αιμοκάθαρση;
- ε) Φυσιολογικό ορό, καλσιτονίνη, γλυκοκορτικοειδή, διφωσφονικά;

5. Τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να χορηγούνται κατά την αντιμετώπιση της υπερασβεσταιμίας όταν η υποκείμενη νόσος είναι:

- α) Πολλαπλούν μυέλωμα;
- β) Υπερπαραθυρεοειδισμός;
- γ) Υποασβεστιουρική υπερασβεσταιμία;
- δ) Σαρκοείδωση;
- ε) Άγνωστη;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. γ
- 3. δ
- 4. α
- 5. δ

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και υπερασβεστιαμία

Γλυκερία Τσούκα

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

Γεώργιος Τσαγγάλης

Νεφρολόγος, PhD Chef de Service στο Νεφρολογικό Νοσοκομείο
«Jean Rougier» Cahors, Midi-Pyrenees, Γαλλία

Κύρια σημεία

- Το συχνότερο αίτιο υπερασβεστιαμίας σε εξωτερικούς ασθενείς είναι ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός. Στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, η υπερασβεστιαμία οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς, η οποία, χωρίς να είναι αυτόνομη, καταστέλλεται σε υψηλότερα των φυσιολογικών επίπεδα ασβεστίου ορού

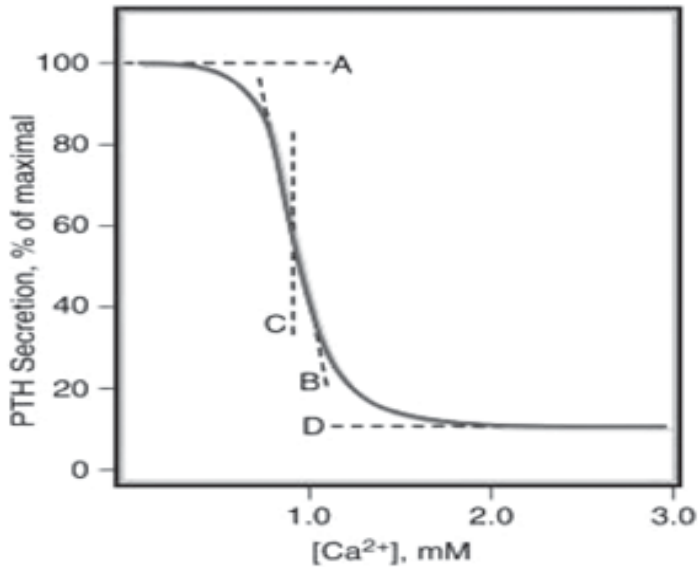
- Η συχνότερη ιστοπαθολογική εικόνα του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι το αδένωμα ενός αδένου. Ακολουθούν η πολυαδενική υπερπλασία και τα πολλαπλά αδενώματα

Με την καθιέρωση της μέτρησης του ολικού ασβεστίου στη ρουτίνα του βιοχημικού ελέγχου, οι πάσχοντες από πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό δεν παρουσιάζονται πλέον συχνά με εικόνα χρονιότητας της νόσου, δηλαδή με έκδηλη οστική απορρόφηση και νεφρική νόσο. Η διάγνωση τίθεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων από τη διαπίστωση σε βιοχημικό έλεγχο υπερασβεστιαμίας και δυσανάλογα υψηλής παραθορμόνης, χωρίς εμφανείς κλινικές εκδηλώσεις ή με δυσδιάκριτα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, χωρίς να αποκλείεται και η εμφάνιση έντονων συμπτωμάτων υπερασβεστιαμίας, οστικής νόσου και νεφρολιθίασης. Σε υποψία πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D₃

και η διακοπή των θειαζιδικών διουρητικών και του λιθίου πρέπει να προηγούνται της διάγνωσης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου

- Η μοναδική θεραπεία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι η χειρουργική αφαίρεση του αδενώματος ή των αδενωμάτων. Όλοι οι συμπτωματικοί ασθενείς και από τους ασυμπτωματικούς αυτοί με ολικό ασβέστιο ορού >1 mg/dl του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, με κάθαρση κρεατινίνη <60 ml/min, με T-score <-2,5 ή αυτόματο κάταγμα και οι ασθενείς ηλικίας <50 ετών πρέπει να υποβάλλονται σε παραθυρεοειδεκτομή, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη για την επέμβαση. Συντηρητικά μέτρα για όσους δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια, δεν επιθυμούν ή δεν δύνανται να χειρουργηθούν είναι η επαρκής ενυδάτωση, τα διφωσφονικά, οι αγωνιστές των υποδοχέων-αισθητήρων ασβεστίου και η οιστρογονοθεραπεία στις μεταμηνόπαυσιακές γυναίκες

Ως πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός ορίζεται η υπερασβεστιαμία που οφείλεται σε υπερέκκριση παραθορμόνης (PTH) από έναν ή περισσότερους παραθυρεοειδείς αδένες, απουσία γνωστού ή αναγνωρίσιμου ερεθίσματος. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η αύξηση των επιπέδων του ιονισμένου ασβεστίου του ορού καταστέλλει την παραγωγή PTH, διαμέσου αρνητικού ανάδρομου μηχανισμού (Εικόνα 1). Οι παραθυρεοειδείς αδένες ανιχνεύουν ανεπαίσθητες μεταβολές στη συγκέντρωση του ασβεστίου, διαμέσου των υποδοχέων-αισθητήρων ασβεστίου της μεμβράνης των κύριων κυττάρων τους. Έτσι, διατηρείται η καθημερινή ομοιόσταση του ασβεστίου.



Εικόνα 1: Σιγμοειδής καμπύλη της σχέσης ασβεστίου ορού και PTH. Η καμπύλη ορίζεται από 4 παραμέτρους, τη μέγιστη απάντηση της PTH στην υπασβεσταιμία (σημείο A), την τιμή του ασβεστίου στην οποία η έκκριση της PTH είναι το 50% της μέγιστης (set-point, C), την κλίση της καμπύλης προς το σημείο B και τη μέγιστη καταστολή της PTH στην υπερασβεσταιμία (σημείο D). Αύξηση των τριών πρώτων και ελάττωση της τελευταίας έχουν ως αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή PTH στον πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό (Bringham R, Demay M, Kronenberg HM. *Hormones and disorders of mineral metabolism In: Williams textbook of endocrinology, Kronenberg HM, Melmededs S eds, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008*)

1. Εισαγωγή

Στον πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό, η αρνητική ανάδραση διαταράσσεται, με αποτέλεσμα την έκκριση PTH σε υψηλά επίπεδα ασβεστίου, τα οποία φυσιολογικά καταστέλλουν την παραγωγή της. Ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι ότι απαιτείται υψηλότερη συγκέντρωση του

ασβεστίου, για να καταστείλει την έκκριση PTH. Η αύξηση αυτή κυμαίνεται από 15-30% σε σχέση με τον φυσιολογικό παραθυρεοειδή αδένα και καθορίζει τη βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας. Συνυπάρχουν ενίσχυση της απάντησης στο υπασβεστιαμικό ερέθισμα, δηλαδή υψηλότερη τιμή PTH στην υπασβεστιαμία (σημείο A), καθώς και αδυναμία μέγιστης καταστολής της PTH σε πολύ υψηλά επίπεδα ασβεστίου (σημείο D)⁽¹⁾. Ο βαθμός της υπερέκκρισης και της αδυναμίας καταστολής εξαρτάται από τη μάζα του όγκου και κυμαίνεται από άνευ κλινικής σημασίας σε πολύ μικρά αδενώματα μέχρι σε πολύ υψηλό σε ασθενείς με ευμεγέθεις αδένες. Ωστόσο, η παραγωγή PTH δεν είναι αυτόνομη και αναστέλλεται σε υψηλότερες τιμές ασβεστίου ορού. Οι συνέπειες της διαταραχής είναι η αυξημένη επαναρρόφηση ασβεστίου από τους νεφρούς, η σύνθεση $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, η φωσφατουρία και η αυξημένη οστική απορρόφηση.

Εκτός από τον αυξημένο αριθμό κυττάρων-παραγωγών PTH, η υψηλή τιμή της PTH αποδίδεται δευτερευόντως και σε λειτουργική διαταραχή σε κυτταρικό επίπεδο και πιο συγκεκριμένα σε ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων-αισθητήρων του ασβεστίου πάνω στο κύτταρο του παραθυρεοειδούς. Αν και αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο υπεύθυνο γονίδιο για τη σύνθεση του υποδοχέα ασβεστίου απαντώνται σπάνια σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, η έκφραση του υποδοχέα στα αδενώματα των παραθυρεοειδών είναι μειωμένη⁽²⁾. Σε ορισμένους ασθενείς βρέθηκαν αυτοαντισώματα έναντι των υποδοχέων ασβεστίου, αλλά ο ρόλος τους στην παθογένεια της νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί⁽³⁾.

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός παραμένει το συχνότερο αίτιο υπερασβεστιαμίας σε εξωτερικούς ασθενείς και η τρίτη συνηθέστερη νόσος του ενδοκρινικού συστήματος^(4,5). Ο επιπολασμός της νόσου εξαρτάται από τον πληθυσμό που μελετάται και τις μεθόδους ανίχνευσης που χρησι-

μοποιούνται. Βιοχημικός έλεγχος ανέδειξε επιπολασμό 4,3/1000 άτομα στη Σουηδία, 3/1000 στη Νορβηγία και 1/1000 στις ΗΠΑ. Η νόσος απαντάται σχεδόν με 2πλάσια συχνότητα στις γυναίκες, πιθανότατα εξαιτίας της αυξημένης οστικής απορρόφησης μετά την εμμηνόπαυση που αποκαλύπτει την υπερλειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων. Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία, με μέγιστο την 5^η 10ετία της ζωής.

Στη μεγάλη τους πλειοψηφία, οι περιπτώσεις πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι σποραδικές και μόνο το 5% εμφανίζει οικογενή χαρακτήρα. Το αδένωμα μονήρους παραθυρεοειδούς αδένου είναι η συχνότερη ιστοπαθολογική αιτία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (75-85%). Ακολουθούν η πολυαδενική υπερπλασία (10-15%), τα αδενώματα δύο αδένων (2-5%) και ο καρκίνος των παραθυρεοειδών (~1%)⁽⁶⁾. Τα αδενώματα αποτελούνται κυρίως από κύρια κύτταρα, περιβάλλονται από κάψα και συνήθως αναπτύσσονται στους κάτω αδένες. Το μέγεθός τους ποικίλλει από 1 έως 3 cm και το βάρος τους από 0,3-5 gr. Στην πολυαδενική υπερπλασία και οι 4 αδένες είναι διογκωμένοι, τα κύρια κύτταρα είναι αυτά που υπερπλάσσονται και τυπικά οι κάτω αδένες εμφανίζουν μεγαλύτερη διάμετρο από τους άνω.

2. Παθογένεια

Αν και η ακριβής αιτιοπαθογένεια του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού παραμένει ασαφής, έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που πιθανά αλληλεπιδρούν.

Γενετικές - Χρωμοσωματικές ανωμαλίες: Πρόσφατες ενδείξεις πιθανολογούν διαφορετική γονιδιακή έκφραση στο σποραδικό υπερπαραθυρε-

οειδισμό του μονήρους αδενώματος και στην πολυαδενική υπερπλασία⁽⁷⁾.

Το αδένωμα φαίνεται να δημιουργείται από μονοκλωνική υπερπλασία ενός ή περισσότερων κυρίων κυττάρων, η οποία προκύπτει από γενετικές ανωμαλίες που οδηγούν, είτε σε επαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, είτε σε απώλεια φυσιολογικών ανασταλτικών της διαίρεσης οδών. Σε ποσοστό 20% των αδενωμάτων, διαπιστώθηκε αναδιάταξη στο πρωτοογκογονίδιο PRAD1, υπεύθυνο για τη σύνθεση της κυκλίνης D1, μείζονος ρυθμιστή του κυτταρικού κύκλου, με αποτέλεσμα την έκφραση γονιδίων που επάγουν την κυτταρική διαίρεση κάθε φορά που η υπασβεστιαμία προκαλεί παραγωγή PTH⁽⁸⁾. Σε ποσοστό που ανέρχεται στο 17% περίπου των αδενωμάτων, διαπιστώθηκε μετάλλαξη στο MEN-1 γονίδιο, ογκοανασταλτικό γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μενίνη. Επιπρόσθετα, η μενίνη φαίνεται ότι διαφοροποιεί την επίδραση του transforming growth factor-beta (TGF-β) στον πολλαπλασιασμό των παραθυρεοειδικών κυττάρων. Έτσι, σε απουσία μενίνης, μειώνεται η ανασταλτική δράση του TGF-β στην κυτταρική διαίρεση⁽⁹⁾.

Τα οικογενή σύνδρομα που εμφανίζουν και πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό περιλαμβάνουν την πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου I και IIA (MEN I και IIA) και σπανιότερα το σύνδρομο υπερπαραθυρεοειδισμού-όγκου κάτω γνάθου και το νεογνικό βαρύ υπερπαραθυρεοειδισμό.

Η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου I κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε αδρανοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου της μενίνης στο χρωμόσωμα 11q13. Περίπου 90-95% των ασθενών παρουσιάζουν πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό σε νεαρή ηλικία με τη μορφή της πολυαδενικής υπερπλασίας. Άλλες εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι εξεργασίες της υπόφυσης και του παγκρέατος^(10,11).

Η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου IIA κληρονομείται επίσης

με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του RET πρωτοογκογονιδίου. Εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι μυελώδης καρκίνος θυρεοειδούς, φαιοχρωμοκυτώματα και στο 20-30% υπερπαραθυρεοειδισμός, με εικόνα μονήρους αδενώματος ή πολυαδενικής υπερπλασίας και ήπια συμπτωματολογία^(10,11).

Έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία - ραδιενεργό ιώδιο: Η ιονίζουσα ακτινοβολία στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου έχει σχετιστεί αιτιοπαθογενετικά με την εμφάνιση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού μετά την πάροδο 30-40 ετών από την έκθεση, ιδιαίτερα όταν αυτή έγινε πριν την ηλικία των 16 ετών, με πιθανότητα εμφάνισης της νόσου περίπου 50% σε δόσεις μεγαλύτερες των 1200 rads⁽¹²⁾. Επίσης, αναφέρεται 4πλάσια αύξηση της επίπτωσης της νόσου σε επιβιώσαντες πυρηνικού πολέμου⁽¹³⁾.

Αν και το ραδιενεργό ιώδιο έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση της συχνότητας του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε ομάδα 125 ασθενών που έλαβαν θεραπεία εξαιτίας θυρεοτοξίκωσης και παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα 21 ετών⁽¹⁴⁾.

Έλλειψη βιταμίνης D: μελέτες σε πειραματόζωα ενοχοποιούν στην παθογένεια του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού τη χρόνια έλλειψη βιταμίνης D₃ και πιθανά και τη χρόνια μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου, διαμέσου σχετικής απευαισθητοποίησης των υποδοχέων ασβεστίου στα παραθυρεοειδικά κύτταρα⁽¹⁵⁾. Επιπρόσθετα, οι πάσχοντες από πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D₃ φαίνεται να παρουσιάζουν ευμεγέθη αδενώματα και πολυαδενική υπερπλασία σε υψηλή συχνότητα⁽¹⁶⁾.

3. Κλινικές εκδηλώσεις

Η κλασική τριάδα εκδηλώσεων της υπερασβεστιαμίας, νεφρολιθίασης και ινώδους κυστικής οστεΐτιδας με την οποία παρουσιάζονταν οι πάσχοντες από πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό τις περασμένες 10ετίες, αποτελεί σήμερα την ασυνήθη μορφή εμφάνισης της νόσου. Με την καθιέρωση της μέτρησης των επιπέδων ασβεστίου του ορού στη ρουτίνα του βιοχημικού ελέγχου, οι ασθενείς παρουσιάζονται με ασυμπτωματική υπερασβεστιαμία, προτού εμφανιστεί συμπτωματολογία από τη χρονιότητα της νόσου. Το 70-80% των ασθενών περιγράφονται ως ασυμπτωματικοί. Όμως, πολλές μελέτες συγκλίνουν στην άποψη ότι οι ασθενείς υποφέρουν από ακαθόριστα συμπτώματα που είναι δύσκολο να αξιολογηθούν με μία αδρή εκτίμηση^(17,18). Τέτοιες εκδηλώσεις είναι αδυναμία, καταβολή, κατάθλιψη, απώλεια μνήμης, αδυναμία συγκέντρωσης, μειωμένη κοινωνικότητα και διαταραχή του ύπνου. Αρκετοί ασθενείς που δεν παραπονέθηκαν για παρόμοια συμπτωματολογία πριν τη χειρουργική αφαίρεση των παραθυρεοειδών τους, ανέφεραν σημαντική βελτίωση στην ποιότητα της ζωής τους μετεγχειρητικά⁽¹⁷⁾.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού οφείλονται κυρίως στην υπερασβεστιαμία, καθώς επίσης και στην υψηλή ΡΤΗ.

Η νεφρολιθίαση, κυρίως από λίθους οξαλικού ασβεστίου, είναι η συχνότερη εκδήλωση και απαντάται στο 20-30% των συμπτωματικών ασθενών⁽¹⁸⁾. Αντίστροφα, περίπου το 5% των ασθενών με νεφρολιθίαση πάσχουν από υπερπαραθυρεοειδισμό. Η υπεραβεστιουρία και η συνύπαρξη υψηλών επιπέδων βιταμίνης D₃ πιθανά συμβάλλουν στο σχηματισμό των λίθων. Άλλες μορφές νεφρικής νόσου είναι η νεφρασβέστωση, η χρόνια νεφρική

ανεπάρκεια, καθώς και σωληναριακές διαταραχές, όπως μειωμένη συμπτυκνωτική ικανότητα.

Η κλασική μορφή οστικής νόσου στον πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό είναι η ινώδης κυστική οστεΐτιδα, με χαρακτηριστικό ακτινολογικό εύρημα την υποπεριοστική απορρόφηση στις ακτινωτές πτυχές των μεσαίων φαλαγγών (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Ακτινογραφία άκρας χειρός ασθενή με βαρύ πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό. Σημειώνεται το έντονο *remodelling* στο τρίτο μετακάρπιο (Bringham R, Demay M, Kronenberg HM. *Hormones and disorders of mineral metabolism*. In: *Williams textbook of endocrinology*, Kronenberg HM, Melmededs S eds, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008)

Αυτή η εμφανής μορφή οστικής νόσου είναι σπάνια σήμερα, αλλά λεπτές μεταβολές στην οστική πυκνότητα σημειώνονται σχεδόν στο σύνολο των ασθενών^(18,19,20). Σύνηθες εύρημα στη μέτρηση της οστικής μάζας είναι η απώλεια της πυκνότητας σε περιοχές που είναι πλουσιότερες σε

φλοιώδες παρά δοκιδώδες οστό (αντιβράχιο>ισχίο>σπονδυλική στήλη). Η αυξημένη ΡΤΗ προκαλεί αυξημένο οστικό μεταβολισμό και επομένως οστεοπενία, οστεοπόρωση, κίνδυνο αυτόματων καταγμάτων.

Οξεία υπερασβεστιαμική κρίση με νεφρογενή άποιο διαβήτη είναι σπάνια και πιο πιθανή σε ασθενείς με διορθωμένο ασβέστιο μεγαλύτερο από 3 mmol/l. Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι ασυνήθης αλλά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή. Εγγύς μυϊκή αδυναμία εξαιτίας μυϊκής ατροφίας τύπου II είναι σπάνια και εκδηλώνεται όταν υπάρχει βαριά οστική νόσος. Στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, εκτός απ' αυτά που προαναφέρθηκαν, περιλαμβάνονται και σοβαρότερα όπως η άνοια, η διανοητική σύγχυση και η κωματώδης κατάσταση σε πολύ υψηλές τιμές ασβεστίου.

Η σχέση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αποτελεί πεδίο έρευνας. Υπάρχουν ενδείξεις που συσχετίζουν τη νόσο με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αγγειακή και βαλβιδική ασβέστωση, υπέρταση και διαστολική δυσλειτουργία, όμως είναι αβέβαιο εάν αυτά μεταφράζονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁽²¹⁾. Σε ασθενείς με ασυμπτωματικό πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, βρέθηκαν να σχετίζονται με υψηλά επίπεδα ασβεστίου ορού, αν και δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ υπερπαραθυρεοειδισμού και ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών⁽²²⁾. Η τιμή της ΡΤΗ σχετίστηκε θετικά με πάχυνση του τοιχώματος των καρωτίδων. Μεταβολές στον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και άλλες διαταραχές στο ινωδολυτικό σύστημα, καθώς και ελαττωμένη αγγειοδιασταλτική απόκριση στο μονοξειδίο του αζώτου πιθανά ερμηνεύουν τα παραπάνω ευρήματα^(23,24). Σε αναδρομική μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε παραθυρεοειδεκτομή, οι υπερτασικοί, αλλά όχι και οι νορμοτασικοί,

παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση, τόσο στη συστολική, όσο και στη διαστολική πίεση⁽²⁵⁾. Αντίθετα, σε πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με 2ετή παρακολούθηση, η παραθυρεοειδεκτομή σε ασθενείς με ήπια ή ασυμπτωματική νόσο δεν συντέλεσε σε βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου⁽²⁶⁾.

Επίσης, μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία διαπιστώθηκαν σε πάσχοντες από πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό⁽²⁷⁾. Τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και αντίστασης στην ινσουλίνη⁽²⁸⁾.

Μία ενδιαφέρουσα πρόσφατη παρατήρηση είναι ο αυξημένος επιπολασμός απλών νεφρικών κύστεων σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Πιθανολογήθηκε αυξημένη υπερπλασία των σκληροακτινικών κυττάρων υπό την επίδραση της υψηλής παραθορμόνης⁽²⁹⁾.

4. Διάγνωση

Η διάγνωση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού γίνεται από τη διαπίστωση υψηλών τιμών ολικού ή ιονισμένου ασβεστίου ορού, με τιμή PTH αυξημένη ή σε υψηλά φυσιολογικά επίπεδα για το βαθμό της υπερασβεστιαμίας. Το ολικό ασβέστιο του ορού συνήθως είναι 11 mg/dl, αν και υψηλότερες τιμές μπορούν να ανευρεθούν. Η τιμή της ακέραιας PTH (intact PTH-iPTH) συνήθως ξεπερνά τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, όμως οποιαδήποτε τιμή μεγαλύτερη από 30 pg/ml πρέπει να θεωρείται παθολογική, εφόσον συνυπάρχει υπερασβεστιαμία.

Θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά ή λίθιο θα πρέπει, εφόσον είναι εφικτό, να διακόπτεται για ένα με δύο μήνες και να λαμβάνονται νέες τιμές ασβεστίου και PTH. Οι υπερασβεστιαμικοί ασθενείς που λαμβάνουν θειαζίδες ή λίθιο και ταυτόχρονα πάσχουν από πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοει-

δισμό, θα εμφανίσουν επίμονη υπερασβεστιαμία και υψηλά επίπεδα PTH, ακόμη και μετά τη διακοπή της αγωγής.

Τα επίπεδα του φωσφόρου στους ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό τείνουν να βρίσκονται σε χαμηλά ή στα κατώτερα φυσιολογικά. Σε συνύπαρξη υψηλών επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου, πρέπει να διερευνάται η υπερβιταμίνωση D₃⁽³⁰⁾.

Αν και η μέτρηση της οστικής πυκνότητας δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, πρέπει να διενεργείται σ' όλους τους ασθενείς, διότι το T-score < -2,5 αποτελεί κριτήριο για παραθυρεοειδεκτομή.

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και υπερασβεστιαμίας της κακοήθειας δεν παρουσιάζει ιδιαίτερη δυσκολία, διότι αφ' ενός η κακοήθεια είναι συνήθως έκδηλη όταν προκαλεί υπερασβεστιαμία και αφετέρου η υπερασβεστιαμία στα κακοήθη νοσήματα είναι συνήθως συμπτωματική εξαιτίας των υψηλότερων τιμών στον ορό. Επιπρόσθετα, η δοκιμασία της μέτρησης της iPTH δεν ανιχνεύει το σχετιζόμενο με την PTH πεπτίδιο (PTH - related peptide - PTHrP). Έτσι, η iPTH είναι χαμηλή στην περίπτωση της υπερασβεστιαμίας της κακοήθειας.

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία: Σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία και PTH μέτρια υψηλή ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, είναι σημαντική η διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και καλοήθους οικογενούς υπασβεστιουρικής υπερασβεστιαμίας, η οποία συχνά διαγιγνώσκεται μετά από αποτυχημένη παραθυρεοειδεκτομή⁽³¹⁾. Τα κλασικά συμπτώματα και σημεία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι σπάνια στην οικογενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία, με επιπολασμό της νεφρολιθίασης < 1% και υποτυπώδεις σκελετικές μεταβολές. Πρόκειται για νόσο που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρα-

κλήρα και προκαλείται από αδρανοποιητική μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα-αισθητήρα ασβεστίου στους παραθυρεοειδείς και στο νεφρό, με αποτέλεσμα τη μετατόπιση της καμπύλης ασβεστίου-PTH προς τα δεξιά και την αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου, ακόμη και μετά την παραθυρεοειδεκτομή. Έτσι, τα επίπεδα του ασβεστίου ούρων 24ώρου είναι <100 mg/dl. Αντίθετα, στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, η υπερασβεστιαμία υπερισχύει της δράσης της PTH στο νεφρό (επαναρρόφηση ασβεστίου) και στη μεγάλη πλειοψηφία τους οι πάσχοντες παρουσιάζουν υπερασβεστιουρία. Λόγος κάθαρσης ασβεστίου/κρεατινίνης <0,01 αποτελεί σημείο διαχωρισμού της οικογενούς υπασβεστιουρικής υπερασβεστιαμίας από τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, εφόσον τα επίπεδα της βιταμίνης D₃ είναι φυσιολογικά^(32, 33).

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και βιταμίνη D₃: Σ' όλους τους ασθενείς με πιθανό ή διαγνωσμένο πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, τα επίπεδα της 25(OH)D₃ πρέπει να ελέγχονται και να λαμβάνονται υπόψη στην αξιολόγηση της τιμής της PTH. Τυχόν ανεπάρκεια ή έλλειψη της είναι σκόπιμο να διορθώνεται προσεκτικά πριν από κάθε χειρουργική ή φαρμακευτική θεραπεία για τη νόσο, με στενή παρακολούθηση των επιπέδων του ασβεστίου των ούρων 24ώρου. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η προσεκτική αναπλήρωση των επιπέδων της βιταμίνης D₃ σε πάσχοντες από πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, στους οποίους συνυπήρχε έλλειψη βιταμίνης D₃, οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της χωρίς επιδείνωση της υπερασβεστιαμίας, σε προσωρινή μείωση της τιμής της PTH, αλλά σε άνοδο της υπερασβεστιουρίας⁽³⁴⁾. Σε άλλη αναφορά, η θεραπεία της έλλειψης ή ανεπάρκειας της βιταμίνης D₃ με 50000 IU D₂ ανά εβδομάδα ή δύο φορές ανά μήνα αντίστοιχα, είχε ως αποτέλεσμα μη σημαντική μείωση των επιπέδων της PTH και δεν επιδείνωσε την υπερασβεστιαμία⁽³⁵⁾.

Η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D₃ απαιτείται στην περίπτωση ασθενών με υπερασβεστιαμία, υψηλή PTH και υπασβεστιουρία για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ της οικογενούς υπασβεστιουρικής υπερασβεστιαμίας και του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού με έλλειψη βιταμίνης D₃. Επίσης, σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου ορού και υψηλή PTH, χαμηλή τιμή της 25(OH)D₃ διαχωρίζει το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό από τη σπάνια περίπτωση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού με φυσιολογικό ασβέστιο ορού.

5. Θεραπεία

Χειρουργική θεραπεία: Η μοναδική ριζική θεραπεία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι η χειρουργική αφαίρεση του αδενώματος ή των αδενωμάτων⁽³⁶⁾. Όλοι οι πάσχοντες από συμπτωματικό πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό πρέπει να υποβάλλονται σε παραθυρεοειδεκτομή, εφόσον η γενική τους κατάσταση το επιτρέπει. Τα προτεινόμενα από την 3^η διεθνή ομάδα εργασίας (Third International Workshop-2008) κριτήρια για παραθυρεοειδεκτομή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό παρουσιάζονται στον πίνακα 1⁽³⁷⁾.

• Ολικό ασβέστιο ορού >1 mg/dl του ανώτερου φυσιολογικού ορίου
• Κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min
• T-score <-2,5 σε οποιοδήποτε σημείο ή κάταγμα μετά από ελάχιστο τραυματισμό
• Ηλικίας <50 ετών

Πίνακας 1: Κριτήρια παραθυρεοειδεκτομής σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, σύμφωνα με την τρίτη διεθνή ομάδα εργασίας (Third International Workshop, 2008)

Η κλασική χειρουργική τεχνική περιλαμβάνει και πλήρη διερεύνηση του τραχήλου για παρουσία και άλλων αδενωμάτων. Η τεχνική της ελάχιστα επεμβατικής παραθυροειδεκτομής (minimally invasive parathyroidectomy) με τοπική αναισθησία διαρκώς αυξάνεται. Αν και η αξία της αμφισβητείται, διαθέτει πλεονέκτημα σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με υψηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο. Η προεγχειρητική εντόπιση του αδενώματος με υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία ή/και σπινθηρογραφική μέθοδο με ημισταθερό ⁹⁹τεχνήτιο πρέπει να προηγείται της ελάχιστα επεμβατικής παραθυροειδεκτομής.

Συντηρητικά μέτρα: Ασυμπτωματικοί ασθενείς που δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια, όπως και ασθενείς με συμπτωματική υπερασβεστιαμία που δεν επιθυμούν ή δεν δύνανται να χειρουργηθούν, είναι σκόπιμο να υποβάλλονται σε μέτρηση της PTH και του ολικού ασβεστίου ανά 6μηνο και μέτρηση της οστικής τους πυκνότητας ανά έτος και να επαναξιολογούνται. Η φυσική δραστηριότητα και η επαρκής ενυδάτωση είναι απαραίτητες. Τα θειαζιδικά διουρητικά και το λίθιο πρέπει να αποφεύγονται. Ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου από 800-1000 mg συνιστάται για τον περιορισμό της οστικής απορρόφησης και τον έλεγχο της υπερασβεστιουρίας. Διφωσφονικά χορηγούμενα από του στόματος (αλενδρονάτη ή ρισενδρονάτη) ή ενδοφλεβίως (παμιδρονάτη) είναι δυναμικά ευεργετικά σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση που δεν μπορούν να λάβουν οιστρογόνα ή σε άνδρες που δεν δύνανται να χειρουργηθούν^(38,39). Οι αγωνιστές των υποδοχέων ασβεστίου (καλσιμιμητικά) έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ασβεστίου και σε καρκίνωμα των παραθυροειδών^(40,41), χωρίς να έχει αποδειχτεί η μακρόχρονη αποτελεσματικότητά τους στον πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό.

6. Βιβλιογραφία

1. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 572-581.
2. Cetani F, Picone A, Cerrai P, et al. Parathyroid expression of calcium-sensing receptor protein and in vivo parathyroid hormone- $\text{Ca}^{(2+)}$ set-point in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4789-4794.
3. Charrie A, Chikh K, Peix JL, et al. Calcium-sensing receptor autoantibodies in primary hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta* 2009; 406: 94-97.
4. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1251-1262.
5. Rodgers SE, Lew JI, Solorzano CC. Primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 52-58.
6. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-372.
7. Velazquez-Fernandez D, Laurell C, Saqui-Salces M, et al. Differential RNA expression profile by cDNA microarray in sporadic primary hyperparathyroidism (pHPT): primary parathyroid hyperplasia versus adenoma. *World J Surg* 2006; 30: 705-713.
8. Tominaga Y, Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroidism disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 336-341.
9. Davenport C, Agha A. The role of menin in parathyroid tumorigen-

esis. *Adv Exp Med Biol* 2009; 668: 79-86.

10. Miedlich S, Krohn K, Paschke R. Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 539-554.

11. Blackburn M, Diamond T. Primary hyperparathyroidism and familial hyperparathyroid syndromes. *Aust Fam Physician* 2007; 36: 1029-1033.

12. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 254-257.

13. Fujiwara S, Sposto R, Ezaki H, et al. Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima. *Radiat Res* 1992; 130: 372-378.

14. Rasmuson T, Tavelin B. Risk of parathyroid adenomas in patients with thyrotoxicosis exposed to radioactive iodine. *Acta Oncol* 2006; 45: 1059-1061.

15. Agarwal A, Gupta SK, Sukumar R. Hyperparathyroidism and malnutrition with severe vitamin D deficiency. *World J Surg* 2009; 33: 2303-2313.

16. Untch BR, Barfield ME, Dar M, et al. Impact of 25-hydroxyvitamin D deficiency on perioperative parathyroid hormone kinetics and results in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2007; 142: 1022-1026.

17. Mack LA, Pasiaka JL. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 803-816.

18. Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 701-713.

19. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 417-432.

20. Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, Milas M, Esselstyn C, Siperstein AE. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 de-

caes. Arch Surg 2008; 143: 260-266.

21. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 351-365.

22. Kepez A, Harmanci A, Hazirolan T, et al. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients. Int J Cardiovasc Imaging 2009; 25: 187-193.

23. Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, et al. Increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombinactivatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol 2009; 160: 863-868.

24. Ekmekci A, Abaci N, Colak Ozbey N, et al. Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest 2009; 32: 611-616.

25. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. Surgery 2009; 146: 1042-1047.

26. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2255-2261.

27. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. Diabet Med 2009; 26: 968-973.

28. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, Ishay A. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest 2009; 32: 317-321.

29. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Vicentini L, et al. High prevalence of

simple kidney cysts in patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 690-694.

30. Pellitteri PK. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 389-397.

31. Marx SJ, Stock JL, Attie MF, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med* 1980; 92: 351-356.

32. Davies M, Adams PH, Lumb GA, Berry JL, Loveridge N. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: evidence for continued enhanced renal tubular reabsorption of calcium following total parathyroidectomy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 106: 499-504.

33. Fuleihan GE. Familial benign hypocalciuric hypercalcaemia. *J Bone Miner Res* 2002; 17(suppl 2): N51-N56.

34. Grey A, Lucas J, Horne A, et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2122-2126.

35. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 189-193.

36. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145-158.

37. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-339.

38. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, et al. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1653-1662.

39. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, et al. Alendronate therapy in men

with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2009; 15: 705-713.

40. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 373-381.

41. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4860-4867.

Ερωτήσεις

1. Ποιο είναι το συχνότερο αίτιο υπερασβεστιαμίας σε εξωτερικούς ασθενείς;

- α) Κακοήθεια;
- β) Σαρκοείδωση;
- γ) Θυρεοειδίτιδα Hashimoto;
- δ) Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός;

2. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν:

- α) Αυξημένο ασβέστιο, $iPTH > 60$ pg/ml, αυξημένο φώσφορο;
- β) Αυξημένο ασβέστιο, $iPTH < 30$ pg/ml, χαμηλό φώσφορο;
- γ) Αυξημένο ασβέστιο, $iPTH > 30$ pg.ml, χαμηλό φώσφορο;

3. Πώς παρουσιάζονται οι περισσότεροι ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό;

- α) Με ψηλαφητή μάζα στον τράχηλο
- β) Με κωλικό νεφρού;

γ) Με διάχυτα οστικά άλγη;

δ) Με διαπίστωση υπερασβεστιαμίας σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο;

4. Ποια εξέταση διαχωρίζει την οικογενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία από τον πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό;

α) Υποφωσφαταιμία;

β) Αυξημένη παραθορμόνη;

γ) Αυξημένη κρεατινίνη;

δ) Λόγος κάθαρσης ασβεστίου/κρεατινίνης < 0,01;

5. Ποιοι από τους παρακάτω ασθενείς που πάσχουν από πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό πρέπει να υποβληθούν σε παραθυροειδεκτομή;

α) Άνδρας 35 ετών χωρίς συμπτωματολογία;

β) Γυναίκα 63 ετών με T-score -2 και πρόσφατο κάταγμα αντιβραχίου μετά από ελάχιστο τραυματισμό;

γ) Ασυμπτωματικός άνδρας 58 ετών με ασβέστιο ούρων 500 mg/24ωρο και ολικό ασβέστιο ορού 11 mg/dl;

δ) Γυναίκα 50 ετών με νεφρολιθίαση και κάθαρση κρεατινίνης 40 ml/min;

Απαντήσεις

1. δ

2. γ

3. δ

4. δ

5. α, β, δ

Φάρμακα και υπερασβεστιαμία

Ευαγγελία Ντουούση
Λέκτορας Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κύρια σημεία

- Μικρό ποσοστό των περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας είναι φαρμακευτικής-ιατρογενούς αιτιολογίας
- Εκτός από τη θεραπεία με λίθιο, η οποία σχετίζεται με αύξηση της παραθορμόνης (PTH) στον ορό, όλες οι άλλες ουσίες ή φάρμακα που προκαλούν υπερασβεστιαμία σχετίζονται με φυσιολογικά-χαμηλά επίπεδα PTH
- Υπερασβεστιαμία παρατηρείται σε ποσοστό 10-20% των ασθενών που λαμβάνουν χρόνια αγωγή με λίθιο
- Η πρόκληση υπερασβεστιαμίας από λήψη βιταμίνης D_3 σε υγιή άτομα απαιτεί πολύ υψηλές δόσεις που υπερβαίνουν τις 50000 IU την ημέρα και είναι σπάνια
- Η παθολογική εξωνεφρική υδροξυλίωση σε κοκκιωματώδη νοσήματα (λ.χ. σαρκοείδωση) μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιαμία ακόμη και με μικρές δόσεις βιταμίνης D_3
- Η μεμονωμένη λήψη μεγάλων δόσεων ανθρακικού ασβεστίου σπάνια προκαλεί υπερασβεστιαμία εξαιτίας αναστολής της απελευθέρωσης της PTH και της σύνθεσης της καλσιτριόλης
- Η λήψη ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική απέκκριση
- Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος μπορεί να προκληθεί από την αυξημένη λήψη γάλακτος ή ασβεστίου σε συνδυασμό με ευαπορρόφητα αντιόξινα και χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιαμία, μεταβολική αλκάλωση και νεφρική βλάβη
- Η «νεότερη» μορφή του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειος παρατηρείται στα πλαίσια θεραπειών οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική νόσο

- Η υπερασβεστιαμία από υπερβιταμίνωση A είναι ιατρογενής και αφορά σε αυξημένη ή μακροχρόνια χορήγηση βιταμίνης A ή ρετινοειδούς οξέος σε ασθενείς με κακοήθειες
- Υπερασβεστιαμία από θειαζιδικά διουρητικά προκαλείται σε ασθενείς με αυξημένο οστικό μεταβολισμό
- Τα θειαζιδικά διουρητικά μειώνουν την επαναρρόφηση του NaCl στο άνω σωληνάριο και προκαλούν υποκαλιαιμική μεταβολική αλκάλωση και μείωση της απέκκρισης του ασβεστίου
- Τα θειαζιδικά διουρητικά προκαλούν ήπια υπερασβεστιαμία (τιμή ασβεστίου ορού έως 11,5 mg/dL)
- Η σημαντική κλινική εφαρμογή των θειαζιδών στο ισοζύγιο του ασβεστίου είναι η μείωση της συχνότητας των υποτροπών σχηματισμού λίθων σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία
- Η χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε υγιή άτομα προκαλεί σπάνια υπερασβεστιαμία διαμέσου ήπιας αύξησης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στον ορό, ανεξάρτητα από την κυκλοφορούσα PTH
- Η υπερασβεστιαμία είναι μία από τις διαταραχές που σχετίζονται με τη τοξικότητα από αλουμίνιο στη ΧΝΝ τελικού σταδίου σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

1. Εισαγωγή

Η καλύτερη γνώση της αιτιοπαθογένειας της υπερασβεστιαμίας και η εξέλιξη νέων διαγνωστικών τεχνικών έχει ως αποτέλεσμα τη διεύρυνση του φάσματος των πιθανών αιτιών της συγκεκριμένης ηλεκτρολυτικής διαταραχής. Περίπου το 90% των περιπτώσεων αυξημένων επιπέδων ασβεστίου στον ορό οφείλονται σε παθήσεις που διαγιγνώσκονται εύκολα είτε κλινικά, είτε εργαστηριακά. Απ' αυτές τις περιπτώσεις υπερασβεστιαμίας, το 50% οφείλεται σε πρωτοπαθή υπερλειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων (πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός- 1^{ns} ΥΠΘ), το 30% σε δι-

άφορες μορφές καρκίνου και το υπόλοιπο 20% σε ποικίλα αίτια μεταξύ των οποίων και κάποιες κατηγορίες φαρμάκων (Πίνακας 1). Εκτός από τη θεραπεία με λίθιο, η οποία σχετίζεται με αύξηση της παραθορμόνης (PTH) στον ορό, όλες οι άλλες αναφερόμενες ουσίες ή φάρμακα που προκαλούν υπερασβεστιαμία σχετίζονται με καταστολή των επιπέδων της PTH. Μία ιδιαίτερη αιτία υπερασβεστιαμίας αποτελεί το νεότερο σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια νεφρική βλάβη, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις, υπερασβεστιαμία μπορεί να προκληθεί και από την άστοχη παρεντερική σίτιση.

Υπερασβεστιαμία με αυξημένα επίπεδα PTH στον ορό	
Λίθιο	Στη χρόνια θεραπεία
Υπερασβεστιαμία με επίπεδα PTH ελαττωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά	
Βιταμίνη D	>50000 IU/24ωρο
Ανθρακικό ασβέστιο	2-3 gr στοιχειακού ασβεστίου/24ωρο
Βιταμίνη A	> 150000 IU/24ωρο
Θειαζίδες	Σε θεραπευτικές δόσεις (πολύ σπάνια)
Θεοφυλλίνη	Επί υπερδοσολογίας
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Σε πολύ υψηλές δόσεις
Αυξητική ορμόνη	Επί υπερδοσολογίας, σπάνια
Αργίλιο	Επί δηλητηριάσεων, χρόνια νεφρική νόσο
Μαγγάνιο	Επί δηλητηριάσεων
Ταμοξιφένη	Σε θεραπευτικές δόσεις (πολύ σπάνια)

Πίνακας 1: Φάρμακα και ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν υπερασβεστιαμία

2. Υπερασβεστιαμία με αυξημένα επίπεδα PTH στον ορό

2.1. Λίθιο

Μία υπο-αναγνωρίσιμη, αλλά όχι σπάνια περίπτωση υπερασβεστιαμίας με αυξημένα επίπεδα PTH είναι αυτή που εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο. Η επίπτωση της διαταραχής αυτής του μεταβολισμού του ασβεστίου παρατηρείται σε ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 10-20% στους ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια αγωγή με λίθιο⁽¹⁾. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό εμφανίζουν συνήθως ήπια αύξηση λίγο πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Η τιμή της ακέραιης PTH, λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη τιμή του ασβεστίου, παραμένει δυσανάλογα αυξημένη, ενώ φυσιολογικά εξαιτίας του μηχανισμού της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορρύθμισης θα έπρεπε να μειωθεί. Παρατηρούνται επίσης, μείωση της απέκκρισης του ασβεστίου στα ούρα, με συνέπεια επακόλουθη υπασβεστιουρία, φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου στον ορό και αύξηση των επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ως αποτέλεσμα της φυσιολογικής επίδρασης της PTH στο μεταβολισμό της βιταμίνης D_3 .

Ο μηχανισμός με τον οποίο το λίθιο προκαλεί υπερπαραθυροειδισμό παραμένει ασαφής. Πιθανολογείται ότι, το λίθιο επιδρά άμεσα στα κύτταρα των παραθυροειδών αδένων. Φαίνεται ότι δρα ανταγωνιστικά σε επίπεδο υποδοχέων ασβεστίου και έτσι μειώνει την καταστολή της PTH από το ασβέστιο ορού. Αυτό με τη σειρά του αυξάνει το όριο της απαιτούμενης τιμής του ασβεστίου προκειμένου να μειωθεί η έκκριση της PTH, έχοντας ως συνέπεια τη δυσανάλογα αυξημένη τιμή της PTH στον ορό για τα υπάρχοντα επίπεδα ασβεστίου. Το γεγονός της άμεσης σύνδεσης του λιθίου στους υποδοχείς ασβεστίου ή η ύπαρξη άλλου μηχανισμού δράσης είναι κάτι που

χρήζει περαιτέρω διευκρίνησης.

Μία άλλη θεωρία είναι αυτή της άμεσης διέγερσης της έκκρισης της PTH από τους παραθυροειδείς αδένες προκαλώντας υπερπλασία αυτών. Παραμένει αβέβαιο κατά πόσο η δράση αυτή ασκείται διαμέσου άμεσης διέγερσης των φυσιολογικών κυττάρων ή καθίσταται δυνατή εξαιτίας προϋπάρχουσας υποκλινικής δυσλειτουργίας των παραθυροειδών αδένων. Το λίθιο αυξάνει τα επίπεδα της PTH διαμέσου αύξησης της ακέραιης PTH που παράγεται από τα κύτταρα των παραθυροειδών αδένων και όχι διαμέσου αλλαγών στη νεφρική απέκκριση της ορμόνης ή των μεταβολιτών της. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το λίθιο προκαλεί διέγερση της παραγωγής PTH από φυσιολογικά και υπερπλαστικά κύτταρα, αλλά όχι από αδενωματώδη παραθυροειδικό ιστό.

Έτσι, κατά τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με υπερασβεστιαμία αυτοί θα πρέπει να ερωτώνται εάν λαμβάνουν σκευάσματα λιθίου και επί θετικής απαντήσεως και εάν είναι εφικτό, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπτεται. Το ασβέστιο και η PTH αναμένεται να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα το αργότερο σε χρονικό διάστημα 2-3 μηνών. Η διακοπή της θεραπείας είναι και ο μοναδικός τρόπος να γίνει με ασφάλεια διαφορική διάγνωση ασφαλώς της υπερασβεστιαμίας από λίθιο, από την υπερασβεστιαμία που οφείλεται στον 1^η ΥΠΘ⁽²⁾.

3. Υπερασβεστιαμία με επίπεδα PTH ελαττωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά

3.1. Βιταμίνη D₃

Η πρόκληση υπερασβεστιαμίας από λήψη βιταμίνης D₃ διαμέσου αύ-

ξησης του οστικού μεταβολισμού σε άτομα χωρίς άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως η λήψη θειαζιδικών διουρητικών ή η ύπαρξη ενός μέχρι τότε υποκλινικού 1^η ΥΠΘ, απαιτεί πολύ υψηλές δόσεις που υπερβαίνουν τις 50000 IU (1250 μg) την ημέρα και για μεγάλο χρονικό διάστημα (μη-νών). Έτσι, υπερασβεστιαμία στα πλαίσια της προφυλακτικής λήψης βιταμίνης D₃, σε άτομα χωρίς προϋπάρχουσες διαταραχές στο μεταβολισμό του ασβεστίου είναι σπάνιο να παρατηρηθεί.

Η χορήγηση λανθασμένης δοσολογίας των σκευασμάτων της βιταμίνης D₃ ή των ενεργών μεταβολιτών της, όπως της 1α-υδροξυχοληκαλσιφερόλης, στα πλαίσια θεραπείας υποπαραθυρεοειδισμού, νεφρικής οστεοδυστροφίας ή συνδρόμου δυσαπορρόφησης αποτελεί την κύρια αιτία υπερασβεστιαμίας από λήψη βιταμίνης D₃⁽³⁾. Επίσης, σκευάσματα βιταμίνης D₃ χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης και υπάρχει πιθανότητα όταν χορηγούνται σε δοσολογία άνω των 0,5 μg καλσιτριόλης ή 1α-υδροξυκαλσιφερόλης και κυρίως όταν συνδυάζονται με ταυτόχρονη χορήγηση σκευασμάτων ασβεστίου, πάνω από 500 mg ημερησίως, να προκαλέσουν υπερασβεστιαμία. Καταστάσεις όπως η ακινησία και η αφυδάτωση μπορεί δυνητικά να προκαλέσουν υπερασβεστιαμία, ακόμα και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τη σωστή δόση βιταμίνης D₃.

Η διάγνωση της υπερβιταμίνωσης τίθεται με τον εργαστηριακό έλεγχο, στον οποίο τα επίπεδα της PTH στον ορό είναι χαμηλά, το ασβέστιο των ούρων υψηλό, ενώ τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D₃ αυξημένα. Ανάλογα με το μεταβολίτη της βιταμίνης D₃ που λαμβάνει ο ασθενής, τα επίπεδα της 25(OH)D₃ θα είναι υψηλά επί λήψεως χοληκαλσιφερόλης ή 25(OH)D₃ ή χαμηλά επί λήψεως 1,25(OH)₂D₃.

Η εμφάνιση υπερασβεστιαμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση βιταμίνης D₃ μικρότερη από 50000 μονάδες/24ωρο, θα πρέπει να στρέψει τη

διαγνωστική σκέψη στην αναζήτηση μιας συνυπάρχουσας και συνυπεύθυνης υποκείμενης νόσου. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να συμπεριληφθούν στη διαφορική διάγνωση κυρίως αίτια που προκαλούν αυξημένη εξωνεφρική μετατροπή της $25(\text{OH})\text{D}_3$ σε $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ όπως συμβαίνει στα κοκκιωματώδη νοσήματα. Η παθολογική εξωνεφρική υδροξυλίωση στις καταστάσεις αυτές μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπερασβεστιαμίας, ακόμη και με την χορήγηση μικρών δόσεων βιταμίνης D_3 .

Θεραπευτικά συνήθως είναι αρκετό να διακοπεί η λήψη της βιταμίνης D_3 για να υποχωρήσει η υπερασβεστιαμία. Σε σοβαρές υπερασβεστιαμίες, είναι αναγκαία η ενυδάτωση και η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών για μικρό χρονικό διάστημα. Στις περιπτώσεις αυτές η υπερασβεστιαμία υποχωρεί αργά, αφού ο βιολογικός χρόνος υποδιπλασιασμού της $25(\text{OH})\text{D}_3$ στο αίμα είναι περίπου 25 ημέρες. Όταν η υπερασβεστιαμία οφείλεται σε υπερβολική χορήγηση των ενεργών μεταβολιτών της βιταμίνης D_3 , η διακοπή της αγωγής έχει ως αποτέλεσμα γρήγορη υποχώρηση της υπερασβεστιαμίας, 1-2 ημέρες, εξαιτίας του ταχέως μεταβολισμού των παραγώγων αυτών της βιταμίνης D_3 .

3.2. Ανθρακικό ασβέστιο

Η μεμονωμένη λήψη μεγάλων δόσεων ανθρακικού ασβεστίου (2-3 gr στοιχειακού ασβεστίου καθημερινά) σπάνια προκαλεί υπερασβεστιαμία, επειδή η αρχική αύξηση της τιμής του ασβεστίου ορού αναστέλλει συγχρόνως την απελευθέρωση της PTH καθώς και τη σύνθεση της καλσιτριόλης, ενώ συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα φωσφόρου και χαμηλό ασβέστιο ούρων. Η λήψη ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική απέκκριση. Ο συνδυασμός αυξημένης πρό-

σληψης ασβεστίου και μειωμένης νεφρικής απέκκρισης συναντάται: α) στη χρόνια νεφρική νόσο και β) στο σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος.

3.2α. Χρόνια νεφρική νόσος (XNN): Η XNN από μόνης της, αν και συνδέεται με μειωμένη νεφρική απέκκριση ασβεστίου, δεν οδηγεί σε υπερασβεστιαμία εξαιτίας της συνύπαρξης των αντιρροπιστικών μηχανισμών της υπερφωσφαταιμίας και της μειωμένης σύνθεσης της καλσιτριόλης, οι οποίοι μειώνουν τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό. Παρόλα αυτά, η υπερασβεστιαμία δεν είναι σπάνια συνήθως στους ασθενείς με προχωρημένη ή τελικού σταδίου XNN, στους οποίους χορηγούνται ανθρακικό ή οξικό ασβέστιο ως δεσμευτικά του φωσφόρου. Ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση υπερασβεστιαμίας στη XNN διατρέχουν οι ασθενείς με αδυναμική νόσο των οστών καθώς και αυτοί που λαμβάνουν συγχρόνως καλσιτριόλη ή κάποιο άλλο σκεύασμα βιταμίνης D₃ στα πλαίσια θεραπείας της υπασβεστιαμίας και του δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμού (ΔΥΠΘ)⁽⁴⁾.

3.2β. Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος: Σε απουσία νεφρικής ανεπάρκειας, υπερασβεστιαμία μπορεί να προκληθεί από την αυξημένη λήψη γάλακτος ή ασβεστίου (το CaCO₃ περιέχει περίπου 40% στοιχειακού ασβεστίου) σε συνδυασμό με ευαπορρόφητα αντιόξινα, με συνέπεια την εμφάνιση της τριάδας: υπερασβεστιαμία, μεταβολική αλκάλωση και νεφρική βλάβη⁽⁵⁾. Αν και ο μηχανισμός ο οποίος ευθύνεται αρχικά για την υπερασβεστιαμία δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος, κλινικές μελέτες προτείνουν ότι η υπερασβεστιαμία είναι εκείνη που προκαλεί τις μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της αλκάλωσης καθώς και τη νεφρική βλάβη. Τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου προκαλούν τα εξής:

α. Μειώνουν τη νεφρική λειτουργία (το ρυθμό σπειραματικής διήθησης-GFR) διαμέσου αγγειοσύσπασης.

β. Ενεργοποιούν τους ευαίσθητους υποδοχείς ασβεστίου στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, με συνέπεια την αναστολή του συμμεταφορέα $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ και τη νατριούρηση.

Η νατριούρηση οδηγεί σε μείωση του ενδαγγειακού όγκου με αποτέλεσμα αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης HCO_3^- . Το συνδυασμένο αποτέλεσμα της αυξημένης πρόσληψης αλκαλικών, της ένδειας όγκου και της μείωσης του GFR είναι η μεταβολική αλκάλωση. Η μεταβολική αλκάλωση συντηρεί την ένδεια όγκου (αυξάνοντας τη δραστηριότητα των ευαίσθητων υποδοχέων ασβεστίου) και επιτείνει άμεσα την υπερασβεστιαμία διαμέσου αύξησης της επαναρρόφησης του ασβεστίου στο άπω σωληνάριο (pH-ευαίσθητο κανάλι ασβεστίου), μειώνοντας έτσι τη νεφρική του απέκκριση⁽⁶⁾. Οι έμετοι και η πιθανή λήψη διουρητικών επιδεινώνουν την υπερασβεστιαμία και την αλκάλωση. Σε χρόνια υπερασβεστιαμία προκαλείται δομική νεφρική βλάβη, νεφρασβέστωση και ΧΝΝ. Οι ασθενείς συνήθως εκτός από την χαρακτηριστική τριάδα εργαστηριακών ευρημάτων έχουν υπασβεστιουρία, ποικίλα επίπεδα φωσφόρου ορού, χαμηλή ή φυσιολογική ΡΤΗ, φυσιολογική αλκαλική φωσφατάση και επασβέστωση μαλακών μορίων. Η νεφρική λειτουργία συνήθως αποκαθίσταται μετά τη διακοπή της λήψης του γάλακτος ή του ανθρακικού ασβεστίου, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μακροχρόνιας παρουσίας υπερασβεστιαμίας μπορεί να προκληθούν μόνιμες βλάβες.

Η «παλαιότερη» μορφή του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλεος αφορούσε σε θεραπευόμενους ελκοπαθείς, στους οποίους χορηγούνταν μεγάλες δόσεις ανθρακικού ασβεστίου ως θεραπεία του έλκους. Η «παλαιότερη» προαναφερθείσα μορφή του συνδρόμου έχει υποκατασταθεί από τη «νεότερη» μορφή του, όπου συνυπάρχουν υπερασβεστιαμία, μεταβολική αλκάλωση και πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων ευαπορρόφητων αλάτων ασβεστίου

από το στόμα, στα πλαίσια θεραπειάς οστεοπόρωσης, σε ασθενείς με ήπια νεφρική νόσο. Το ίδιο σύνδρομο μπορεί να παρατηρηθεί και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς και ιδιαίτερα σε συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών.

Οι Picoles και συν. σε μία αναδρομική μελέτη, ανέφεραν ότι το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος ευθύνεται για το 8,8% των περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4^{ου}, το χρονικό διάστημα μεταξύ 1998 και 2003⁽⁷⁾.

3.3. Βιταμίνη Α

Παλαιότερα η δηλητηρίαση από βιταμίνη Α αποτέλεσε ιατρικό παράδοξο που είχε παρατηρηθεί σε εξερευνητές των πόλων, οι οποίοι τρέφονταν με σκώπι πολικών αρκούδων. Σήμερα, η αιτία της υπερβιταμίνωσης Α και της επακόλουθης υπερασβεστιαμίας είναι ιατρογενής και αφορά σε αυξημένη (>150000 IU/24ωρο) ή μακροχρόνια (>50000 IU/24ωρο) χορήγηση βιταμίνης Α ή ρετινοειδούς οξέος σε ασθενείς με κακοήθειες, όπως ασθενείς με σάρκωμα Kaposi ή με προμυελοκυτταρική λευχαιμία (είτε με τη μορφή *cis-retinoic acid*, είτε ως *all-trans retinoic acid*)⁽⁸⁾. Το ρετινοειδές οξύ προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη οστική απορρόφηση, η οποία ευθύνεται για το 30% της επίπτωσης της υπερασβεστιαμίας σ' αυτές τις περιπτώσεις. Η μορφή *all-trans* του ρετινοειδούς οξέος αναστέλλει την κυτταρική αύξηση διαμέσου αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) με συνέπεια η επακόλουθη αύξηση της IL-6 στον ορό να ευθύνεται για την αυξημένη οστική απορρόφηση και την υπερασβεστιαμία⁽⁹⁾. Τα επίπεδα της PTH και της 1,25(OH)₂D₃ είναι χαμηλά.

3.4. Θειαζίδες

Οι θειαζίδες μειώνουν τη νεφρική απέκκριση του ασβεστίου, μία δράση που είναι χρήσιμη στη θεραπεία της υπερασβεστιουρίας και των υποτροπών της νεφρολιθίασης. Πραγματική υπερασβεστιαμία από θειαζιδικά διουρητικά σπάνια προκαλείται σε υγιή κατά τα άλλα άτομα, αλλά μπορεί να προκληθεί σε ασθενείς με αυξημένο οστικό μεταβολισμό, όπως οι ασθενείς με οστεοπόρωση και πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ΥΠΘ⁽¹⁰⁾. Μειώνοντας τη νεφρική απομάκρυνση του ασβεστίου προκαλούν συνήθως ήπια υπερασβεστιαμία (τιμή ασβεστίου ορού έως 11,5 mg/dL). Επιπλέον μπορεί να αναδείξουν έναν υποκλινικό πρωτοπαθή ΥΠΘ, με αυξημένα επίπεδα PTH. Η διάγνωση του πρωτοπαθή ΥΠΘ είναι πιο πιθανή στην περίπτωση που η υπερασβεστιαμία επιμένει μετά από τη διακοπή των διουρητικών ή όταν η αρχική τιμή του ασβεστίου ορού είναι μεγαλύτερη από 12 mg/dL. Όταν η υπερασβεστιαμία οφείλεται στα διουρητικά υποχωρεί συνήθως σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων από τη διακοπή των φαρμάκων.

Τα θειαζιδικά διουρητικά μειώνουν την επαναρρόφηση του NaCl στο άπω σωληνάριο αναστέλλοντας το συμμεταφορέα Na⁺-Cl⁻ της αυλικής επιφάνειας που είναι υπεύθυνος για την είσοδο του Na⁺ και του Cl⁻ από τον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου στο κύτταρο⁽¹¹⁾. Η διούρηση που προκαλείται από ένα θειαζιδικό διουρητικό μπορεί να συνοδεύεται από μία μείωση στην απέκκριση του ασβεστίου μεταξύ 50-150 mg/24ωρο. Δύο κύριοι μηχανισμοί έχουν προταθεί προκειμένου να ερμηνευτεί η επίδραση των θειαζιδών στην απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα, αλλά κανένας δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένος:

α) Αυξημένη επαναρρόφηση Na⁺ και H₂O στο εγγύς σωληνάριο εξαιτίας μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου, η οποία οδηγεί σε αύξηση της παθητικής

επαναρρόφησης ασβεστίου στο ίδιο τμήμα του ουροφόρου σωληναρίου⁽¹²⁾ και

β) Αυξημένη επαναρρόφηση του ασβεστίου στο τμήμα του άπω εσπειραμένου και του συνδετικού τμήματος του ουροφόρου σωληναρίου, όπου δρουν οι θειαζίδες⁽¹³⁾. Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης των θειαζιδών συνίσταται στην αυξημένη είσοδο ασβεστίου στο σωληναριακό κύτταρο διαμέσου του καναλιού του ασβεστίου της αυλικής του επιφάνειας, την αυξημένη έξοδο του ασβεστίου από το κύτταρο διαμέσου του ανταλλαγέα $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ στη βασική επιφάνεια του κυττάρου και τα μειωμένα επίπεδα των πρωτεϊνών σύνδεσης και μεταφοράς του ασβεστίου στους νεφρούς⁽¹⁴⁾. Αν και η άπω επαναρρόφηση του ασβεστίου μπορεί να αυξάνεται οξέως, η χρόνια υπασβεστιουρική δράση των θειαζιδικών διουρητικών μάλλον εξαρτάται από την ένδεια όγκου, η οποία αυξάνει την εγγύς επαναρρόφηση του Na^+ και του Ca^{2+} .

Επιπλέον τα θειαζιδικά διουρητικά προκαλούν υποκαλιαιμική μεταβολική αλκάλωση και αυξημένη απέκκριση μαγνησίου.

Η κλινική σημασία της επίδρασης των θειαζιδών στο ισοζύγιο του ασβεστίου είναι σημαντική σε μερικές περιπτώσεις, όπως η μείωση της συχνότητας των υποτροπών σχηματισμού λίθων σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία. Επίσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, ίσως η μακροχρόνια χορήγηση θειαζιδών διατηρεί ένα θετικό ισοζύγιο ασβεστίου, με πιθανό αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας των καταγμάτων του ισχίου, αλλά αυτή η παρατήρηση δεν έχει επιβεβαιωθεί σ' όλες τις σχετικές μελέτες⁽¹⁵⁾. Η αύξηση της τιμής του ασβεστίου του ορού κατά τη χορήγηση θειαζιδών είναι συνήθως μικρή, καθώς έστω και ήπια υπερασβεστιαμία καταστέλλει την έκκριση της PTH. Σε μερικούς ασθενείς όμως, όπως αναφέρθηκε η τιμή του ασβεστίου μπορεί να φτάσει τα 11,5 mg/dL, ενώ η τιμή αυτή μπορεί να

αυξηθεί ακόμη περισσότερο στην περίπτωση όπου υπάρχει και αύξηση της συγκέντρωσης της αλβουμίνης στον ορό, εξαιτίας απώλειας υγρών (η υπεραλβουμιναιμία αυξάνει τη φυσιολογικά ανενεργή συγκέντρωση του δεσμευμένου με την αλβουμίνη ασβεστίου).

3.5. Θεοφυλλίνη

Η δηλητηρίαση κατά τη λήψη μεγάλων δόσεων θεοφυλλίνης προκαλεί διάφορες μεταβολικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, μεταβολική οξέωση, υποφωσφαταιμία και υπερασβεστιαϊμία. Αυτή η τελευταία είναι συνήθως αναστρέψιμη εφόσον τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο αίμα επανέλθουν στο φυσιολογικό. Ο μηχανισμός πρόκλησης δεν είναι γνωστός, πιθανολογείται ότι ίσως εμπλέκεται μηχανισμός που υπόκειται σε β-αδρενεργική ρύθμιση⁽¹⁶⁾.

3.6. Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Αναφέρονται σπάνιες περιπτώσεις στις οποίες μετά από λήψη μεγάλων δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να παρατηρηθεί υπερασβεστιαϊμία, χωρίς να είναι διευκρινισμένος ο μηχανισμός⁽¹⁷⁾.

3.7. Αυξητική ορμόνη

Η χορήγηση θεραπευτικών δόσεων αυξητικής ορμόνης (GH) μπορεί να επηρεάσει ήπια, κατά κανόνα, τα επίπεδα ασβεστίου του ορού. Ο μηχανισμός με τον οποίο η χορήγηση GH σε υγιή άτομα προκαλεί σε κάποιες περιπτώσεις υπερασβεστιαϊμία φαίνεται από κλινικές μελέτες να συμβαίνει

διαμέσου ήπιας αύξησης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στον ορό ανεξάρτητα από την κυκλοφορούσα PTH, που παραμένει χαμηλή και η δράση αυτή ασκείται διαμέσου του αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης 1 (IGF-I)⁽¹⁸⁾. Επίσης, είναι γνωστό ότι ασθενείς με ακρομεγαλία μπορεί να εμφανίσουν υπερασβεστιαμία ή υπερασβεστιουρία, η οποία προκαλείται διαμέσου αύξησης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, εξαιτίας της περίσσειας της GH, θεωρία που στηρίζεται στη σημαντική θετική συσχέτιση των επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στον ορό και της ημερήσιας νεφρικής αποβολής GH. Επιπλέον, πειραματική μελέτη σε ποντικούς που έχουν υποστεί υποφυσιοεκτομή έδειξε μείωση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ενώ η αποκατάσταση των επιπέδων της GH οδήγησε σε αποκατάσταση στο φυσιολογικό των επιπέδων της ενεργού βιταμίνης D_3 και της σύνθεσης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁽¹⁹⁾.

3.8. Αλουμίνιο

Η υπερασβεστιαμία είναι μία από τις διαταραχές που σχετίζονται με την τοξικότητα από αλουμίνιο στη ΧΝΝ τελικού σταδίου, σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Η υπερασβεστιαμία εμφανίζεται συχνότερα όταν η PTH είναι υψηλότερη από 500 pg/ml ή επί θεραπείας με βιταμίνη D_3 . Αίτια είναι η υψηλή περιεκτικότητα του διαλύματος αιμοκάθαρσης σε αλουμίνιο (>30-40 μg/L) ή η χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν αλουμίνιο συνήθως ως δεσμευτικά φωσφόρου, συχνά σε συνδυασμό με δεσμευτικά που περιέχουν ασβέστιο.

3.9. Μαγγάνιο

Βαριές περιπτώσεις υπερασβεστιαμίας έχουν παρατηρηθεί σε εργά-

τες βιομηχανιών στα πλαίσια δηλητηρίασης από μαγγάνιο. Ο μηχανισμός πρόκλησης δεν είναι διευκρινισμένος.

3.10. Ταμοξιφένη

Η χορήγηση του αντιοιστρογόνου ταμοξιφένης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεσταιμία κατά την έναρξη κυρίως της θεραπείας⁽²⁰⁾.

4. Βιβλιογραφία

1. Broome JT, Solorzano CC. Lithium use and primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice* 2011, 17(Suppl 1); 31-34.
2. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy- a cross sectional study and the effect of lithium with drawl. *J Intern Med* 1996, 240(6): 357-365.
3. Lee KW, Cohen KL, Walters JB, et al. Iatrogenic vitamin D intoxication: report of a case and review of vitamin D physiology. *Conn Med* 1999; 63: 399-403.
4. Meric F, Yap P, Bia MJ. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 459-464.
5. Abreo K, Adlakha A, Kilpatrick S, et al. The milk-alkali syndrome. A reversible form of acute renal failure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1005-1010.
6. Patel AM, Goldfarb S. Got calcium? Welcome to the calcium-alkali syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1440-1443.
7. Picolos MK, Lavis VR, Orlander PR. Milk-alkali syndrome is a ma-

major cause of hypercalcaemia among non-end-stage renal disease (non-ESRD) inpatients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 566-576.

8. Bhalla K, Ennis DM, Ennis ED. Hypercalcemia caused by iatrogenic hypervitaminosis A. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 119-121.

9. Akiyama H, Nakamura N, Nagasaka S, et al. Hypercalcaemia due to all-trans retinoic acid. *Lancet* 1992; 339: 308-309.

10. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Μαυροματίδης ΚΣ. 2^η έκδοση, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006; σελ. 310-311.

11. Plotkin MD, Kaplan MR, Verlander JW, et al. Localization of the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter, rTSC1 in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 50: 174-183.

12. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, et al. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1651-1658.

13. Costanzo LS. Localization of diuretic action in microperfused rat distal tubules: Ca and Na transport. *Am J Physiol* 1985; 248: F527-F535.

14. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Loffing J, et al. Thiazide-induced hypocalciuria is accompanied by a decreased expression of Ca²⁺ transport proteins in kidney. *Kidney Int* 2003; 64: 555-564.

15. Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1991; 115: 1-6.

16. McPherson ML, Prince SR, Atamer ER, et al. Theophylline-induced hypercalcemia. *Ann Int Med* 1986; 105(1): 52-54.

17. Reid IR. Transient hypercalcemia following overdose of soluble aspirin tablets. *Aust NZ J Med* 1985; 15: 364.

18. Wright NM, Papadea N, Wentz B, et al. Increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D after growth hormone administration is not parathyroid hormone-mediated. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 101-103.

19. Misako U, Masaaki I, Hideki T, et al. Hypercalcemia in a patient with primary hyperparathyroidism and acromegaly: distinct roles of growth hormone and parathyroid hormone in the development of hypercalcemia. *Int Med* 2005; 44: 307-310.

20. Valentin-Opran A, Eilon G, Saez S, Mundy GR. Estrogens and antiestrogens stimulate release of bone resorbing activity by cultured human breast cancer cells. *J Clin Invest* 1985; 75: 726-731.

Ερωτήσεις

1. Ποιο από τα παρακάτω φάρμακα δεν ευθύνεται για την πρόκληση υπερασβεστιαμίας;

- α) Λίθιο;
- β) Θειαζιδικά διουρητικά;
- γ) Διουρητικά της αγκύλης;
- δ) Θεοφυλλίνη;
- ε) Βιταμίνη Α;

2. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος σχετικά με την υπερασβεστιαμία την προκαλούμενη από λίθιο;

- α) Υπερασβεστιαμία παρατηρείται σε ποσοστό 10-20% των ασθενών που λαμβάνουν χρόνια αγωγή με λίθιο;
- β) Η θεραπεία με λίθιο συνδέεται με αυξημένα επίπεδα PTH ορού;
- γ) Ο μηχανισμός δράσης είναι υπερπαλασία των παραθυροειδών αδένων

και αυξημένη έκκριση PTH;

δ) Συνυπάρχοντα ευρήματα είναι υπασβεστιουρία, φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου, αυξημένα επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$;

ε) Κανένα από τα παραπάνω;

3. Η υπερασβεστιαμία από βιταμίνη D_3 χαρακτηρίζεται απ' όλα τα παρακάτω εκτός από ένα:

α) Υψηλές δόσεις βιταμίνης D_3 προκαλούν υπερασβεστιαμία διαμέσου αύξησης του εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και αύξησης του οστικού μεταβολισμού;

β) Δόση βιταμίνης D_3 μεγαλύτερη από 50000 IU/24ωρο είναι απαραίτητη για την πρόκληση υπερασβεστιαμίας;

γ) Η PTH του ορού είναι μειωμένη

δ) Η υπερασβεστιαμία μετά από τη διακοπή της βιταμίνης D_3 υποχωρεί νωρίτερα όταν χορηγείται $25(\text{OH})\text{D}_3$ σε σχέση με την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$;

ε) Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από κοκκιωματώδη νοσήματα;

4. Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος χαρακτηρίζεται από:

α) Υπερασβεστιαμία, μεταβολική οξέωση, νεφρική βλάβη;

β) Υπασβεστιαμία, μεταβολική αλκάλωση, νεφρική βλάβη;

γ) Υπερασβεστιαμία, μεταβολική αλκάλωση, φυσιολογική νεφρική λειτουργία;

δ) Υπερασβεστιαμία, μεταβολική αλκάλωση, νεφρική βλάβη;

ε) Υπασβεστιαμία, μεταβολική οξέωση, νεφρική βλάβη;

5. Η υπερασβεστιαμία από θειαζιδικά διουρητικά χαρακτηρίζεται από:

α) Ασβέστιο ορού έως 11,5 mg/dl;

β) Μείωση της απέκκρισης ασβεστίου στα ούρα κατά 200 mg/24ωρο;

γ) Αυξημένη επαναρρόφηση NaCl στο άπω τμήμα του ουροφόρου σωληναρίου;

δ) Συνυπάρχουσα υπερμαγνησισαιμία;

ε) Συνυπάρχουσα υπερκαλιαιμία;

Απαντήσεις

1. γ
2. ε
3. δ
4. δ
5. α

Στρογγυλό τραπέζι III: **Υπασβεσταιμία**
Προεδρείο: **Δημήτριος Τσακίρης, Χρήστος Κατσίνας**

Ορισμός - Αιτιολογία υπασβεσταιμίας
Ελένη Φράγκου

Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Κλινική εικόνα
- Θεραπεία υπασβεσταιμίας
Παντελεήμων Σαραφίδης, Παναγιώτης Γεωργιανός

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός - Νεφρική οστεοδυστροφία
Ευστάθιος Μητσόπουλος

Καλσιφύλαξη
Θεόδωρος Ελευθεριάδης

Αγγειακές επασβεστώσεις
Νικόλαος Ασκεπίδης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Θεοφάνης Αποστόλου**

Ορισμός - Αιτιολογία υπασβεσταιμίας

Ελένη Φράγκου

Νεφρολόγος, Εργαστήριο Ιστολογίας,
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών,
Συνεργάτης Νεφρολογικής Κλινικής
Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Κύρια σημεία

- Ως υπασβεσταιμία ορίζεται η μείωση της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου κάτω από 8,5 mg/dl (2,12 mmol/l)
- Για κάθε μείωση της συγκέντρωσης της λευκωματίνης κατά 1 g/dl η συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου μειώνεται κατά 0,8 mg/dl
- Το συχνότερο αίτιο υποπαραθυρεοειδισμού στους ενήλικες είναι επίκτητο και οφείλεται σε χειρουργικά αίτια
- Το gadodiamide και το gadoversetamide, δύο από τα πιο διαδεδομένα εμπορικά διαθέσιμα σκιαγραφικά, που συνήθως χρησιμοποιούνται στη μαγνητική αγγειογραφία, παρεμβαίνουν στη μέθοδο αυτή, προκαλώντας εκσημασμένη μείωση της τιμής του μετρούμενου ασβεστίου
- Ασθενείς σηπτικοί και βαριά πάσχοντες παρουσιάζουν υπασβεσταιμία σε ποσοστό 80-90%
- Η προκαλούμενη από φάρμακα υπασβεσταιμία είναι ήπια και ασυμπτωματική
- Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και οι ανταγωνιστές H_2 -υποδοχέων προκαλούν μείωση της οξύτητας του στομάχου και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου

1. Εισαγωγή

Τα εξωκυτάρια ιόντα ασβεστίου ρυθμίζουν πολλαπλές βιολογικές διε-

γασίες. Η υπασβεστιαμία είναι μία σχετικά συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή, η οποία παρατηρείται σ' ένα μεγάλο φάσμα νοσημάτων που περιλαμβάνει από ασυμπτωματικούς ασθενείς μέχρι σοβαρά πάσχοντες. Ως υπασβεστιαμία ορίζεται η μείωση της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου κάτω από 8,5 mg/dl (2,12 mmol/l). Αφού, πρώτα, αποκλειστεί η ψευδοϋπασβεστιαμία, η υπασβεστιαμία διαχωρίζεται σε οξεία ή χρόνια. Η οξεία οφείλεται σε υπερφωσφαταιμία, που επάγει την ιστική δέσμευση του ασβεστίου και σε αλκάλωση, που επάγει τη δέσμευση του ασβεστίου στη λευκωματίνη. Αντίθετα, η χρόνια υπασβεστιαμία προκαλείται μόνο επί υπάρξεως διαταραχής του ομοιοστατικού μηχανισμού του ασβεστίου διαμέσου της ορμονικής ρύθμισης από την παραθορμόνη (PTH) και τη βιταμίνη D₃. Διακρίνεται σε υπασβεστιαμία με χαμηλή PTH και σε υπασβεστιαμία με υψηλή PTH. Επιπρόσθετα, τόσο η διαταραχή του μεταβολισμού του μαγνησίου, όσο και διάφορα φάρμακα δε θα πρέπει να παραβλέπονται ως αίτια υπασβεστιαμίας.

2. Ομοιοστασία ασβεστίου

Τα εξωκυτάρια ιόντα ασβεστίου ρυθμίζουν πολλαπλές βιολογικές διεργασίες, όπως την ενδοκυτάρια σηματοδότηση της έκκρισης ορμονών, τη μυϊκή συστολή και τον καταρράκτη της πήξης. Η διατήρηση εντός των φυσιολογικών ορίων της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό είναι απαραίτητη για την ιδανική λειτουργία των εξωκυττάρων και των ενδοκυττάρων διεργασιών, τις οποίες ρυθμίζει το ασβέστιο. Η σταθερή αυτή συγκέντρωση επιτυγχάνεται από την ομοιοστασία ιονισμένου ασβεστίου, PTH και βιταμίνης D₃.

Στο αίμα, το ασβέστιο μεταφέρεται δεσμευμένο κατά περίπου 45% με

τις πρωτεΐνες του πλάσματος (80% με τη λευκωματίνη) και κατά 15% σε μικρομοριακά ανιόντα (φωσφορικά, κιτρικά, διττανθρακικά, γαλακτικά), ενώ περίπου 40% κυκλοφορεί στην ελεύθερη ή ιονισμένη του μορφή⁽¹⁻⁴⁾. Παρά το ότι μεταβολικά δραστικό είναι το ιονισμένο ασβέστιο, αφού αυτό μετακινείται στα κύτταρα, τα περισσότερα εργαστήρια προσδιορίζουν τη συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου. Οι φυσιολογικές τιμές της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου στον ορό κυμαίνονται μεταξύ 8,5 και 10,5 mg/dl (2,12-2,62 mmol/l) και οι φυσιολογικές τιμές της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου μεταξύ 4,65 και 5,25 mg/dl (1,16-1,31 mmol/l).

Σε καταστάσεις *διακύμανσης της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών* (κυρίως της λευκωματίνης) η συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου αλλάζει, ενώ η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου, που ρυθμίζεται από ορμόνες, παραμένει σταθερή. Δηλαδή, σε καταστάσεις υπερογκαιμίας, σε χρόνια νοσήματα, σε καχεξία, σε νεφρωσικό σύνδρομο και σε κάθε κατάσταση υποπρωτεϊναιμίας, η ολική συγκέντρωση ασβεστίου δεν αντικατοπτρίζει τη μεταβολικά δραστική συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου. Για κάθε μείωση της συγκέντρωσης της λευκωματίνης κατά 1 g/dl, η συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου μειώνεται κατά 0,8 mg/dl^(5,6).

Ακόμη και στην ύπαρξη φυσιολογικής συγκέντρωσης λευκωματίνης, οι μεταβολές στο pH του αίματος επηρεάζουν τη σταθερά ισορροπίας του συμπλέγματος λευκωματίνη-ασβέστιο. Η αλκάλωση αυξάνει τη σύνδεση του συμπλέγματος, ενώ η οξέωση τη μειώνει. Επομένως, η διόρθωση του ολικού ασβεστίου ως προς τη λευκωματίνη δεν είναι απαραίτητα ακριβής σε καταστάσεις *διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας*⁽⁵⁾.

Σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας του ασβεστίου διαδραματίζει η *ορμονική ρύθμιση από την PTH και τη βιταμίνη D₃* διαμέσου της δράσης τους στα οστά, στους νεφρούς και στο γαστρεντερικό σωλήνα⁽⁷⁾.

Διαμέσου του υποδοχέα «αίσθησης ασβεστίου» (*calcium-sensing receptor-CaR*) στους παραθυρεοειδείς αδένες το ίδιο το ασβέστιο ρυθμίζει τα επίπεδά του, αναστέλλοντας την έκκριση της PTH, ενώ διαμέσου του ίδιου υποδοχέα στην αγκύλη του Henle ενεργοποιεί την έκκρισή του.

3. Ορισμός υπασβεστιαμίας

Η υπασβεστιαμία είναι μία σχετικά συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή, η οποία παρατηρείται σ' ένα μεγάλο φάσμα νοσημάτων, που περιλαμβάνει από ασυμπτωματικούς ασθενείς μέχρι σοβαρά πάσχοντες. Ως *υπασβεστιαμία ορίζεται* η μείωση της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου κάτω από 8,5 mg/dl (2,12 mmol/l)⁽⁶⁾.

Η κλινική εικόνα της υπασβεστιαμίας οφείλεται στη μείωση της συγκέντρωσης του μεταβολικά δραστικού ασβεστίου και άρα του ιονισμένου. Η μείωση αυτή προκαλείται, είτε από μειωμένη είσοδο του στην αιματική κυκλοφορία (δυσασπορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα, μειωμένη οστική επαναρρόφηση), είτε από απώλειά του απ' αυτή (εναπόθεσή του στους ιστούς, απώλεια από τους νεφρούς, αυξημένη δέσμευσή του στον ορό).

Αφού, πρώτα, αποκλειστεί η *ψευδοϋπασβεστιαμία*⁽⁹⁻¹³⁾, τότε η υπασβεστιαμία διαχωρίζεται σε οξεία ή χρόνια. Η *οξεία υπασβεστιαμία* οφείλεται σε υπερφωσφαταιμία, που επάγει την ιστική δέσμευση του ασβεστίου και σε αλκάλωση, που επάγει τη δέσμευση του ασβεστίου στη λευκωματίνη. Αντίθετα, η *χρόνια υπασβεστιαμία* προκαλείται μόνο επί ύπαρξης *διαταραχής του ομοιοστατικού μηχανισμού του ασβεστίου* διαμέσου της ορμονικής ρύθμισης από την PTH και τη βιταμίνη D₃. Χωρίς την ύπαρξη τέτοιας διαταραχής, ο ομοιοστατικός μηχανισμός μπορεί να διορθώσει ακόμη

και την από λεπτό σε λεπτό μεταβολή της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου. Επιπρόσθετα, τόσο η διαταραχή του μεταβολισμού του μαγνησίου, όσο και διάφορα φάρμακα δε θα πρέπει να παραβλέπονται ως αίτια υπασβεστιαμίας⁽⁸⁾.

4. Αιτιολογία υπασβεστιαμίας

4.1. Ψευδοϋπασβεστιαμία

Όπως προαναφέρθηκε, για να προχωρήσουμε στη διαφορική διάγνωση της υπασβεστιαμίας θα πρέπει πρώτα να αποκλειστεί η ύπαρξη *ψευδοϋπασβεστιαμίας*⁽⁹⁻¹³⁾. Στο εργαστήριο, ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του ασβεστίου γίνεται με χρωμομετρική μέθοδο. Το gadodiamide και το gadoversetamide, δύο από τα πιο διαδεδομένα εμπορικά διαθέσιμα σκιαγραφικά, που συνήθως χρησιμοποιούνται στη μαγνητική αγγειογραφία, παρεμβαίνουν στη μέθοδο αυτή, προκαλώντας εκσημασμένη μείωση της τιμής του μετρούμενου ασβεστίου. Η ουσία απεκκρίνεται στα ούρα και επομένως το φαινόμενο αυτό είναι γρήγορα αντιστρέψιμο. Άλλα γαδολινούχα σκιαγραφικά, όπως το gadoteridol και το gadoterate meglumine, δεν παρουσιάζουν το παραπάνω φαινόμενο^(14,15).

4.2. Υπασβεστιαμία με χαμηλή PTH (υποπαραθυρεοειδισμός)

4.2.1. Υποπαραθυρεοειδισμός οφειλόμενος σε γενετικά αίτια

Απλασία - Δυσπλασία των παραθυρεοειδών αδένων: Διάφορα γενετικά νοσήματα προκαλούν υποπαραθυρεοειδισμό εξαιτίας διαταραχών

της ανάπτυξης των αδένων. Κάποια απ' αυτά είναι ο *φυλοσύνδετος υπολειπόμενος υποπαραθυρεοειδισμός* (μεμονωμένη διαταραχή της ανάπτυξης των παραθυρεοειδών αδένων που εμφανίζεται σε αγόρια και συνοδεύεται από επιληπτικές κρίσεις), το *σύνδρομο HDR* (αυτοσωματική επικρατούσα μορφή υποπαραθυρεοειδισμού που συσχετίζεται με αισθητικονευρικού τύπου απώλεια ακοής και νεφρική δυσπλασία. Ενοχοποιούνται μεταλλάξεις του μεταγραφικού παράγοντα GATA, το *σύνδρομο Barakat* (υποπαραθυρεοειδισμός, αισθητικονευρικού τύπου απώλεια ακοής και κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο) και το *σύνδρομο DiGeorge* (υποπαραθυρεοειδισμός με χαρακτηριστικό προσωπείο, απλασία θύμου, καθυστέρηση στην ανάπτυξη και διαταραχές της καρδιάς)⁽¹⁶⁻²³⁾.

Διαταραχή στη σύνθεση της PTH: Διάφορα γενετικά νοσήματα προκαλούν υποπαραθυρεοειδισμό εξαιτίας διαταραχών της σύνθεσης της PTH. Κάποια απ' αυτά είναι η *αυτοσωματική επικρατούσα μετάλλαξη του γονιδίου της προ-προ PTH*, ο *αυτοσωματικός υπολειπόμενος υποπαραθυρεοειδισμός*, το *σύνδρομο Sanjad-Sakati* και το αυτοσωματικό υπολειπόμενο σύνδρομο *Kenney-Caffey τύπου 1*. Τα δύο τελευταία χαρακτηρίζονται από συγγενή υποπαραθυρεοειδισμό, νοητική υστέρηση, διαταραχές της ανάπτυξης και δυσμορφίες προσώπου⁽²⁴⁻³³⁾.

Μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τον CaR: Ο *αυτοσωματικός επικρατούν υποπαραθυρεοειδισμός (ADHH)* αποτελεί σπάνιο αίτιο υπασβεστιαμίας, που οφείλεται σε μετάλλαξη που ενεργοποιεί τον CaR. Η υπασβεστιαμία προκαλείται εξαιτίας μετακίνησης του ρυθμοστάτη του CaR σε τέτοιο σημείο, ώστε η PTH να μην εκκρίνεται στις συγκεντρώσεις του ασβεστίου που φυσιολογικά θα προκαλούσαν την έκκρισή της. Εξαιτίας της απουσίας της έκκρισης της PTH, η νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου είναι χαμηλή. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αναφερθεί ότι έχουν περιγραφεί και *σποραδικές de novo μεταλλάξεις του CaR*⁽³⁴⁻³⁹⁾.

4.2.2. Μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός

Το συχνότερο αίτιο υποπαραθυρεοειδισμού στους ενήλικες είναι επίκτητο και οφείλεται σε χειρουργικά αίτια. Ο *χειρουργικός υποπαραθυρεοειδισμός* παρατηρείται μετά από χειρουργική επέμβαση τραχήλου, θυρεοειδούς αδένου ή παραθυρεοειδών αδένων. Μπορεί να είναι *παροδικός* (20%), αν οφείλεται σε παροδική μείωση της αιμάτωσης των αδένων ή σε αφαίρεση κάποιων από αυτούς και τότε διαρκεί από ημέρες μέχρι και μήνες ή μπορεί να είναι *μόνιμος* (0,8-3%), συνήθως μετά από ολική θυρεοειδεκτομή εξαιτίας καταδύμενης βρογχοκήλης. Ο υποπαραθυρεοειδισμός μετά από παραθυρεοειδεκτομή μπορεί να είναι παρατεταμένος και σοβαρός και να οδηγήσει σε *σύνδρομο πεινασμένου οστού* (hungry bone syndrome)^(40,41).

4.2.3. Υποπαραθυρεοειδισμός προκαλούμενος από αυτοάνοσα αίτια

Επίκτητος υποπαραθυρεοειδισμός που δεν οφείλεται σε χειρουργικά αίτια συνήθως οφείλεται σε αυτοάνοσο νόσημα. Η αυτοάνοση καταστροφή των παραθυρεοειδών αδένων οδηγεί σε μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό⁽⁴⁰⁾, ενώ αντισώματα που ενεργοποιούν τον CaR έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης της PTH. Στην περίπτωση αυτή, τα αντισώματα δεν καταστρέφουν τους παραθυρεοειδείς αδένες και ο υποπαραθυρεοειδισμός είναι δυνατό να παρουσιάσει αυτόματη ύφεση. Αντισώματα που ενεργοποιούν τον CaR μπορεί να ανευρεθούν σε μεμονωμένο επίκτητο υποπαραθυρεοειδισμό, αλλά και σε ασθενείς με αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο^(40,42,43).

Συχνά, ο υποπαραθυρεοειδισμός αποτελεί μέρος του *αυτοάνοσου πολυαδενικού συνδρόμου τύπου 1* (APS1 ή APECED), το οποίο είναι οικογε-

νές και χαρακτηρίζεται από υποπαραθυρεοειδισμό, πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια και βλεννογόνοδερματική καντιντίαση. Η καταστροφή είναι ανοσολογικού τύπου και ενοχοποιούνται μεταλλάξεις του γονιδίου AIRE (autoimmune regulator gene)^(40,42,43).

4.2.4. Υποπαραθυρεοειδισμός εξαιτίας ακτινοβολίας ή διήθησης των οργάνων

Λιγότερο συχνά αίτια υποπαραθυρεοειδισμού και υπασβεστιαμίας, εξαιτίας καταστροφής των παραθυρεοειδών αδένων, αποτελούν η ακτινοβολία στην τραχηλική χώρα και η διήθηση των αδένων από σίδηρο στην *αιμοχρωμάτωση*⁽⁴⁴⁾, από χαλκό στη νόσο του *Wilson*⁽⁴⁵⁾ από *κοκκιωματώδη νόσο* ή από *καρκίνο*⁽⁴⁶⁾.

4.2.5. Φάρμακα που προκαλούν υπασβεστιαμία με χαμηλή PTH

Τα φάρμακα συχνά αποτελούν αίτιο ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Συνήθως, η προκαλούμενη από φάρμακα υπασβεστιαμία είναι ήπια και ασυμπτωματική. Παρ' όλα αυτά, η μη έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή της μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.

Υπασβεστιαμία με χαμηλή PTH μπορεί να παρατηρηθεί σε *υπερφόρτωση με σίδηρο* εξαιτίας διήθησης των αδένων, αν και έχει αναφερθεί και μετά από χρήση του νεότερου σιδηροδεσμευτικού *deferasorox*, πιθανά στα πλαίσια αυξημένης οστικής πρόσληψης ασβεστίου⁽⁶⁾.

Τόσο η υπομαγνησισαμία, όσο και η υπερμαγνησισαμία μπορούν να προκαλέσουν υπασβεστιαμία. Η υπομαγνησισαμία, που οφείλεται κυρίως σε λήψη *cis-platin*, *αμινογλυκοσιδών* και *αμφοτερικίνης-B*, προκαλεί υπασβεστιαμία εξαιτίας μειωμένης έκκρισης PTH, αλλά και εξαιτίας αντίστα-

σης των περιφερικών ιστών στη δράση της. Επιπρόσθετα, η μακροπρόθεσμη λήψη, από ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, *καθαρτικών ή αντιόξινων σκευασμάτων που περιέχουν μαγνήσιο* προκαλεί υπερμαγνησισαμία, η οποία με τη σειρά της καταστέλλει την έκκριση της PTH, μειώνει τις δράσεις της στους περιφερικούς ιστούς καθώς και την επαναρρόφηση ασβεστίου από την αγκύλη του Henle, αφού το μαγνήσιο ανταγωνίζεται το ασβέστιο στη θέση αυτή του σωληναρίου⁽⁸⁾.

Η *υπερκατανάλωση αλκοόλ* προκαλεί υπασβεστιαμία εξαιτίας τόσο της καταστολής της έκκρισης της PTH, όσο και της αναπνευστικής αλκάλωσης και της υπομαγνησισαμίας που προκαλεί⁽⁸⁾.

Η λήψη του *ασβεστιομιμητικού φαρμάκου σινακαλσέτη*, για τη ρύθμιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, οδηγεί σε υπασβεστιαμία εξαιτίας οξείας καταστολής της έκκρισης της PTH. Παρ' όλα αυτά, κλινικά σημαντική υπασβεστιαμία παρατηρείται μόνο στο 5% των ασθενών που λαμβάνουν το συγκεκριμένο σκεύασμα⁽⁴⁷⁾.

4.3. Υπασβεστιαμία με αυξημένη PTH

Σ' αυτή την κατηγορία υπασβεστιαμίας η PTH αυξάνεται στην προσπάθειά της να επαναρροφήσει ασβέστιο από τους νεφρούς και τα οστά, αλλά και να αυξήσει την παραγωγή $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Χρόνια υπασβεστιαμία παρατηρείται σε αδυναμία του ομοιοστατικού μηχανισμού να επαναφέρει το ασβέστιο στη φυσιολογική του τιμή.

4.3.1. Αντίσταση στη δράση της PTH

Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός αποτελεί ένα σύνολο ετερογενών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από αντίσταση των περιφερικών ιστών

(νεφρών και οστών) στη δράση της PTH. Εκδηλώνεται με υπασβεστιαμία σε συνδυασμό με υπερφωσφαταιμία και υψηλές τιμές PTH. Ο *ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1* προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου GNAS1, το οποίο κωδικοποιεί την α-υπομονάδα της G-πρωτεΐνης που συνδέεται στον υποδοχέα της PTH. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό οδηγούν σε αδυναμία ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης όταν η PTH συνδεθεί στον υποδοχέα της. Η ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης είναι απαραίτητη για την κυτταρική σηματοδότηση της οδού όπου συμμετέχει η PTH. Η κλινική εικόνα του νοσήματος εξαρτάται από το εάν η μετάλλαξη είναι μητρικής ή πατρικής προέλευσης. Η μοριακή διαταραχή στον *ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 2*, ο οποίος παρουσιάζει ηπιότερη συμπτωματολογία, δεν έχει ακόμη ανευρεθεί⁽⁴⁸⁻⁵²⁾.

4.3.2. Έλλειψη βιταμίνης D₃ ή αντίσταση στη δράση της

Η μειωμένη παραγωγή ή η μειωμένη δράση της βιταμίνης D₃ αποτελούν συχνότερα αίτια υπασβεστιαμίας απ' ό,τι οι διαταραχές της δράσης της PTH. Η βιταμίνη D₃ παρουσιάζει πολλές επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου, του φωσφόρου και των οστών. Η πιο σημαντική βιολογική της δράση είναι η απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου από το έντερο, επάγοντας έτσι την μετάλλωση των οστών. Σε υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D₃ και σε περιπτώσεις έλλειψης ασβεστίου και φωσφόρου, η βιταμίνη D₃ ενεργοποιεί την οστική επαναρρόφηση, παρέχοντας έτσι τα ιόντα αυτά στους ιστούς. Η μειωμένη παραγωγή ή η μειωμένη δράση της βιταμίνης D₃ προκαλεί υπασβεστιαμία και υποφωσφαταιμία. Η υπασβεστιαμία, όμως, μπορεί να μην είναι εμφανής, αφού προκαλεί ενεργοποίηση της έκκρισης της PTH. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός διορθώνει μερικώς

την υπασβεσταιμία, επάγει όμως τη νεφρική απέκκριση φωσφόρου και την ανάπτυξη υποφωσφαταιμίας και οστεομαλακίας.

Έλλειψη βιταμίνης D_3 παρατηρείται σε μειωμένη πρόσληψη ή απορρόφηση, σε μειωμένη έκθεση στον ήλιο, σε αυξημένο ηπατικό καταβολισμό ή σε μειωμένη σύνθεση (μειωμένη 25-υδροξυλίωση στο ήπαρ και μειωμένη 1-υδροξυλίωση στους νεφρούς).

Η έλλειψη βιταμίνης D_3 ως αποτέλεσμα μειωμένης πρόσληψης δεν πρέπει να παραβλέπεται στους ηλικιωμένους και στα παιδιά, σε υγιείς ενήλικες τους χειμερινούς μήνες και σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Στις περιπτώσεις αυτές, η μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης D_3 με την τροφή και η ταυτόχρονη μείωση της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία οδηγεί σε υπασβεσταιμία και αύξηση της PTH⁽⁵³⁻⁵⁷⁾.

Σε γαστρεντερικά νοσήματα (*νοσήματα δυσαπορρόφησης, νοσήματα λεπτού εντέρου, χοληφόρων και παγκρέατος, γαστρεκτομή*) παρατηρείται μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης D_3 και μείωση της 25(OH) D_3 εξαιτίας διαταραχών της εντεροηπατικής κυκλοφορίας⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

Εκτεταμένα εγκαύματα και δερματικά νοσήματα προκαλούν έλλειψη βιταμίνης D_3 εξαιτίας μειωμένης δερματικής παραγωγής⁽⁶¹⁾.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) παρουσιάζουν εκτός από την έλλειψη 1,25(OH) $_2D_3$ (καλσιτριόλης) και έλλειψη 25(OH) D_3 . Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται, τόσο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, όσο και σε ασθενείς πρωιμότερων σταδίων ΧΝΝ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

Ασθενείς με ηπατική νόσο και νοσήματα χοληφόρων παρουσιάζουν διαταραχή της 25-υδροξυλίωσης της βιταμίνης D_3 . Η φαινοϋστίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η καρβαμαζεπίνη, η ισονιαζίδη και η ριφαμπικίνη επάγουν τη δραστικότητα του κυτοχρώματος P-450, με αποτέλεσμα το μεταβολισμό

της καλσιδιόλης σε αδρανείς μεταβολίτες της βιταμίνης D₃⁽⁶⁵⁾.

Ασθενείς με *νεφρωσικό σύνδρομο* παρουσιάζουν απώλειες της πρωτεΐνης που δεσμεύει τη βιταμίνη D₃, με αποτέλεσμα την έλλειψη βιταμίνης D₃ και την εμφάνιση υπασβεστιαμίας και υποφωσφαταιμίας⁽⁶⁶⁾.

Το τελικό βήμα στην ενεργοποίηση της βιταμίνης D₃ είναι η 1-υδροξυλίωση της καλσιδιόλης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο για την παραγωγή της καλσιτριόλης. Η αντίδραση αυτή ενεργοποιείται από την PTH, την καλσιτονίνη και την υποφωσφαταιμία, ενώ αναστέλλεται από το ασβέστιο, την καλσιτριόλη και την υπερφωσφαταιμία. Η 25(OH)D₃ διηθείται δεσμευμένη στην πρωτεΐνη της στο σωληνάριο και διαμέσου της megalin μεταφέρεται στο εγγύς επιθηλιακό κύτταρο. *Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια* παρουσιάζουν μειωμένη παραγωγή καλσιτριόλης εξαιτίας μειωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης, λόγω έλλειψης του ενζύμου 1α-υδροξυλάση και εξαιτίας καταστολής του από την υπερφωσφαταιμία. Ως αποτέλεσμα παρατηρείται υπασβεστιαμία, υπερπαραθυρεοειδισμός και οστική νόσος.

Αντίσταση στη δράση της βιταμίνης D₃ προκαλούν μεταλλάξεις που καταστέλλουν το γονίδιο της 1α-υδροξυλάσης (*βιταμίνη D₃-ανθεκτική ραχίτιδα τύπου 1*) αλλά και η *αυτοσωματική υπολειπόμενη βιταμίνη D₃-ανθεκτική ραχίτιδα τύπου 2*, που προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D₃^(67,68).

4.3.3. Απώλεια ασβεστίου από την κυκλοφορία

Όπως προαναφέρθηκε, μείωση της συγκέντρωσης του μεταβολικά δραστικού ασβεστίου και άρα του ιονισμένου μπορεί να προκληθεί από απώλειά του από την κυκλοφορία, είτε εξαιτίας ιστικής εναπόθεσής του, είτε λόγω δέσμευσής του στον αγγειακό χώρο.

Υπερφωσφαταιμία: Εκσημασμένη χορήγηση φωσφόρου ή ενδογενής απελευθέρωσή του σε εκτεταμένη ιστική βλάβη προκαλεί αδυναμία νεφρικής απέκκρισής του. Η προκύπτουσα υπερφωσφαταιμία οδηγεί σε συμπτωματική υπασβεστιαμία εξαιτίας της ιστικής εναπόθεσης φωσφορικού ασβεστίου που δημιουργείται. Οξεία υπασβεστιαμία παρατηρείται σε *σύνδρομο λύσης όγκου*, σε *ραβδομύλυση* και σε υπερβολική λήψη *φωσφορούχων καθαρκτικών*^(69,70).

Οστεοβλαστικές μεταστάσεις: Ασθενείς με οστεοβλαστικές μεταστάσεις, κυρίως σε καρκίνο του μαστού και του προστάτη, παρουσιάζουν υπασβεστιαμία εξαιτίας εναπόθεσης ασβεστίου στο νεοδημιουργηθέν οστόν⁽⁷¹⁾.

Οξεία παγκρεατίτιδα: Στην οξεία παγκρεατίτιδα ο μηχανισμός υπασβεστιαμίας δεν έχει αποδειχτεί, αλλά συσχετίζεται με την εναπόθεση του σαπωνοποιημένου ασβεστίου στην κοιλιακή χώρα⁽⁷²⁾.

Ασθενείς σηπτικοί και βαριά πάσχοντες: Ασθενείς σηπτικοί και βαριά πάσχοντες παρουσιάζουν υπασβεστιαμία σε ποσοστό 80-90% και το αίτιο είναι ο συνδυασμός της παθολογικής έκκρισης της PTH, της μειωμένης παραγωγής καλσιτριόλης και της αντίστασης της δράσης της PTH στα όργανα-στόχου. Υποκείμενος μηχανισμός φαίνεται να είναι οι φλεγμονώδεις δράσεις των κυτταροκινών στους παραθυρεοειδείς αδένες, στους νεφρούς και στα οστά⁽⁷³⁾.

Μεταγγίσεις παραγόντων αίματος: Το κιτρικό, που χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό των παραγόντων αίματος, δεσμεύει το ασβέστιο. Η συμπτωματική υπασβεστιαμία κατά τη μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών ή πλάσματος είναι σπάνια, επειδή τα κιτρικά μεταβολίζονται στο ήπαρ και τους νεφρούς. Παρ' όλα αυτά, κλινικά σημαντική υπασβεστιαμία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με *ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια* όταν μεγάλες

ποσότητες κιτρικών χορηγηθούν με γρήγορο ρυθμό (λ.χ. κατά την πλασμαφαίρεση ή τη μαζική μετάγγιση ερυθρών)^(74,75).

Οξεία αναπνευστική αλκάλωση: Η αλκάλωση αυξάνει τη δέσμευση του ασβεστίου με τη λευκωματίνη κι αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου και την ανάπτυξη οξείας υπασβεστιαμίας.

4.3.4. Φάρμακα που προκαλούν υπασβεστιαμία με αύξηση της PTH

Τα φάρμακα, όπως προαναφέρθηκε, συχνά αποτελούν αίτιο ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Συνήθως, η προκαλούμενη από φάρμακα υπασβεστιαμία είναι ήπια και ασυμπτωματική. Παρ' όλα αυτά, η μη έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή της μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.

Υπασβεστιαμία με υψηλή PTH μπορεί να παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση ουσιών που δεσμεύουν το ασβέστιο, μειώνοντας έτσι τη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου, αλλά όχι και του ολικού. Τέτοιες ουσίες είναι το *κιτρικό*, η *φοσκαρνέτη* και το *αιθυλενδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA)*. Η *φοσκαρνέτη* χορηγείται στη θεραπεία ερπητικής λοίμωξης και λοίμωξης από κυταρομεγαλοϊό (CMV) σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Δημιουργεί σύμπλεγμα με το ιονισμένο ασβέστιο και προκαλεί κλινική υπασβεστιαμία. Η *δηλητηρίαση με φθόριο* προκαλεί υπασβεστιαμία επειδή το φθόριο δεσμεύει το ασβέστιο και σχηματίζει φθοριοαπατίτη^(8,76,77).

Τα *διφωσφονικά* χορηγούνται για τη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας, των οστικών μεταστάσεων, της νόσου Paget και της οστεοπόρωσης. Δρουν μειώνοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα και συνεπώς ελαττώνουν τη μετακίνηση ασβεστίου από τα οστά. Υπασβεστιαμία συμβαίνει πιο

συχνά με τη χορήγηση μεγάλων δόσεων του ισχυρού ζολεδρονικού οξέος σε ασθενείς με υποκείμενη έλλειψη βιταμίνης D₃, υποπαραθυρεοειδισμό, υπομαγνησισαιμία και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας⁽⁷⁸⁾.

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η *φαινυτοΐνη*, η *φαινοβαρβιτάλη*, η *καρβαμαζεπίνη*, η *ισονιαζίδη* και η *ριφαμπικίνη* επάγουν τη δραστικότητα του κυτοχρώματος P-450, με αποτέλεσμα το μεταβολισμό της καλσιδιόλης σε αδρανείς μεταβολίτες της βιταμίνης D₃⁽⁶⁵⁾. Επομένως, επάγουν υπασβεστιαμία εξαιτίας μείωσης της απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο.

Τα *διουρητικά της αγκύλης* προκαλούν υπασβεστιαμία διαμέσου αύξησης της νεφρικής απέκκρισης του ασβεστίου. Η επαναρρόφηση του ασβεστίου στην αγκύλη του Henle είναι κυρίως παθητική, εξαιτίας της διαφοράς συγκέντρωσης που δημιουργείται από τη μετακίνηση του NaCl. Η μείωση της επαναρρόφησης NaCl οδηγεί σε παράλληλη μείωση της επαναρρόφησης του ασβεστίου. Επιπρόσθετα, η μείωση του εξωκυττάριου όγκου, αλλά και η αλκάλωση που προκαλούν τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών και τη δέσμευση του ασβεστίου στη λευκοματίνη, ενώ και η υπομαγνησισαιμία που δημιουργούν συμβάλλει και αυτή στην υπασβεστιαμία⁽⁶⁾.

Τα *οιστρογόνα* αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα και προκαλούν υπασβεστιαμία κυρίως σε υποκείμενη έλλειψη βιταμίνης D₃, ενώ τα *γλυκοκορτικοειδή* μπορούν να προκαλέσουν υπασβεστιαμία σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D₃ και υποπαραθυρεοειδισμό, αφού αναστέλλουν την εντερική απορρόφηση ασβεστίου, επιτείνουν τη νεφρική απέκκριση ασβεστίου και μειώνουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα⁽⁶⁾. Επιπρόσθετα, *οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και οι ανταγωνιστές H₂-υποδοχέων* προκαλούν μείωση της οξύτητας του στομάχου και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου⁽⁶⁾.

4.4. Υπασβεστιαίμια οφειλόμενη σε διαταραχές του μαγνησίου

Το μαγνήσιο είναι απαραίτητο για την απελευθέρωση της PTH, αλλά και για τη δράση της στους περιφερικούς ιστούς. Άρα, η υπομαγνησισαιμία μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαίμια εξαιτίας μειωμένης έκκρισης PTH και λόγω αντίστασης στη δράση της, που με τη σειρά τους προκαλούν μείωση της καλσιπριόλης.

Η πρωτοπαθής υπομαγνησισαιμία ή υπομαγνησισαιμία με δευτεροπαθή υπασβεστιαίμια είναι μία αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος, η οποία επηρεάζει το γονίδιο του TRPM6 που κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη με λειτουργία πρωτεϊνικής κινάσης, αλλά και διαύλου ασβεστίου-μαγνησίου⁽⁷⁹⁾.

Συνηθέστερα αίτια δευτεροπαθούς υπομαγνησισαιμίας είναι ο *αλκοολισμός* εξαιτίας μειωμένης πρόσληψης μαγνησίου, *οι γαστρεντερικές απώλειες μαγνησίου* (διαρροϊκά σύνδρομα, στεατόρροια, σύνδρομα δυσαπορρόφησης), αλλά και *οι νεφρικές απώλειες μαγνησίου* (διουρητικά, αμινογλυκοσίδες, διαταραχές της σωληναριακής λειτουργίας) και η λήψη cis-platin.

Η υπερμαγνησισαιμία καταστέλλει την έκκριση της PTH, μειώνει τις δράσεις της στους περιφερικούς ιστούς, ενώ μειώνει και την επαναρρόφηση ασβεστίου από την αγκύλη του Henle, αφού το μαγνήσιο ανταγωνίζεται το ασβέστιο στη θέση αυτή του σωληναρίου⁽⁸⁾. Για να προκληθεί υπασβεστιαίμια η τιμή του μαγνησίου πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mEq/L (6 mg/dL ή 2,5 mmol/L), τιμή που παρατηρείται μόνο μετά από *εξωγενή χορήγηση μαγνησίου σε γυναίκες με εκλαμψία και σε θεραπεία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας από ανεύρυσμα*^(80,81).

5. Βιβλιογραφία

1. Desai TK, Carslon RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med* 1988; 84: 209-214.
2. Reber PM, Heath HIII. Hypocalcemic emergencies. *Med Clin N Am* 1995; 79: 93-106.
3. Editorial. Serum calcium. *Lancet* 1979; 1: 858-859.
4. Boden SD, Kaplan FS. Calcium homeostasis. *Orthop Clin North Am* 1990; 21: 31-42.
5. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, et al. Accuracy of methods to estimate ionized and 'corrected' serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 133-141.
6. Byrnes MC, Huynh K, Helmer SD, et al. A comparison of corrected serum calcium levels to ionized calcium levels among critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2005; 189: 310-314.
7. Wasserman RH, Fullmer CS. Vitamin D and intestinal calcium transport: Facts, speculations and hypotheses. *J Nutr* 1995; 125: S1971-S1979.
8. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 635-642.
9. Mark, PB, Mazonakis, E, Shapiro, D, et al. Pseudohypocalcaemia in an elderly patient with advanced renal failure and renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20; 1499-1500.
10. Gandhi MJ, Narra VR, Brown JJ, et al. Clinical and economic impact of falsely decreased calcium values caused by gadoversetamide in-

terference. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: W213-W217.

11. Prince MR, Choyke PL, Knopp MV. More on pseudohypocalcemia and gadolinium-enhanced MRI. *N Engl J Med* 2004; 350: 87-88.

12. Doorenbos CJ, Ozyilmaz A, van Wijnen M. Severe pseudohypocalcemia after gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 2003; 349: 817-818.

13. Prince MR, Erel HE, Lent RW, et al. Gadodiamide administration causes spurious hypocalcemia. *Radiology* 2003; 227: 639-646.

14. Williams SF, Meek SE, Moraghan TJ. Spurious hypocalcemia after gadodiamide administration. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1655-1657.

15. Moore CD, Newman RC, Caridi JG. Spurious hypocalcemia after gadodiamide-enhanced magnetic resonance imaging: a case report and review of the literature. *Rev Urol* 2006; 8: 165-168.

16. Thakker RV, Davies KE, Whyte MP, et al. Mapping the gene causing X-linked recessive idiopathic hypoparathyroidism to Xq26-Xq27 by linkage studies. *J Clin Invest* 1990; 86: 40-45.

17. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 2005; 115: 2822-2831.

18. Bilous RW, Murty G, Parkinson DB, et al. Brief report: autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1069-1074.

19. Hasegawa T, Hasegawa Y, Aso T, et al. HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) associated with del(10)(p13). *Am J Med Genet* 1997; 73: 416-418.

20. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000; 406: 419-422.

21. Muroya K, Hasegawa T, Ito Y, et al. GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. *J Med Genet* 2001; 38:374-380.
22. Yumita S, Furukawa Y, Sohn HE, et al. Familial idiopathic hypoparathyroidism and progressive sensorineural deafness. *Tohoku J Exp Med* 1986; 148: 135-141.
23. Barakat AY, D'Albora JB, Martin MM, Jose PA. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *J Pediatr* 1977; 91: 61-64.
24. Arnold A, Horst SA, Gardella TJ, et al. Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1990; 86: 1084-1087.
25. Parkinson DB, Thakker RV. A donor splice site mutation in the parathyroid hormone gene is associated with autosomal recessive hypoparathyroidism. *Nat Genet* 1992; 1: 149-152.
26. Shaw NJ, Haigh D, Lealman GT, et al. Autosomal recessive hypoparathyroidism with renal insufficiency and developmental delay. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1191-1194.
27. Sunthornthepvarakul T, Churesigaew S, Ngowngarmratana S. A novel mutation of the signal peptide of the preproparathyroid hormone gene associated with autosomal recessive familial isolated hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3792-3796.
28. Günther T, Chen ZF, Kim J, et al. Genetic ablation of parathyroid glands reveals another source of parathyroid hormone. *Nature* 2000; 406: 199-203.
29. Sanjad SA, Sakati NA, Abu-Osba YK, et al. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features. *Arch Dis Child* 1991; 66: 193-196.
30. Tahseen K, Khan S, Uma R, et al. Kenny-Caffey syndrome in six

Bedouin sibships: autosomal recessive inheritance is confirmed. *Am J Med Genet* 1997; 69: 126-132.

31. Bergada I, Schiffrin A, Abu Srair H, et al. Kenny syndrome: description of additional abnormalities and molecular studies. *Hum Genet* 1988; 80: 39-42.

32. Kelly TE, Blanton S, Saif R, et al. Confirmation of the assignment of the Sanjad-Sakati (congenital hypoparathyroidism) syndrome (OMIM 241410) locus to chromosome 1q42-43. *J Med Genet* 2000; 37: 63-64.

33. Parvari R, Hershkovitz E, Grossman N, et al. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. *Nat Genet* 2002; 32: 448-452.

34. Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 122-133.

35. Marx SJ, Lasker RD, Brown EM, et al. Secretory dysfunction in parathyroid cells from a neonate with severe primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 445-449.

36. Watanabe T, Bai M, Lane CR, et al. Familial hypoparathyroidism: identification of a novel gain of function mutation in transmembrane domain 5 of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2497-2502.

37. Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5313-5323.

38. Baron J, Winer KK, Yanovski JA, et al. Mutations in the Ca²⁺-sensing receptor gene cause autosomal dominant and sporadic hypoparathyroidism. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 601-606.

39. De Luca F, Ray K, Mancilla EE, et al. Sporadic hypoparathyroid-

ism caused by de Novo gain-of-function mutations of the Ca(2+)-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2710-2715.

40. Goltzman D, Cole DE. Hypoparathyroidism. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism*, American Society of Bone and Mineral Research 2006; 6: p.p. 216.

41. Fitzpatrick LA, Arnold A. Hypoparathyroidism. In: *Endocrinology*, 3rd edition. DeGroot LJ, (Ed), Saunders, Philadelphia 1995; p.p. 1123.

42. Blizzard RM, Chee D, Davis W. The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Exp Immunol* 1966; 1: 119-128.

43. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 355.

44. Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 138-145.

45. Carpenter TO, Carnes DL, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 873-877.

46. Goddard CJ, Mbewu A, Evanson JM. Symptomatic hypocalcaemia associated with metastatic invasion on parathyroid glands. *Br J Hosp Med* 1990; 43: 72.

47. Dong BJ. Cinalcalcet: an oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther* 2005; 27: 1725-1751.

48. Spiegel AM, Weinstein LS, Shenker A. Abnormalities in G protein-coupled signal transduction pathways in human disease. *J Clin Invest* 1993; 92:1119-1125.

49. Shapira H, Muallem M, Shapiro MS, et al. Pseudohypoparathy-

roidism type Ia: two new heterozygous frameshift mutations in exons 5 and 10 of the Gs alpha gene. *Hum Genet* 1996; 97: 73-75.

50. Ahmed SF, Dixon PH, Bonthron DT, et al. GNAS1 mutational analysis in pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 525-531.

51. Rodriguez HJ, Villarreal H Jr, Klahr S, Slatopolsky E. Pseudohypoparathyroidism type II: restoration of normal renal responsiveness to parathyroid hormone by calcium administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 693-701.

52. Drezner M, Neelon FA, Lebovitz HE. Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N Engl J Med* 1973; 289: 1056-1060.

53. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2130-2135.

54. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Kärkkäinen MU, et al. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2066-2073.

55. Tsai, KS, Wahner HW, Offord KP, et al. Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 241-243.

56. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373-378.

57. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536-1538.

58. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in

patients with liver disease. *Gut* 1986; 27: 1073-1090.

59. Dibble JB, Sheridan P, Losowsky MS. A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. *Q J Med* 1984; 53: 119-134.

60. Kumar R. Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D. *Ann Intern Med* 1983; 98:662-663.

61. Klein GL, Chen TC, Holick MF, et al. Synthesis of vitamin D in skin after burns. *Lancet* 2004; 363: 291-292.

62. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026-1033.

63. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2006; 66: 247-255.

64. Elder GJ, Mackun K. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and diabetes predict reduced BMD in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1778-1784.

65. Välimäki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, et al. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res* 1994; 9:631-637.

66. Goldstein DA, Haldimann B, Sherman D, et al. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 116-121.

67. Kato S. Genetic mutation in the human 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene causes vitamin D-dependent rickets type I. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 156: 7-12.

68. Li YC, Pirro AE, Amling M, et al. Targeted ablation of the vitamin

D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9831-9835.

69. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993; 13: 273-280.

70. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993; 94:133-139.

71. Murray RM, Grill V, Crinis N, et al. Hypocalcemic and normocalcemic hyperparathyroidism in patients with advanced prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4133-4138.

72. Dettelbach MA, Deftos LJ, Stewart AF. Intraperitoneal free fatty acids induce severe hypocalcemia in rats: a model for the hypocalcemia of pancreatitis. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 1249-1255.

73. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:689-698.

74. Rutledge R, Sheldon GF, Collins ML. Massive transfusion. *Crit Care Clin* 1986; 2: 791-805.

75. Bolan CD, Cecco SA, Wesley RA, et al. Controlled study of citrate effects and response to i.v. calcium administration during allogeneic peripheral blood progenitor cell donation. *Transfusion* 2002; 42: 935-946.

76. Jacobson MA, Gambertoglio JG, Aweeka FT, et al. Foscarnet-induced hypocalcemia and effects of foscarnet on calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1130-1135.

77. Gessner BD, Beller M, Middaugh JP, Whitford GM. Acute fluoride poisoning from a public water system. *N Engl J Med* 1994; 330:95-99.

78. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate:

results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multi-national Cooperative Group. J Clin Oncol 1996; 14: 2552-2559

79. Walder RY, Landau D, Meyer P, et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. Nat Genet 2002; 31: 171-174.

80. Cholest IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. N Engl J Med 1984; 310: 1221-1225.

81. van den Bergh WM, van de Water JM, Hoff RG, et al. Calcium homeostasis during magnesium treatment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2008; 8: 413-417.

Ερωτήσεις

1. Υπασβεσταιμία ορίζεται ως:

α) η μείωση της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου κάτω από 8,5 mg/dl (2,12 mmol/l);

β) η μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου κάτω από 4,65 mg/dl (1,16 mmol/l);

γ) η μείωση της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου κάτω από 8,5 mg/dl (2,12 mmol/l) και η συνύπαρξη υποαλβουμιναιμίας;

2. Συχνότερα αίτια υποπαραθυρεοειδισμού είναι:

α) Τα γενετικά;

β) Τα αυτοάνοσα;

γ) Τα χειρουργικά;

δ) Η διήθηση των παραθυρεοειδών αδένων;

3. Ψευδοϋπασβεσταιμία παρατηρείται μετά από χορήγηση:

- α) Σκιαγραφικών για αξονική τομογραφία;
- β) Κάποιων γαδολινούχων σκιαγραφικών;
- γ) Όλων των γαδολινούχων σκιαγραφικών;

4. Έλλειψη βιταμίνης D₃ παρατηρείται σε:

- α) Μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης D₃;
- β) Γαστρεντερικά νοσήματα και σύνδρομα δυσαπορρόφησης;
- γ) Ηπατικά νοσήματα;
- δ) Νεφρική ανεπάρκεια;
- ε) Στα α+β+δ;
- στ) Σε όλα τα παραπάνω;

5. Αίτια οξείας υπασβεσταιμίας είναι:

- α) Ο πρωτοπαθής υποπαραθυρεοειδισμός;
- β) Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός;
- γ) Η οξεία υπερφωσφαταιμία;
- δ) Η οξεία αναπνευστική αλκάλωση;
- ε) Το α+β;
- στ) Το γ+δ;

Απαντήσεις

- 1. α
- 2. γ
- 3. β
- 4. στ
- 5. στ

Διάγνωση, διαφορική διάγνωση, κλινική εικόνα και θεραπεία της υπασβεσταιμίας

Παντελεήμων Α. Σαραφίδης

Ειδικός Νεφρολόγος, Department of Renal Medicine,
King's College Hospital, London, UK

Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός

Ιατρός, Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης,
Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Κύρια σημεία

- Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να αξιολογούνται πάντοτε με βάση τα επίπεδα της αλβουμίνης ορού
- Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των συνηθών αιτίων υπασβεσταιμίας, μπορεί συχνά να επιτευχθεί με ευκολία με βάση το ιστορικό, την κλινική εξέταση του ασθενούς και ορισμένες απλές εργαστηριακές εξετάσεις
- Η αξιολόγηση της παραθορμόνης ορού, του φωσφόρου ορού και της νεφρικής λειτουργίας κατευθύνουν τη διαγνωστική προσέγγιση της υπασβεσταιμίας
- Η κλινική εικόνα των ασθενών με υπασβεσταιμία εξαρτάται τόσο από την ταχύτητα, όσο και από το βαθμό μείωσης των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό
- Η κλινική σφραγίδα της οξείας υπασβεσταιμίας είναι η τετανία, που αποτελεί μία κατάσταση ακούσιων και συνηθώς επώδυνων τονικών μυϊκών συσπάσεων
- Η οξεία υπασβεσταιμία είναι μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση και γι' αυτό το λόγο ασθενείς με συμπτώματα ή διορθωμένο ασβέστιο ορού < 7 mg/dl πρέπει να μεταφέρονται στο νοσοκομείο για άμεση θεραπεία
- Θεραπεία εκλογής για την οξεία συμπτωματική υπασβεσταιμία είναι η ενδοφλέβια χορήγηση 1-2 φυσίων των 10 ml γλυκονικού ασβεστίου 10% σε διάστημα 10 λεπτών, ακολουθούμενη από βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβε-

στίου για 4-24 ώρες, ανάλογα με το έλλειμμα ασβεστίου

- Η θεραπεία της χρόνιας ασυμπτωματικής υπασβεστιαμίας στηρίζεται στη χορήγηση ασβεστίου από το στόμα και παραγώγων της βιταμίνης D_3 ανάλογα με την υποκείμενη διαταραχή

- Ασθενείς με υπασβεστιαμία που οφείλεται σε υπομαγνησισαμία χρειάζονται και αποκατάσταση του ελλείμματος Mg^{2+}

1. Εισαγωγή

Η υπασβεστιαμία είναι μία βιοχημική διαταραχή με ετερόκλητη αιτιολογία και κλινική εικόνα που ποικίλλει από μία ασυμπτωματική κατάσταση, έως τον αιφνίδιο θάνατο, ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα της υποκείμενης αιτιολογικής διαταραχής και την ταχύτητα εγκατάστασης της⁽¹⁻⁴⁾. Η αναφερόμενη συχνότητα της υπασβεστιαμίας στη διεθνή βιβλιογραφία ποικίλλει ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό, φαίνεται όμως ότι είναι αρκετά υψηλή, καθώς έχει αναφερθεί επιπολασμός έως το 18% του συνόλου των νοσοκομειακών ασθενών και το 85% των ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδες αυξημένης φροντίδας⁽⁴⁻⁶⁾. Ιδιαίτερη σημασία για την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα που συνοδεύουν την υπασβεστιαμία έχουν οι παραλείψεις και τα σφάλματα που εμφανίζονται συχνά στην κλινική πράξη κατά τη διάγνωση, αλλά και κατά τη θεραπεία αυτής της οντότητας.

Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό λαμβάνουν φυσιολογικά ένα στενό εύρος τιμών στα πλαίσια ενός λεπτού ρυθμιστικού κυκλώματος, οι λεπτομέρειες του οποίου περιγράφονται σε άλλο σημείο αυτού του τόμου. Κεντρικής σημασίας στη διάγνωση και αντιμετώπιση της υπερ- και υπασβεστιαμίας, όπως αναλύεται στη συνέχεια, είναι το γεγονός ότι η λεπτή αυτή ρύθμιση αφορά στο ιονισμένο ασβέστιο και όχι στο ολικό ασβέστιο ορού, στις τιμές του οποίου αναφερόμαστε στην κλινική πράξη^(3,4). Συνοπτικά,

το κύκλωμα αυτό περιλαμβάνει τις συντονισμένες δράσεις της παραθορμόνης, της ενεργού βιταμίνης D₃ και της καλσιτονίνης στους νεφρούς, τα οστά και το γαστρεντερικό σωλήνα. Μεταξύ άλλων, η παραθορμόνη (PTH) προάγει την επαναρρόφηση του ασβεστίου στα νεφρικά σωληνάκια, την απελευθέρωση του ασβεστίου από τα οστά και την 1-υδροξυλίωση της 25(OH)D₃ στο νεφρό. Η βιταμίνη D₃ του οργανισμού, προέρχεται κατά ένα μικρό μέρος από διαιτητική πρόσληψη με τις τροφές και κατά το μεγαλύτερο μέρος από τη βιοσύνθεσή της από τις πρόδρομες ουσίες στο δέρμα, η οποία απαιτεί έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία. Μετά την 25-υδροξυλίωση της βιταμίνης D₃ στο ήπαρ και την 1-υδροξυλίωση στο νεφρό, παράγεται η 1,25(OH)₂D₃, που αποτελεί και την κύρια δραστητική μορφή της βιταμίνης D₃. Η τελευταία αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου, διαμέσου δράσης στους ειδικούς υποδοχείς της στο γαστρεντερικό σωλήνα⁽¹⁻⁴⁾. Προβλήματα σε διάφορα σημεία του παραπάνω κυκλώματος, αλλά και διάφορα άλλα αίτια μπορεί να οδηγήσουν σε υπασβεστιαμία.

Στο παρόν κεφάλαιο, μετά από μία σύντομη αναφορά στα αίτια της υπασβεστιαμίας, θα αναλυθούν η κλινική εικόνα, η διαγνωστική προσέγγιση και η αντιμετώπιση, τόσο της οξείας, όσο και της χρόνιας υπασβεστιαμίας.

2. Αιτιολογία

Η αιτιολογία της υπασβεστιαμίας περιγράφεται αναλυτικά σε διαφορετικό σημείο αυτού του τόμου. Στις επόμενες σελίδες γίνεται μία συνοπτική περιγραφή των αιτίων της υπασβεστιαμίας (Πίνακας 1), για λόγους πληρότητας των ενοτήτων της διαγνωστικής προσέγγισης και της θεραπείας.

1) Νεφρική νόσος: Η προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσος (XNN) μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαμία διαμέσου διαφόρων μηχανισμών^(3,4,7). Η μείωση της λειτουργικής νεφρικής μάζας οδηγεί σε ελάττωση της παραγωγής $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, με αποτέλεσμα μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου. Παράλληλα, η μειωμένη σπειραματική διήθηση ελαττώνει τη νεφρική αποβολή φωσφόρου, οδηγώντας σε υπερφωσφαταιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαμία διαμέσου δημιουργίας συμπλεγμάτων με το ιονισμένο ασβέστιο ορού, διαμέσου πρόκλησης αντίστασης στη δράση της PTH στα οστά, διαμέσου μείωσης της λειτουργικότητας της 1α -υδροξυλάσης, η οποία είναι υπεύθυνη για τη νεφρική μετατροπή της $25(\text{OH})\text{D}_3$ σε $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και άλλων μηχανισμών. Σπανιότερα, υπασβεστιαμία μπορεί να εμφανιστεί και σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια, κυρίως εξαιτίας υπερφωσφαταιμίας και δημιουργίας συμπλεγμάτων ασβεστίου-φωσφόρου.

1) Νεφρική νόσος

2) Υποπαραθυρεοειδισμός

α) Ιδιοπαθής

β) Μεταχειρουργικός

γ) Οικογενής

δ) Μετακτινικός

ε) Από εναπόθεση μετάλλων (σιδήρου, χαλκού κ.ά)

στ) Από αμυλοείδωση

3) Αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης

α) Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, τύπος 1A (Συν. Albright) & τύπος 1B

β) Φάρμακα που αναστέλλουν την οστεοκλαστική απορρόφηση

4) Ανεπάρκεια βιταμίνης D

α) Μειωμένη εντερική απορρόφηση (μειωμένη διαιτητική πρόσληψη, σύνδρομα δυσαπορρόφησης, πρωτοπαθής χολική κίρρωση)

β) Μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως

γ) Ηπατική νόσος

δ) Χρόνια νεφρική νόσος

ε) Νεφρωσικό σύνδρομο

στ) Αντιεπιληπτικά φάρμακα

ζ) Ραχίτιδα εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D, τύπος 1 & τύπος 2

5) Αυξημένη σκελετική μετάλλωση

α) Hungry bone syndrome

β) Οστεοβλαστικές μεταστάσεις

6) Οξεία υπερφωσφαταιμία (ραβδομύλυση, σύνδρομο λύσης όγκου)

7) Οξεία παγκρεατίτιδα

8) Υπομαγνησισαιμία

9) Χορήγηση διαλυμάτων κιτρικών

10) Γενετικά σύνδρομα αυξημένης νεφρικής απώλειας ασβεστίου

11) Σηπτική καταπληξία

Πίνακας 1: Αίτια υπασβεσταιμίας

2) Υποπαραθυρεοειδισμός: Ο υποπαραθυρεοειδισμός είναι μία κλινική οντότητα που μπορεί να προκληθεί από διάφορα αίτια^(3,4,7,8). Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση τα διακρίνει αδρά σε: α) ιδιοπαθή υποπαραθυρεοειδισμό, που εμφανίζεται συνήθως σε κορίτσια και θεωρείται αυτοάνοσης αιτιολογίας, β) υποπαραθυρεοειδισμό μετά από χειρουργείο τραχήλου και παραθυρεοειδεκτομή από σφάλμα, γ) οικογενή υποπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικαρούμενο χαρακτήρα (χρωμοσωμική εντόπιση 11p15) ή με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (χρωμοσωμική εντόπιση 11p15 ή 6p23-24 σε κάποιες οικογένειες), δ) μετακτινικό υποπαραθυρεοειδισμό ε) υποπαραθυρεοειδισμό από εναπόθεση μετάλλων (σιδήρου, χαλκού κ.ά), στ) υποπαραθυρεοειδισμό από διηθητικά νοσήματα, όπως η αμυλοείδωση κ.ά. Σ' όλες τις παραπάνω περιπτώσεις υπάρχει ανεπάρκεια της PTH, η οποία οδηγεί σε αύξηση της νεφρικής αποβολής ασβεστίου, μείωση της παραγωγής 1,25(OH)₂D₃, μείωση της οστικής διακίνησης του ασβεστίου και μείωση της νεφρικής αποβολής φωσφόρου.

3) Αντίσταση στη δράση της PTH: Σ' αυτή την κατηγορία εντάσσεται

ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, μία ομάδα κληρονομικών διαταραχών όπου υπάρχει μείωση στην ανταπόκριση των κυττάρων-στόχου στη δράση της PTH. Διακρίνεται σε ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1A (οστεοοδυστροφία Albright) και τύπου 1B, όπου υπάρχει μεμονωμένη αντίσταση στη δράση της PTH^(3,4,7-9). Η χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν την οστεοκλαστική απορρόφηση, όπως τα διφωσφονικά, η πλικαμυκίνη και η μιθραμυκίνη, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ελαττωματική δράση της PTH στα οστά και υπασβεστιαμία^(3,4,10).

4) Ανεπάρκεια βιταμίνης D₃: Ανεπάρκεια βιταμίνης D₃ μπορεί να προκληθεί από μία σειρά αιτιών^(3,4,11,12). Επίκτητη ανεπάρκεια της βιταμίνης D₃, μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας μειωμένης εντερικής πρόσληψης της βιταμίνης D₃ (μειωμένη διαιτητική πρόσληψη, σύνδρομα δυσαπορρόφησης, σύνδρομα βραχέος εντέρου, πρωτοπαθής χολική κίρρωση), μειωμένης έκθεσης στο ηλιακό φως (ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς κατά την περίοδο του χειμώνα σε βόρεια κλίματα), μειωμένη 25-υδροξυλίωση (ηπατική νόσος), μειωμένη 1α-υδροξυλίωση (XNN), αυξημένη απώλεια (ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο που χάνουν πρωτεΐνες που συνδέουν τη βιταμίνη D₃ στα ούρα) και αυξημένο ηπατικό καταβολισμό της βιταμίνης (θεραπεία με αντιεπιληπτικά). Οικογενή σύνδρομα ανεπάρκειας της βιταμίνης D₃ αποτελούν οι δύο τύποι ραχίτιδας εξαρτώμενης από τη βιταμίνη D₃. Στον τύπο 1 υπάρχει γενετική έλλειψη της βιταμίνης D₃ και στον τύπο 2 αντίσταση στη δράση της.

5) Αυξημένη σκελετική μετάλλωση: Η συχνότερη κατάσταση που προκαλεί ταχεία και εκτεταμένη σκελετική μετάλλωση είναι η χειρουργική εξαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων σε ασθενείς με σοβαρή υπερπαραθυρεοειδική νόσο προεγχειρητικά⁽²⁻⁴⁾. Αυτή μπορεί να οδηγήσει σε βαριά υπασβεστιαμία στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, εξαιτίας της μα-

ζικής απορρόφησης του ασβεστίου από τα οστά (σύνδρομο πεινασμένου οστού). Σπανιότερα το φαινόμενο της αυξημένης μετάλλωσης μπορεί να συμβεί σε συγκεκριμένες κακοήθειες, όπως του προστάτη και του μαστού, που μπορεί να δώσουν οστικές μεταστάσεις με έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα και να οδηγήσουν σε υπασβεστιαμία⁽²⁻⁴⁾.

6) Οξεία υπερφωσφαταιμία: Συγκεκριμένες καταστάσεις που προκαλούν οξεία αύξηση των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό, οδηγούν στη δημιουργία συμπλεγμάτων του φωσφόρου με το ασβέστιο ορού, οδηγώντας σε υπασβεστιαμία^(2,3,7). Σε περιπτώσεις ραβδομύλυσης η κυτταρική βλάβη των μυών μπορεί να προκαλέσει μαζική απελευθέρωση του ενδοκυττάριου φωσφόρου. Αντίστοιχο φαινόμενο μπορεί να παρατηρηθεί στο σύνδρομο λύσης όγκου με την οξεία κυτταρική καταστροφή μετά χημειοθεραπεία. Σπανιότερα, υπασβεστιαμία μ' αυτό το μηχανισμό έχει αναφερθεί κατά την ενδοφλέβια χορήγηση αλάτων φωσφόρου.

7) Οξεία παγκρεατίτιδα: Στην οξεία παγκρεατίτιδα η απελευθέρωση της παγκρεατικής λιπάσης προκαλεί αποδόμηση του οπισθοπεριτοναϊκού λίπους, με αποτέλεσμα τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που παράγονται να συνδέονται με το ασβέστιο στο περιτόναιο (σαπωνοποίηση) οδηγώντας σε υπασβεστιαμία^(2,3,7). Η υπομαγνησισαιμία και η υπολευκωματιναιμία μπορεί επίσης να συμμετέχουν στην πρόκληση της υπασβεστιαμίας που χαρακτηρίζει την οξεία παγκρεατίτιδα.

8) Έλλειψη μαγνησίου και υπομαγνησισαιμία: Η υπασβεστιαμία και η υπομαγνησισαιμία συχνά συνυπάρχουν και είναι αποτέλεσμα, είτε μειωμένης διαιτητικής πρόσληψης, είτε μειωμένης εντερικής απορρόφησης των δισθενών κατιόντων^(2,3,4,7). Έχει αναφερθεί ότι η βαριά υπομαγνησισαιμία διαταράσσει την έκκριση της PTH και ανταγωνίζεται την περιφερική της δράση στα κύτταρα-στόχου, με αποτέλεσμα την πρόκληση της υπασβεστιαμίας. Συγκεκριμένα αντινεοπλασματικά φάρμακα, όπως η cis-πλατίνη, που

προκαλούν συχνά υπομαγνησισαμία, μπορούν να προκαλέσουν και πτώση του ασβεστίου ορού διαμέσου αυτού του μηχανισμού.

9) Χορήγηση διαλυμάτων κιτρικών: Η μετάγγιση αίματος συντηρημένου με κιτρικά ή η χρήση διαλυμάτων κιτρικού ως αντιπηκτικού κατά την αιμοκάθαρση, πλασμαφαίρεση κ.ά μπορεί να οδηγήσει σε βαριά υπασβεστιαμία εξαιτίας άμεσης ένωσης των ανιόντων κιτρικού με το ιονισμένο ασβέστιο^(4,7).

10) Γενετικά σύνδρομα νεφρικής απώλειας ασβεστίου: Σπάνια γενετικά σύνδρομα μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική απώλεια ασβεστίου και υπασβεστιαμία. Η οικογενής υπασβεστιαμία με υπερασβεστιουρία (familial hypocalcemia with hypercalciuria) και σπανιότερα, ο τύπος V του συνδρόμου Bartter προκαλούν ασβεστιουρία διαμέσου αυξημένης ευαισθησίας/συνεχούς ενεργοποίησης του υποδοχέα του ασβεστίου (Calcium sensing receptor-CaSR) των νεφρικών σωληναρίων και αναστολής της νεφρικής επαναρρόφησης του ασβεστίου^(3,4).

11) Σηπτική καταπληξία: Έχει αναφερθεί ότι η τοξιναιμία που χαρακτηρίζει τη σηπτική καταπληξία μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαμία, διαμέσου μηχανισμών που δεν έχουν διευκρινιστεί ως αυτή τη στιγμή^(3,4). Καθώς η μυοκαρδιακή λειτουργία και η αγγειακή συσταλτικότητα συνδέονται άμεσα με τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου, η υπασβεστιαμία σ' αυτή την κατάσταση μπορεί να συμμετέχει έως ένα βαθμό στην κυκλοφορική ανεπάρκεια που αναπτύσσεται στη σηπτική καταπληξία.

3. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα των ασθενών με υπασβεστιαμία εξαρτάται τόσο από την ταχύτητα, όσο και από το βαθμό μείωσης των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό. Παρότι γενικά η μείωση του συνολικού ασβεστίου κάτω από τα

7 mg/dl συνοδεύεται συνήθως από συμπτώματα, υπάρχουν ασθενείς με βαθμιαία εγκατάσταση υπασβεστιαμίας που παραμένουν πλήρως ελεύθεροι συμπτωμάτων με επίπεδα ασβεστίου ορού αρκετά χαμηλότερα. Οι εκδηλώσεις της υπασβεστιαμίας διακρίνονται ανάλογα με το σύστημα που πάσχει, στις παρακάτω:

1) Νευρομυικές εκδηλώσεις: Εξαιτίας της μεγάλης σημασίας των επιπέδων του εξωκυττάριου ασβεστίου στη φυσιολογική νευρική και νευρομυική αγωγιμότητα, οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της υπασβεστιαμίας είναι νευρομυικές^(1-4,7). Κατά την εγκατάσταση οξείας υπασβεστιαμίας, τα αρχικά συμπτώματα είναι αιμωδίες/παραισθησίες στα δάκτυλα και περιστοματικές παραισθησίες. Αυτές ακολουθούνται από την κλινική σφραγίδα της υπασβεστιαμίας, την τετανία, που αποτελεί μία κατάσταση ακούσιων τονικών μυικών συσπάσεων, οι οποίες είναι συνήθως επώδυνες. Συνήθως οι συσπάσεις αφορούν στα χέρια, αρχίζουν με προσαγωγή του αντίχειρα και ακολουθούν κάμψη των μετακαρποφαλλαγγικών αρθρώσεων, έκταση των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων και κάμψη των καρπών (χειρ μαιευτήρος). Ανάλογες συσπάσεις μπορούν να εμφανιστούν στα σφυρά, αλλά και σε άλλες μυικές ομάδες, συμπεριλαμβανομένων του επικίνδυνου σπασμού των λαρυγγικών μυών (laryngeal stridor), αλλά και γενικευμένων σπασμών. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μπορεί να εμφανίσει μη ειδικές αλλοιώσεις, όπως η αύξηση των βραδένων κυμάτων υψηλού δυναμικού.

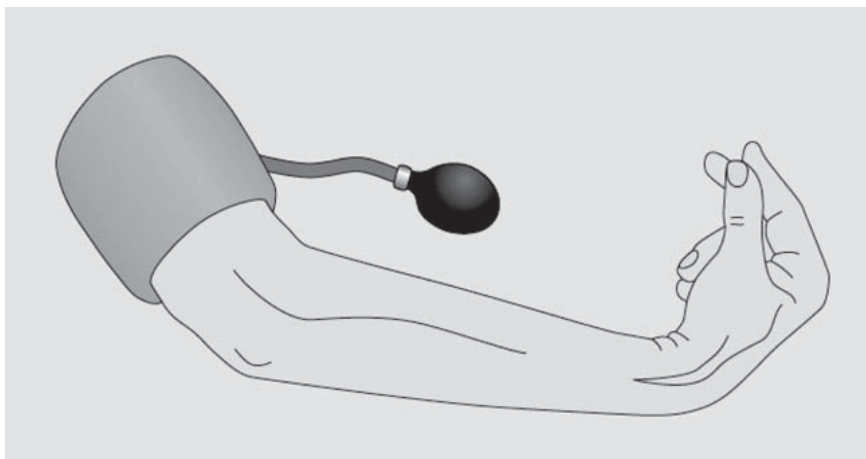
Αξίζει να σημειωθεί πως τετανία δεν εμφανίζεται μόνο σε αμιγή υπασβεστιαμία^(1-4,7). Χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση τετανίας στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση εξαιτίας υπεραερισμού. Η οξεία αύξηση του pH, οδηγεί σε ταχεία αποδέσμευση των H⁺ από την αλβουμίνη του ορού, προάγοντας την αυξημένη σύνδεση του ασβεστίου στις ελεύθερες πλέον αρνητικά φορτισμένες θέσεις σύνδεσης της αλβουμίνης και σε ταχεία μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό. Επίσης, κλινική εικόνα

τετανίας μπορεί να εμφανιστεί σε υπομαγνησισμιά.

Υπασβεσταιμία μικρότερης βαρύτητας (ολικό ασβέστιο 7-8,4 mg/dl) μπορεί να συνδέεται με υποκλινική διαταραχή της νευρομυϊκής δραστηριότητας. Η τελευταία μπορεί να αποκαλυφθεί με τις κλασικές κλινικές δοκιμασίες των σημείων Chvostek και Trousseau^(4,13,14). Το σημείο Chvostek προκαλείται με πλήξη του προσωπικού νεύρου περίπου 2 cm μπροστά από το λοβίο του αυτιού κάτω από το ζυγωματικό τόξο. Η θετική απάντηση μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το βαθμό της υπασβεσταιμίας από μία απλή σύσπαση, η οποία εκδηλώνεται με κίνηση της γωνίας του στόματος, έως σπασμό όλων των προσωπικών μυών ετερόπλευρα (Εικόνα 1). Το σημείο Trousseau προκαλείται με εφαρμογή πίεσης με την περιχειρίδα του πιεσομέτρου 20 mmHg πάνω από τη συστολική αρτηριακή πίεση για τουλάχιστον 3 λεπτά. Θετική απάντηση θεωρείται ο σπασμός του καρπού (Εικόνα 2). Το σημείο Trousseau είναι πιο ειδικό από το σημείο Chvostek, καθώς το σημείο Chvostek εμφανίζεται θετικό σε περίπου 10% και το σημείο Trousseau σε 1-4% των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου ορού^(4,13,14).



Εικόνα 1: Πρόκληση του σημείου Chvostek (από [14], τροποποιημένο)



Εικόνα 2: Πρόκληση του σημείου Trousseau (από [14], τροποποιημένο)

Σε καταστάσεις χρόνιας υπασβεσταιμίας μπορούν να αναπτυχθούν και άλλες εκδηλώσεις από το νευρικό και το μυϊκό σύστημα^(2-4,7,15). Αυτές περιλαμβάνουν εύκολη κόπωση και μυϊκή αδυναμία, ευερεθιστότητα, διαταραχές μνήμης, κατάθλιψη, οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο, με σύγχυση και παραισθήσεις και εγκεφαλικό ψευδοόγκο με αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Ακόμη, περίπου 20% των παιδιών με χρόνια υπασβεσταιμία μπορούν να αναπτύξουν διανοητική καθυστέρηση.

2) Καρδιακές εκδηλώσεις: Η βασική καρδιακή επίπτωση της υπασβεσταιμίας είναι η καθυστερημένη επαναπόλωση, με χαρακτηριστική επιμήκυνση των διαστημάτων QT και ST. Μεταξύ των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων σε ασθενείς με υπασβεσταιμία, περιγράφονται επίσης οξυκόρυφα κύματα T. Η διαταραχές επαναπόλωσης μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορες καρδιακές αρρυθμίες και κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Έχει επίσης περιγραφεί επιδείνωση υφιστάμενης καρδιακής ανεπάρκειας από την υπασβεσταιμία, με πιθανότερο μηχανισμό τη διαταραχή της σύζευξης μεταξύ διέγερσης και σύσπασης^(2-4,7).

3) Οφθαλμικές εκδηλώσεις: Σε ασθενείς με χρόνια υπασβεστιαμία είναι σχετικά συχνή η ανάπτυξη υποκάψιου καταρράκτη, η βαρύτητα του οποίου σχετίζεται με τη διάρκεια και το βαθμό της υπασβεστιαμίας. Επίσης, έχει αναφερθεί σπανιότερα η ανάπτυξη οιδήματος θηλής, εξαιτίας αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης, όπως περιγράφηκε παραπάνω^(2-4,7).

4) Δερματικές εκδηλώσεις: Διάφορες δερματικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με χρόνια υπασβεστιαμία. Μεταξύ αυτών ξηρότητα και αυξημένη απολέπιση δέρματος, εύθραυστα νύχια και μείωση ή εξαφάνιση της τριχοφυΐας στην ηβική περιοχή και τη μασχάλη είναι τα πιο συχνά και εμφανίζονται συνήθως σε ασθενείς με ιδιοπαθή υποπαραθυρεοειδισμό. Ειδικές δερματικές παθήσεις όπως το ερπητοειδές κηρίο έχουν επίσης περιγραφεί με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με υπασβεστιαμία^(2-4,7).

4. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

Όπως αναφέρθηκε προηγούμενα, το ιονισμένο και όχι το ολικό ασβέστιο του ορού είναι αυτό που έχει βιολογική σημασία και ως εκ τούτου, βρίσκεται φυσιολογικά κάτω από συνεχή και στενή ρύθμιση. Συνεπώς, ο όρος υπασβεστιαμία αναφέρεται στη μείωση των τιμών του ιονισμένου ασβεστίου και όχι του ολικού, τις τιμές του οποίου κατά συνθήκη χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη (με φυσιολογικά όρια 8,4-10,2 mg/dl ή 2,1-2,6 mmol/L). Με βάση τα παραπάνω, το αρχικό σημείο στη διερεύνηση ενός ευρήματος χαμηλού ολικού ασβεστίου ορού είναι αν αυτό συνοδεύεται από μείωση του ιονισμένου ασβεστίου (αληθής υπασβεστιαμία) ή όχι^(1-4,16,17). Ως γνωστόν, από το ολικό ασβέστιο αίματος, περίπου το 40-45% είναι δεσμευμένο με τα λευκώματα του πλάσματος, 10% είναι σε μορφή συμπλεγμάτων

με φωσφορικά, κιτρικά, ανθρακικά και άλλα ανιόντα και περίπου 45-50% βρίσκεται στη μορφή του ιονισμένου ασβεστίου. Παρότι διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου, ο πιο συχνός στην κλινική πράξη είναι οι μεταβολές της αλβουμίνης του ορού. Η μείωση της αλβουμίνης του ορού οδηγεί σε μείωση του συνολικά μετρούμενου ασβεστίου, αλλά ταυτόχρονα οδηγεί σε μείωση του κλάσματος του ασβεστίου που είναι συνδεδεμένο με τα λευκώματα, επηρεάζοντας σε μικρότερο βαθμό τη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου^(1-4,16,17).

Αντί της μέτρησης απευθείας του ιονισμένου ασβεστίου, έχει επικρατήσει εδώ και χρόνια στην κλινική πράξη η έννοια του «διορθωμένου ασβεστίου», που αντιπροσωπεύει τη θεωρητική τιμή ολικού ασβεστίου του ορού για ένα συγκεκριμένο ασθενή, αν θεωρηθεί ότι η αλβουμίνη του ορού βρισκόταν σε φυσιολογικό επίπεδο, το οποίο κατά συνθήκη τοποθετείται στα 4 mg/dl. Το «διορθωμένο ασβέστιο» υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο: Διορθωμένο ασβέστιο = Μετρούμενο ασβέστιο + $[0,8 \times (4 - \text{αλβουμίνη ορού})]$, μ' όλες τις τιμές σε mg/dl^(3, 16,17). Μ' άλλα λόγια, για κάθε πτώση της αλβουμίνης κατά 1 mg/dl από τη μέση φυσιολογική τιμή των 4 mg/dl, η τιμή του διορθωμένου ασβεστίου προκύπτει με πρόσθεση 0,8 mg/dl στην τιμή του μετρούμενου ασβεστίου και το αντίθετο. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με μετρούμενο ασβέστιο 8 mg/dl και αλβουμίνη ορού 3 mg/dl, θα έχει διορθωμένο ασβέστιο $8 + [0,8 \times (4-3)] = 8,8$ mg/dl. Έτσι, γίνεται εμφανές ότι το αρχικό εύρημα της υπασβεσταιμίας δεν είναι αληθές, αλλά οφείλεται στη χαμηλή αλβουμίνη ορού.

Παρότι η παραπάνω μέθοδος έχει επικρατήσει και τα περισσότερα εργαστήρια διεθνώς παρέχουν και την τιμή του διορθωμένου ασβεστίου μαζί με το ολικό, διάφοροι άλλοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν απευθείας το ιονισμένο ασβέστιο ή να μεταβάλλουν τη σχέση σύνδεσης του ασβε-

στίου με τα λευκώματα του ορού, όπως οι μεταβολές του pH ή η σήψη. Ακόμη, διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη σωστή μέτρηση του ολικού ασβεστίου, όπως η «επιμόλυνση» των φιαλιδίων λήψης αίματος με EDTA ή η χρήση σκιαστικών με βάση το γανδολίνιο στον ασθενή^(4,7,16,17). Σε κάθε περίπτωση διαγνωστικής αμφιβολίας, ορθό είναι να μετράται απευθείας το ιονισμένο ασβεστίου του ορού, δυνατότητα που υπάρχει σε αρκετά εργαστήρια.

Η περαιτέρω απαιτούμενη διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας υπασβεστιαμίας και η αναγνώριση της κλινική βαρύτητας της θα στηριχτεί στο συνδυασμό των συμπτωμάτων του ασθενούς, των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης (με έμφαση στα σημεία Chvostek και Trousseau), καθώς επίσης και στα αποτελέσματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, όπως αυτά περιγράφηκαν προηγουμένα. Είναι προφανές ότι σε περιπτώσεις οξείας συμπτωματικής υπασβεστιαμίας η επείγουσα αντιμετώπιση είναι απαραίτητο να προηγηθεί της περαιτέρω διαγνωστικής διερεύνησης. Σε ήπια υπασβεστιαμία με έλλειψη συμπτωμάτων, η διόρθωση του ασβεστίου ορού μπορεί να γίνει παράλληλα με την πρόοδο του διαγνωστικού ελέγχου^(3,4).

Συγκέντρωση βιοχημικών παραμέτρων στον ορό				
	Παραθορμόνη	Φωσφόρος	Αλκαλική φωσφατάση	25(OH)D₃
Συνήθεις αιτίες				
Νεφρική νόσος	Υψηλή	Υψηλή	Φυσιολογική ή υψηλή	Φυσιολογική ή χαμηλή
Υποπαραθυρεοειδισμός κάθε αιτιολογίας	Χαμηλή	Υψηλή	Φυσιολογική	Φυσιολογική
Ανεπάρκεια βιταμίνης D κάθε αιτιολογίας	Υψηλή	Χαμηλή	Φυσιολογική ή υψηλή	Χαμηλή

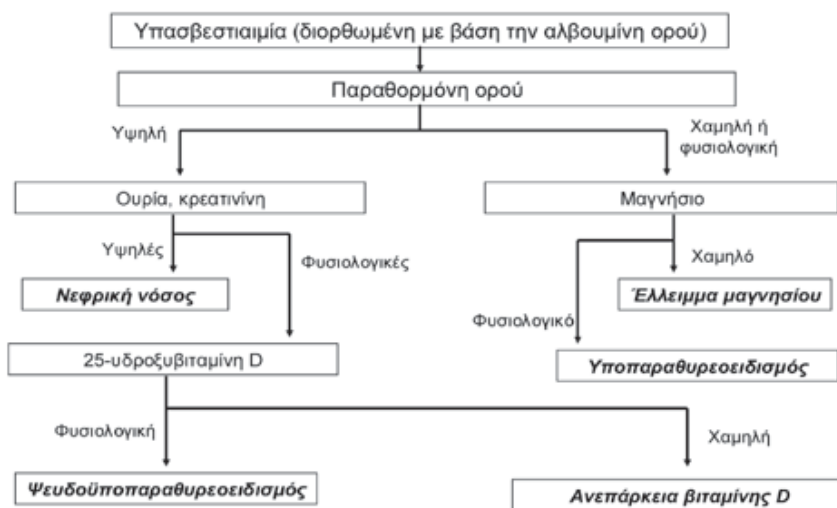
Σπάνιες αιτίες				
Αντίσταση στην παραθορμόνη/ Ψευδοϋποπαρα- θυρεοειδισμός	Υψηλή	Υψηλή	Φυσιολογική	Φυσιολογική
Αντίσταση στη βιταμίνη D ₃	Υψηλή	Χαμηλή	Φυσιολογική	Φυσιολογική
Οικογενής υπασβεσταιμία με υπερασβεστιουρία	Φυσιολογική	Φυσιολογική	Φυσιολογική	Φυσιολογική
Υπομαγνησιαιμία	Φυσιολογική ή χαμηλή	Φυσιολογική	Φυσιολογική	Φυσιολογική ή χαμηλή
«Σύνδρομο πεινασμένου οστού»	Φυσιολογική ή χαμηλή	Φυσιολογική ή χαμηλή	Φυσιολογική	Φυσιολογική
Οστεοβλαστικές μεταστάσεις	Υψηλή	Χαμηλή	Υψηλή	Φυσιολογική

Πίνακας 2: Διαγνωστική προσέγγιση της υπασβεσταιμίας με βάση τα επίπεδα των βασικών βιοχημικών παραμέτρων

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των συνήθων αιτιών υπασβεσταιμίας, μπορεί σε αρκετές περιπτώσεις να επιτευχθεί με ευκολία με βάση το ιστορικό, την κλινική εξέταση του ασθενούς και ορισμένες απλές εργαστηριακές εξετάσεις. Το ιστορικό και η κλινική εικόνα συνήθως επαρκούν για τη διάγνωση αρκετών αιτιών οξείας υπασβεσταιμίας, όπως το hungry bone syndrome, η ραβδομύλυση, η οξεία παγκρεατίτιδα και η χορήγηση κιτρικών, ενώ για τα συνήθη αιτία χρόνιας υπασβεσταιμίας η διαγνωστική προσέγγιση στηρίζεται συνήθως σε ανάλυση των τιμών της PTH, του φωσφόρου, του μαγνησίου και της αλκαλικής φωσφατάσης ορού, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2^(3,4,7,16,17). Επιπλέον εξετάσεις, όπως ο προσδιορισμός των επιπέδων της 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃, της αποβολής ασβεστίου,

φωσφόρου, Mg^{2+} κ.ά σε ούρα 24ώρου και άλλες μπορεί να απαιτηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις^(3,4).

Ο προσδιορισμός της PTH ορού είναι κεντρικής σημασίας και συνήθως κατευθύνει τη διαγνωστική προσέγγιση της υπασβεστιαμίας (Πίνακας 2, Εικόνα 3). Η φυσιολογικά αναμενόμενη ανταπόκριση των παραθυρεοειδών στην αληθή υπασβεστιαμία, με βάση το κύκλωμα αρνητικής ανατροφοδότησης, είναι η αύξηση της PTH ορού ανάλογη με το βαθμό μείωσης του ιονισμένου ασβεστίου. Έτσι, εύρεση επιπέδων PTH εντός των φυσιολογικών ορίων παράλληλα με χαμηλό ιονισμένο ασβέστιο, είναι «απρόσφορα» χαμηλή και ένδειξη υποκείμενης παθολογίας των παραθυρεοειδών. Με βάση τα παραπάνω, τα επίπεδα της PTH είναι μειωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά όρια στον υποπαραθυρεοειδισμό οποιασδήποτε αιτιολογίας, στη χρόνια υπομαγνησισαμία και στο σπάνιο σύνδρομο της οικογενούς υπασβεστιαμίας με υπερασβεστιουρία, εξαιτίας της αυξημένης ευαισθησίας του CaSR στο ασβέστιο. Αντίθετα, η ανίχνευση υψηλής PTH με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είναι ενδεικτική ΧΝΝ, ενώ υψηλή PTH ανευρίσκεται επίσης σε κάθε περίπτωση υπασβεστιαμίας από ανεπάρκεια ή αντίσταση στη βιταμίνη D_3 και σε καταστάσεις αντίστασης στη δράση της PTH (ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, φάρμακα που αναστέλλουν την οστεοκλαστική απορρόφηση)^(4,7).



Εικόνα 3: Αλγόριθμος της βασικής διαγνωστικής προσέγγισης της υπασβεσταιμίας

Η συγκέντρωση του φωσφόρου ορού είναι επίσης χρήσιμη στη διάκριση μεταξύ των αιτίων της υπασβεσταιμίας (Πίνακας 2). Αυτή αναμένεται να είναι αυξημένη στη ΧΝΝ, αλλά και στον υποπαραθυρεοειδισμό και τον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό εξαιτίας ανεπάρκειας και αντίστασης στη δράση της ΡΤΗ αντίστοιχα. Επίσης, αυξημένα θα είναι τα επίπεδα φωσφόρου στη ραβδομύωση και στο σύνδρομο λύσης όγκου. Αντίθετα, επίπεδα φωσφόρου μειωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά μπορεί να εμφανιστούν στις καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια ή αντίσταση βιταμίνης D_3 , στην οξεία παγκρεατίτιδα και φυσιολογικά επίπεδα στην υπομαγνησταιμία^(4,7,16,17). Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι γνωστοί περιορισμοί της ερμηνείας των επιπέδων του φωσφόρου ορού, όπως η μεταβλητότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης μπορούν να είναι χρήσιμα στη διαφορική διάγνωση των αιτίων της υπασβεσταιμίας, ως δείκτης βαρύτητας της οστικής νόσου, πάντοτε με τους γνωστούς περιορισμούς στην

ερμηνεία τους. Έτσι υψηλή αλκαλική φωσφατάση συναντάται συνήθως στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις, υψηλή ή φυσιολογική αλκαλική φωσφατάση μπορεί να ανευρεθεί σε ΧΝΝ και σε ανεπάρκεια της βιταμίνης D_3 , αλλά σε καταστάσεις αντίστασης στην ΡΤΗ η συγκέντρωσή της θα είναι πάντοτε φυσιολογική. Επίσης, φυσιολογική θα είναι η αλκαλική φωσφατάση στον υποπαραθυρεοειδισμό, οποιασδήποτε αιτιολογίας^(4,7). Η μέτρηση της $25(OH)D_3$ και της $1,25(OH)_2D_3$, είναι χρήσιμη στη διάγνωση και διαφορική διάγνωση περιπτώσεων ανεπάρκειας και αντίστασης στη βιταμίνη D_3 (Πίνακας 2)^(4,7,16).

Η συνολική αποβολή ασβεστίου στα ούρα 24ωρου είναι αυξημένη στην οικογενή υπασβεστιαμία με υπερασβεστιουρία και κατά τη θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού με συμπληρώματα ασβεστίου ή/και ανάλογα της βιταμίνης D_3 , ενώ είναι συνήθως μειωμένη σ' όλες τις άλλες καταστάσεις που προκαλούν υπασβεστιαμία. Ωστόσο, η κλασματική απέκκριση ασβεστίου στα ούρα είναι αυξημένη στον υποπαραθυρεοειδισμό, στην πολυουρική φάση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και στη προχωρημένη ΧΝΝ και μειωμένη σ' όλες τις άλλες περιπτώσεις υπασβεστιαμίας⁽⁷⁾. Η αποβολή φωσφόρου στα ούρα 24ωρου είναι μειωμένη στον υποπαραθυρεοειδισμό, στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό και στη χρόνια υπομαγνησισμιαία. Αντίθετα, μπορεί να είναι υψηλή είναι στις κλινικές καταστάσεις ανεπάρκειας της βιταμίνης D_3 , εξαιτίας της αντιρροπιστικής αύξησης της ΡΤΗ⁽⁷⁾.

Πιο ειδικές πληροφορίες και δοκιμασίες μπορεί να είναι χρήσιμες για την επιμέρους διάγνωση ορισμένων αιτίων υπασβεστιαμίας. Για παράδειγμα, ενδοκράνιες επασβεστώσεις, ιδιαίτερα στην περιοχή των βασικών γαγγλίων του εγκεφάλου, παρατηρούνται ακτινολογικά στο 20% περίπου των ασθενών με ιδιοπαθή υποπαραθυρεοειδισμό, ενώ σε πολύ μικρό ποσοστό ανευρίσκονται επασβεστώσεις σε περιπτώσεις μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού ή ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού⁽⁷⁾. Η ανάπτυξη

υπασβεστιαμίας σε ασθενείς με κακοήγη νοσήματα, μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνδρόμου λύσης όγκου ή οστεοβλαστικών μεταστάσεων, όπως αναφέρθηκε, αλλά δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι η πιο συχνή αιτία για τη μείωση της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου στον ορό των ασθενών αυτών είναι η μείωση στα επίπεδα της αλβουμίνης ορού, ενώ το ιονισμένο ασβέστιο μπορεί να είναι φυσιολογικό⁽³⁾. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η υπασβεστιαμία εμφανίζεται στα πλαίσια του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και συνοδεύεται από αυξημένο φώσφορο, ΡΤΗ και ίσως, αλκαλική φωσφατάση^(3,4,7). Πρέπει πάντως να σημειωθεί, ότι η πτώση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού είναι η βιοχημική διαταραχή που εμφανίζεται χρονικά τελευταία στη φυσική πορεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού της ΧΝΝ, καθώς η αύξηση της ΡΤΗ διατηρεί τα επίπεδα του ασβεστίου εντός φυσιολογικών ορίων για κάποιο διάστημα, με τίμημα την οστική νόσο. Παράλληλα, τα τελευταία χρόνια η πρώιμη ανίχνευση και αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, έχουν μειώσει σημαντικά την εμφάνιση κλινικά έκδηλης υπασβεστιαμίας σ' αυτή την ομάδα ασθενών. Έτσι, η παρουσία ΧΝΝ δεν πρέπει να αποκλείει την διερεύνηση άλλων αιτίων υπασβεστιαμίας, ιδίως αν η εμφάνιση της τελευταίας δεν συνάδει με τη φυσική πορεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.

Για τη διάγνωση του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού απαιτούνται πιο ειδικές δοκιμασίες⁽³⁾. Σ' αυτή την ομάδα των κληρονομικών διαταραχών υπάρχει μία μείωση στην ανταπόκριση των κυττάρων-στόχου στη δράση της ΡΤΗ, συνήθως εξαιτίας ανεπαρκούς ανταπόκρισης του cAMP στη σύνδεση της ΡΤΗ με τον υποδοχέα της. Η δοκιμασία έγχυσης ΡΤΗ κατά Ellsworth-Howard μπορεί να συμβάλλει στη διάκριση των φυσιολογικών ατόμων, τα οποία εμφανίζουν άμεση αύξηση στα επίπεδα του cAMP στα ούρα (50-100 φορές υψηλότερα επίπεδα από τη βασική τιμή) από ασθενείς

με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1A και 1B, στους οποίους υπάρχει μία μόλις 2-5 φορές αύξηση στα επίπεδα του cAMP στα ούρα. Η διάκριση μεταξύ των τύπων 1A και 1B, γίνεται συνήθως με βάση την κλινική εικόνα, καθώς οι ασθενείς τύπου 1A εμφανίζουν και φαινότυπο οστεοδυστροφίας Albright, με κοντά μετακάρπια και μετατάρσια, κοντό ανάστημα, παχυσαρκία και ετερότοπες επασβεστώσεις (Εικόνα 4), ενώ οι ασθενείς τύπου 1B εμφανίζουν μόνο την υπασβεστιαμία. Έχει επίσης περιγραφεί ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 2, όπου υπάρχει μειωμένη αποβολή φωσφόρου στα ούρα μετά από έγχυση PTH, παρά τη φυσιολογική αύξηση στα επίπεδα του cAMP. Τέλος ή εμφάνιση κλινικής εικόνας οστεοδυστροφίας Albright χωρίς διαταραχές του ασβεστίου, έχει επίσης περιγραφεί σε ορισμένες οικογένειες και χαρακτηρίζεται ως ψευδοψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός.

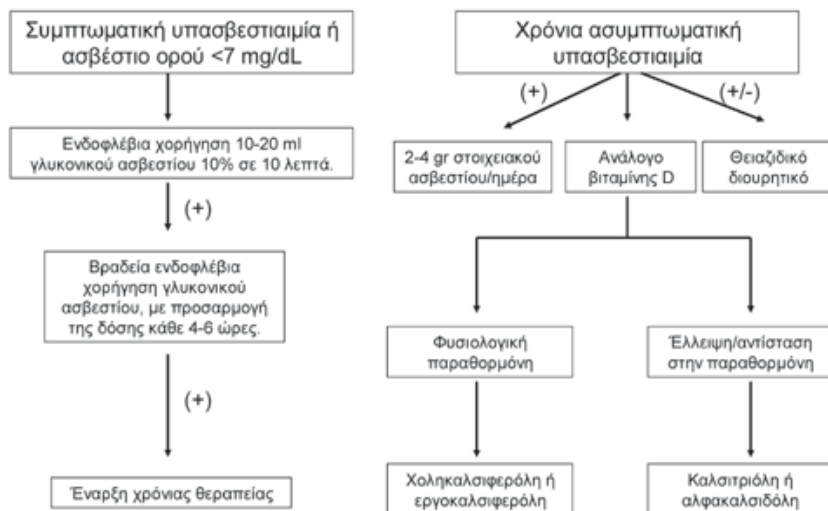


Εικόνα 4: Βράχυνση των μετακαρπίων οστών σε ασθενή με οστεοδυστροφία Albright (από (4), τροποποιημένο)

5. Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση της υπασβεστιαμίας εξαρτάται από την τα-

χύτητα έναρξης, τη βαρύτητά της και τη συμπτωματολογία του ασθενούς (Εικόνα 5). Πρέπει να σημειωθεί ότι η θεραπεία της υπασβεσταιμίας δεν έχει μελετηθεί έως σήμερα με καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και σε πολλά σημεία η θεραπευτική προσέγγιση στηρίζεται στην κλινική εμπειρία και τις απόψεις ειδικών.



Εικόνα 5: Αλγόριθμος της βασικής θεραπευτικής προσέγγισης της υπασβεσταιμίας

1) Οξείως εμφανιζόμενη υπασβεσταιμία: Η υπασβεσταιμία που συνοδεύεται από συμπτώματα αυξημένης νευρομυϊκής διεγερσιμότητας απαιτεί επείγουσα ενδονοσοκομειακή θεραπεία. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με επίπεδα διορθωμένου ασβεστίου ορού χαμηλότερα από 7 mg/dl , θεωρείται ότι μπορεί να εμφανίσουν αιφνιδίως σοβαρή συμπτωματολογία και θα πρέπει επίσης να εισάγονται στο νοσοκομείο για αντιμετώπιση^(2-4,7,18-20). Η ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου αποτελεί τη βάση της θεραπείας σ' αυτές τις περιπτώσεις. Μία με δύο φύσιγγες 10 των ml γλυκονικού ασβεστίου 10% (94 mg στοιχειακού ασβεστίου η κάθε μία) πρέπει να χορηγούνται

ενδοφλεβίως μέσα σε διάστημα 10 λεπτών, κατά προτίμηση διαλυμένες σε 50 ή 100 ml διαλύματος γλυκόζης 5%. Αν δεν υπάρχει γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να χορηγηθεί, είτε χλωριούχο ασβέστιο (272 mg στοιχειακού ασβεστίου ανά 10 ml) ή γλυκοεπτονικό ασβέστιο (90 mg στοιχειακού ασβεστίου ανά 10 ml). Το γλυκονικό ασβέστιο θεωρείται το σκεύασμα εκλογής για ενδοφλέβια χορήγηση, καθώς το χλωριούχο ασβέστιο είναι πιθανότερο να προκαλέσει δερματική νέκρωση σε περίπτωση διαφυγής. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σπασμό των λαρυγγικών μυών και αν είναι αναγκαίο θα πρέπει να διασφαλίζεται η βατότητα των αεροφόρων οδών. Επίσης, κατά τη διόρθωση του ασβεστίου συστήνεται ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για την πιθανή εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών^(3,4,7,18). Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη εμφανίζουν μεγαλύτερη μυοκαρδιακή ευαισθησία στις διακυμάνσεις των επιπέδων του ασβεστίου ορού και κίνδυνο τοξικότητας. Γι' αυτό το λόγο σ' αυτούς, εκτός από ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση απαιτείται προσεκτική διόρθωση του ασβεστίου με βραδύτερο ρυθμό^(4,7). Αν η υπασβεστιαμία συνοδεύεται από οξέωση, η πρώτη πρέπει να αντιμετωπίζεται αρχικά και να ακολουθεί η διόρθωση της οξέωσης, για να μην προκληθεί περαιτέρω επιδείνωση της υπασβεστιαμίας⁽³⁾. Εννοείται ότι κατά τη χορήγηση ασβεστίου δε θα πρέπει να χορηγούνται διαλύματα HCO_3^- από την ίδια γραμμή, για αποφυγή δημιουργίας ανθρακικού ασβεστίου.

Η ως άνω έγχυση μπορεί να επαναλαμβάνεται μετά από λίγα λεπτά, μέχρι την ύφεση των συμπτωμάτων. Συχνά όμως αυτή η αντιμετώπιση προσφέρει μόνο προσωρινή ύφεση της συμπτωματολογίας και απαιτείται συνεχής έγχυση διαλυμάτων ασβεστίου με στόχο της πρόληψη της επανεμφάνισης υπασβεστιαμίας. Μία από τις προτεινόμενες λύσεις είναι η παρασκευή διαλύματος με 10 φύσιγγες γλυκονικού ασβεστίου 10% διαλυμένες σε 1 L διαλύματος γλυκόζης 5% ή NaCl 0,9%. Ο αρχικός ρυθμός έγ-

χυσης πρέπει να είναι 50 ml/ώρα με στόχο να διατηρηθεί το ασβέστιο ορού στο κατώτερο όριο των φυσιολογικών του τιμών και στη συνέχεια ή έγχυση μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τα επίπεδα ασβεστίου ορού^(3,4,7,18). Γενικά, έγχυση με ρυθμό 15 mg στοιχειακού ασβεστίου/kgΣΒ, αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό κατά 2-3 mg/dl σε 4 έως 6 ώρες⁽³⁾. Συστήνεται ταυτόχρονα με την ενδοφλέβια αναπλήρωση να γίνεται έναρξη χορήγησης συμπληρωμάτων ασβεστίου από το στόμα, ενώ εάν υπάρχει ανεπάρκεια της PTH θα πρέπει να χορηγείται επιπλέον και ένα ταχέως δρων παράγωγο της βιταμίνης D₃ (λ.χ. καλσιτριόλη σε δόση 1 μg/24ωρο). Επίσης, ασθενείς με υπασβεστιαμία η οποία σχετίζεται με υπομαγνησισαμία χρειάζονται και συμπληρωματική χορήγηση Mg²⁺ από το στόμα, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια, ανάλογα με τη βαρύτητα του ελλείμματος Mg²⁺⁽⁷⁾.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, έχει αναφερθεί ότι, μετά την οξεία διόρθωση, η αντιμετώπιση της υπασβεστιαμίας μπορεί να επιτευχθεί με μία συνεδρία αιμοκάθαρσης έναντι διαλύματος υψηλού σε ασβέστιο. Αυτή η τακτική έχει το πλεονέκτημα της παράλληλης διόρθωσης της οξέωσης και των άλλων βιοχημικών διαταραχών, αλλά σε παρουσία πολύ υψηλών επιπέδων φωσφόρου ορού μπορεί να οδηγήσει οξέως σε δημιουργία συμπλεγμάτων ασβεστίου-φωσφόρου⁽³⁾.

2) Χρόνια υπασβεστιαμία: Σε ασθενείς με μικρότερου βαθμού υπασβεστιαμία η θεραπεία οφείλει να κατευθύνεται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας. Παράλληλα, η μέθοδος διόρθωσης αυτής καθαυτής της υπασβεστιαμίας πρέπει επίσης να προσαρμόζεται στην υποκείμενη αιτία, παρότι οι κεντρικοί άξονες της θεραπείας είναι η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου από το στόμα και παραγώγων της βιταμίνης D₃^(2-4,7,19-20). Στόχος της θεραπείας είναι να παραμείνει ο ασθενής ελεύθερος συμπτω-

μάτων και το επίπεδο του ολικού ασβεστίου ορού μεταξύ 8,4-9,2 mg/dl και της συνολικής αποβολής ασβεστίου στα ούρα κάτω από 350 mg/24ωρο. Επίπεδα ασβεστίου χαμηλότερα απ' αυτό το στόχο μπορεί να οδηγήσουν αιφνιδίως σε συμπτωματική υπασβεστιαμία, ενώ αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καταρράκτη μακροχρονίως. Αντίθετα, συγκεντρώσεις ολικού ασβεστίου στα ανώτερα φυσιολογικά μπορεί προκαλέσουν υπερασβεστιουρία και να οδηγήσουν μακροχρονίως σε ανάπτυξη νεφρολιθίασης και νεφρασβέστωσης^(2-4,7,19-20).

Η από του στόματος χορήγηση ασβεστίου σε ασθενείς με χρόνια υπασβεστιαμία προτείνεται να είναι στα επίπεδα των 2-4 gr/24ωρο^(3,4,7,19). Αυτές οι μεγάλες δόσεις επιτρέπουν τη χορήγηση μικρότερων δόσεων βιταμίνης D₃ καθώς επίσης και τη γρηγορότερη ομαλοποίηση του ασβεστίου με αφαίρεσή τους σε περίπτωση υπερασβεστιαμίας ή τοξικότητας από τη βιταμίνη D₃. Υπάρχουν αρκετά άλατα ασβεστίου διαθέσιμα για από του στόματος χορήγηση, όπως και σκευάσματα συνδυασμού ασβεστίου με βιταμίνη D₃, το καθένα με μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα. Αυτό που πρέπει, όμως, να σημειωθεί είναι ότι τα διάφορα άλατα ασβεστίου διαφέρουν κατά πολύ στην περιεκτικότητά τους σε στοιχειακό ασβέστιο. Για παράδειγμα, η περιεκτικότητα σε ασβέστιο είναι 40% στο ανθρακικό άλας, 36% στο χλωριούχο, 12% στο γαλακτικό και μόλις 8% στο γλυκονικό⁽⁷⁾. Το γεγονός αυτό που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπεία.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ανεπάρκεια της βιταμίνης D₃ και φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία, μπορούν να αντιμετωπιστούν με χορήγηση των προδρόμων παραγώγων της βιταμίνης D₃, όπως η εργοκακισιφερόλη (βιταμίνη D₂) και χοληκακισιφερόλη (βιταμίνη D₃)^(2-4,7,12,19). Στις περισσότερες περιπτώσεις η χρόνια θεραπεία περιλαμβάνει ένα σκεύασμα που περιέχει ασβέστιο και βιταμίνη D₃, σε συνδυασμό, με δόση βιταμίνης D₃ περίπου 800 IU/24ωρο. Η δόση αυτή είναι σχετικά χαμηλή και ασθενείς

με συμπτωματική ανεπάρκεια της βιταμίνης D₃ ή ασθενείς με μικρή ανταπόκριση πρέπει να λάβουν θεραπεία για μικρό διάστημα με υψηλότερες δόσεις, όπως 50000 IU από του στόματος ανά εβδομάδα για 8 εβδομάδες ή 300000 IU ενδομυϊκά κάθε 3 μήνες⁽⁴⁾. Στον τύπο 2 της εξαρτώμενης από τη βιταμίνη D₃ ραχίτιδας απαιτούνται επίσης υψηλές δόσεις βιταμίνης D₃, εξαιτίας της αντίστασης στη δράση της.

Σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό οι παράπανω μορφές της βιταμίνης D₃ είναι ανεπαρκείς, καθώς απαιτείται η δράση της PTH για τη μετατροπή της σε 1,25(OH)₂D₃. Κατά συνέπεια, η θεραπεία απαιτεί τη χορήγηση καλσιτριόλης ή αλφακαλσιδόλης^(3,4). Τυπικά οι δόσεις έναρξης είναι 0,5 μg καλσιτριόλης ή 1 μg αλφακαλσιδόλης ημερησίως, με τις δόσεις να αυξάνονται σταδιακά κάθε 4 έως 7 ημέρες, με στόχο να επιτευχθούν τα κατώτερα όρια του φυσιολογικού εύρους του ασβεστίου στον ορό⁽⁴⁾. Τα τελευταία χρόνια, ανασυνδυασμένα ανάλογα της PTH, η τεριπαταρίδη (PTH 1-34) και το Preotact (PTH 1-84), έχουν πάρει ένδειξη για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, τόσο της πρωτοπαθούς, όσο και της δευτεροπαθούς μετά από μακρά χορήγηση γλυκοκορτικοειδών⁽²¹⁾. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η χορήγηση των σκευασμάτων αυτών σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό οδηγεί σε ομαλοποίηση των συγκεντρώσεων ασβεστίου και φωσφόρου ορού και μείωση της νεφρικής απώλειας ασβεστίου, δεδομένα που καθιστούν πιθανή την έγκριση χρήσης των σκευασμάτων αυτών και για ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό⁽²¹⁾.

Εφόσον επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις ασβεστίου στον ορό, τα επίπεδα του ασβεστίου έκτοτε πρέπει να ελέγχονται κάθε 3 ή 6 μήνες με ανάλογη προσαρμογή της δοσολογίας^(2-4,7,19-20). Όπως αναφέρθηκε, ο κύριος μακροπρόθεσμος κίνδυνος είναι η ανάπτυξη νεφρολιθίας και νεφρασβέστωσης, ως αποτέλεσμα της υπερασβεστιουρίας. Για το λόγο αυτό, η

άριστη αντιμετώπιση πρέπει να περιλαμβάνει μία η περισσότερες συλλογές ούρων 24ώρου για τον ακριβή προσδιορισμό του ασβεστίου των ούρων. Σε περίπτωση υπερασβεστιουρίας, η χρήση θειαζιδικών διουρητικών που αυξάνουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου στο άπρω σωληνάριο θεωρείται ιδιαίτερα επωφελής, καθώς μπορεί να ελαττώσει και τις απαιτούμενες δόσεις ασβεστίου και βιταμίνης D₃ από το στόμα^(3,4,7).

Σε ότι αφορά στην ειδική αντιμετώπιση της υπασβεστιαμίας που απαιτείται σε ορισμένες από τις καταστάσεις του Πίνακα 1, η θεραπεία της υπασβεστιαμίας στη ΧΝΝ αποτελεί τμήμα της συνολικής θεραπείας του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού της ΧΝΝ. Η ανάπτυξη αυτού του θέματος, το οποίο είναι ιδιαίτερα γνωστό στη νεφρολογική κοινότητα, εκφεύγει των ορίων του παρόντος κεφαλαίου. Η θεραπεία του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού και του συνδρόμου πεινασμένου οστού στηρίζονται στις ίδιες αρχές, αλλά στη δεύτερη περίπτωση απαιτούνται συνήθως πολύ μεγάλες δόσεις από του στόματος ασβεστίου, πιθανώς για μεγάλο χρονικό διάστημα, έως ότου αναλάβει ο αυτομεταμοσχευθείς παραθυρεοειδής αδένας^(3,4). Σε καταστάσεις υπομαγνησισμίας, ευνόητο είναι ότι απαιτείται διόρθωση του ελλείμματος Mg²⁺, καθώς η διόρθωση της υπασβεστιαμίας είναι δύσκολο να επιτευχθεί εάν δεν αποκατασταθούν πρώτα τα επίπεδα του Mg²⁺^(3,7). Η υπασβεστιαμία που συνοδεύει τη χρήση διαλυμάτων κιτρικών, απαιτεί συνήθως επείγουσα αντιμετώπιση. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται πρόληψη της υπασβεστιαμίας με ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου, σύμφωνα με αυστηρά καθορισμένα πρωτόκολλα, ανάλογα με το λόγο της χορήγησης κιτρικών. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις του πίνακα 1, η θεραπεία συνήθως κατευθύνεται στην υποκείμενη νόσο.

6. Επίλογος

Η υπασβεσταιμία αποτελεί μία σχετικά συχνή βιοχημική διαταραχή, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή. Γι' αυτό το λόγο, η συμπτωματική ή η βαριά υπασβεσταιμία απαιτούν έγκαιρη διάγνωση και επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση. Η προσεκτική αξιολόγηση του ιστορικού, της κλινικής εικόνας και ορισμένων βασικών εργαστηριακών εξετάσεων μπορούν στις περισσότερες περιπτώσεις να οδηγήσουν σύντομα στην ορθή αιτιολογική διάγνωση και, έτσι, να κατευθύνουν της χρόνια θεραπευτική αντιμετώπιση.

7. Βιβλιογραφία

1. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: calcium. *Lancet* 1998; 352: 306-311.
2. Thakker RV. Parathyroid disorders and diseases altering calcium metabolism. In: Warrall D, Cox T, Firth J, Benz E, eds. *Oxford textbook of medicine*. 4th ed. Oxford, Oxford University Press, 2003.
3. Bushinsky DA. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM et al, eds. *Primer on kidney diseases*, 4th Ed. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders 2005: 120-126.
4. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008; 336: 1298-1232.
5. Hastbacka J, Pettila V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1264-1269.
6. Aishah AB, Foo YN. A retrospective study of serum calcium levels in a hospital population in Malaysia. *Med J Malaysia* 1995; 50: 246-249.

7. Druecke TB, Lacour B. Disorders of calcium, phosphate and magnesium metabolism. In: Feehaly J, Floege J, Johnson RJ. *Comprehensive clinical nephrology*, 3rd Ed, Philadelphia, PA, Mosby Elsevier Inc, 2007; 123-140.
8. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; 343: 1863-1875.
9. Bastepe M, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism and mechanisms of resistance toward multiple hormones: molecular evidence to clinical presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4055-4058.
10. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 635-642.
11. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-806.
12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
13. Urbano FL. Signs of hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's. *Hosp Physician* 2000; 36: 43-45.
14. Netter FH. Clinical manifestations of acute hypocalcemia. In: *The Ciba collection of medical illustrations*. Vol 4, Summit, NJ, Ciba Pharmaceutical Company, 1965: 185.
15. Velasco PJ, Manshadi M, Breen K, Lippmann S. Psychiatric aspects of parathyroid disease. *Psychosomatics* 1999; 40: 486-490.
16. Guise TA, Mundy GR. Clinical review 69: Evaluation of hypocalcemia in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1473-1478.
17. Bosworth M, Mouw D, Skolnik DC, Hoekzema G. Clinical inquiries: what is the best workup for hypocalcemia? *J Fam Pract* 2008; 57: 677-679.
18. Rosenberger K. Management of electrolyte abnormalities: hypocalcemia, hypomagnesemia, and hypokalemia. *J Am Acad Nurse Pract*

1998; 10: 209-217.

19. Singer FR. Medical management of nonparathyroid hypercalcemia and hypocalcemia. Otolaryngol Clin North Am 1996; 29: 701-710.

20. Rude RK. Hypocalcemia and hypoparathyroidism. Curr Ther Endocrinol Metab 1997; 6: 546-551.

21. Sikjaer T, Rejnmark L, Mosekilde L. PTH Treatment in Hypoparathyroidism. Curr Drug Saf 2011; 6: 89-99.

Ερωτήσεις

1. Ο θάνατος εξαιτίας υπασβεσταιμίας μπορεί να προέλθει από:

- α) Σπασμό του διαφράγματος;
- β) Σπασμό των λαρυγγικών μυών;
- γ) Κολποκοιλιακό αποκλεισμό;
- δ) Τα β και γ;

2. Οι ασθενείς με χρόνια υπασβεσταιμία μπορεί να αναπτύξουν από τους οφθαλμούς:

- α) Αμφιβληστροειδοπάθεια;
- β) Γλαύκωμα;
- γ) Καταράκτη;
- δ) Επιπεφυκίτιδα;

3. Το διορθωμένο ασβέστιο σε mg/dl υπολογίζεται από τον τύπο:

- α) Μετρούμενο ασβέστιο + $[0,8 \times (4 - \text{αλβουμίνη ορού})]$;
- β) Μετρούμενο ασβέστιο - $[0,8 \times (4 + \text{αλβουμίνη ορού})]$;
- γ) Μετρούμενο ασβέστιο + $[0,8 \times (3,5 - \text{αλβουμίνη ορού})]$;
- δ) Μετρούμενο ασβέστιο - $[0,6 \times (3,5 - \text{αλβουμίνη ορού})]$;

4. Η οξεία συμπτωματική υπασβεστιαμία πρέπει να αντιμετωπίζεται με:

- α) Από του στόματος χορήγηση ανθρακικού ασβεστίου;
- β) Ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου;
- γ) Από του στόματος χορήγηση γλυκοεπτονικού ασβεστίου;
- δ) Ενδοφλέβια χορήγηση χλωριούχου ασβεστίου;

5. Ασθενείς με χρόνια υπασβεστιαμία και ανεπάρκεια της ΡΤΗ χρειάζονται:

- α) 0,5-1 gr/24ωρο από του στόματος ασβεστίου και χοληκαλσιφερόλη ή εργοκαλσιφερόλης;
- β) 2-4 gr/24ωρο από του στόματος ασβεστίου και χοληκαλσιφερόλη ή εργοκαλσιφερόλης;
- γ) 0,5-1 gr/24ωρο από του στόματος ασβεστίου και καλσιτριόλη ή αλφακαλσιδόλη;
- δ) 2-4 gr/24ωρο από του στόματος ασβεστίου και καλσιτριόλη ή αλφακαλσιδόλη;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. γ
- 3. α
- 4. β
- 5. δ

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός- Νεφρική οστεοδυστροφία

Ευστάθιος Μητσόπουλος

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

Κύρια σημεία

- Ο όρος νεφρική οστεοδυστροφία περιορίζεται σήμερα στη μελέτη των διαταραχών της μορφολογίας του οστού όπως εμφανίζονται στην οστική βιοψία

- Η ινώδης κυστική οστεΐτιδα χαρακτηρίζεται από μεγάλη αύξηση του οστικού μεταβολισμού με αύξηση των οστεοκλαστών, των οστεοβλαστών και του ρυθμού σχηματισμού του οστού, ενώ η εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο μέτωπο μεταλλοποίησης είναι φυσιολογική ή αυξημένη

- Στην οστεομαλακία παρατηρείται ελαττωματική μεταλλοποίηση εξαιτίας έλλειψης της βιταμίνης D_3 με αποτέλεσμα την πάχυνση της στιβάδας του οστεοειδούς

- Στην αδυναμική νόσο παρατηρείται ελαττωματική μεταλλοποίηση εξαιτίας έλλειψης της βιταμίνης D_3 με αποτέλεσμα την πάχυνση της στιβάδας του οστεοειδούς

- Η νεφρική απέκκριση του φωσφόρου παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στις μεταβολές των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στην υπόθεση της ύπαρξης ορμονών που ρυθμίζουν (αυξάνουν) την απέκκριση του φωσφόρου και οι οποίες ονομάστηκαν φωσφατονίνες

- Τα επίπεδα της καλσιτριόλης μειώνονται σε πρώιμα στάδια της ΧΝΝ (GFR=40-80 ml/min) κυρίως εξαιτίας της κατακράτησης του φωσφόρου και της ελάττωσης της λειτουργούσας νεφρικής μάζας

- Εκτός από την κατακράτηση του φωσφόρου και άλλες ουσίες όπως το ουρικό οξύ και διάφορες ουραιμικές τοξίνες ενοχοποιούνται για τη μείωση της παραγωγής της $1,25(OH)_2D_3$ από την $25(OH)D_3$

- Το μέγεθος των παραθυρεοειδών αδένων θεωρείται αρκετά καλό κριτήριο της

βαρύτητας του ΔΥΠΘ

- Οι μεγαλύτεροι σε μέγεθος παραθυροειδείς αδένες παρουσιάζουν συχνότερα οζώδη υπερπλασία παρά διάχυτη. Η νεοπλαστική αυτή ανάπτυξη του παραθυροειδικού ιστού θεωρείται ότι συνοδεύει βαρύτερες μορφές ΔΥΠΘ, υποδηλώνει αυτόνομη ανάπτυξη και αντιστοιχεί στον παλαιότερο όρο «τριτογενής» υπερπαραθυροειδισμός

1. Εισαγωγή

Η πρώτη συσχέτιση μεταξύ νεφρικής βλάβης και οστικών διαταραχών έγινε από τον Lucas και δημοσιεύθηκε στο Lancet το 1883⁽¹⁾. Αρκετά χρόνια αργότερα, το 1943 εισήχθη ο όρος νεφρική οστεοδυστροφία (ΝΟΔ) από τους Liu και Chu⁽²⁾. Την περίοδο εκείνη η ΝΟΔ δεν αποτελούσε κύριο πρόβλημα στην αντιμετώπιση των ασθενών, διότι άμεση προτεραιότητα ήταν η επιβίωσή τους. Τις επόμενες όμως 10ετίες, η συνεχής βελτίωση των μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και η παράταση της επιβίωσης των ασθενών είχε ως αποτέλεσμα η ΝΟΔ να γίνει συχνή επιπλοκή του τελικού σταδίου της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Στη συνέχεια, παρά τη μεγάλη πρόοδο που σημειώθηκε στην κατανόηση της παθογένειας και στην αντιμετώπιση της ΝΟΔ, αυτή συνέχισε να αποτελεί όπως και σήμερα ένα από τα σοβαρότερα κλινικά προβλήματα. Η KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) εισήγαγε το 2005 τον όρο Χρόνια Νεφρική Νόσος - Διαταραχές Μετάλλων και Οστών με τα αρχικά ΧΝΝ-ΔΜΟ (chronic kidney disease - mineral bone disorders, CKD-MBD)⁽³⁾. Ο όρος αυτός δημιουργήθηκε για να περιγράψει το σύνδρομο της ΧΝΝ που σχετίζεται με τις διαταραχές των μετάλλων και των οστών καθώς και με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Ο όρος ΝΟΔ περιορίζεται σήμερα στη μελέτη των διαταραχών της μορφολογίας του οστού όπως εμφανίζονται στην οστική βιο-

ψία. Στο κείμενο που ακολουθεί θα περιγραφούν οι διάφορες μορφές της ΝΟΔ και στη συνέχεια θα αναλυθούν οι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια του δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού (ΔΥΠΘ), μεταξύ των οποίων κυρίαρχη θέση έχει και η υπασβεσταιμία.

2. Μορφές νεφρικής οστεοδυστροφίας

Έχει βρεθεί ότι η ΝΟΔ παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών που κυμαίνονται από καταστάσεις με πολύ μειωμένο, μέχρι διαταραχές με πολύ αυξημένο οστικό μεταβολισμό. Με την επίδραση διαφόρων παραγόντων και ιδιαίτερα της θεραπευτικής αγωγής, μπορεί να παρατηρηθεί μετάπτωση από μία μορφή ΝΟΔ σε μία άλλη⁽⁴⁾. Οι μορφές ΝΟΔ είναι:

α) ΝΟΔ με αυξημένη οστική ανακατασκευή (high turnover): Πρόκειται για την οστική νόσο του ΔΥΠΘ που έχει και την παλαιότερη ονομασία ινώδης κυστική οστεΐτιδα. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη αύξηση του οστικού μεταβολισμού με αύξηση των οστεοκλαστών, των οστεοβλαστών και του ρυθμού σχηματισμού του οστού (bone formation rate-BFR), ενώ η εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο μέτωπο μεταλλοποίησης είναι φυσιολογική ή αυξημένη. Οι οστεοβλάστες υπερπαραγωγή κολλαγόνου (οστεοειδές) που δεν είναι δυνατό να ασβεστοποιηθεί και αθροίζεται, ενώ παράλληλα παρατηρείται παραδοκιδώδης εναπόθεση ινών κολλαγόνου (ίνωση). Το παραγόμενο οστόν έχει σύσταση υφαντού⁽⁴⁾.

β) ΝΟΔ με μειωμένη οστική ανακατασκευή (low turnover): Χαρακτηρίζεται από μείωση του BFR και της εναπόθεσης των αλάτων ασβεστίου στο μέτωπο ασβέστωσης. Διακρίνονται 2 υποομάδες:

β1) Οστεομαλακία: Σ' αυτή τη διαταραχή παρατηρείται ελαττωματική μεταλλοποίηση εξαιτίας έλλειψης της βιταμίνης D₃ με αποτέλεσμα την πά-

χυνση της στιβάδας του οστεοειδούς. Δηλαδή, σε αντίθεση με τον ΔΥΠΘ παρόλο που στην οστεομαλακία η παραγωγή οστεοειδούς είναι μειωμένη, αθροίζεται διότι δεν μεταλλοποιείται.

β2) Αδυναμική οστική νόσος (ΑΔΟΝ): Η ιστολογική αυτή εικόνα οφείλεται στο ότι η διαταραχή της εναπόθεσης αλάτων ασβεστίου είναι ανάλογου βαθμού με τη μείωση του BFR, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει αύξηση του όγκου του οστεοειδούς. Η μεγάλη μείωση του οστικού μεταβολισμού είναι εμφανής από την συνήθως πλήρη απουσία οστεοβλαστών, τη μεγάλη μείωση του αριθμού των οστεοκλαστών και την έλλειψη καθήλωσης τετρακυκλίνης. Συνήθως υπάρχει λεπτή στιβάδα οστεοειδούς που μπορεί να καλύπτει μεγαλύτερο από τα φυσιολογικά όρια ποσοστό της επιφάνειας των οστικών δοκίδων⁽⁵⁾. Η νόσος συχνά αναφερόταν και ως απλαστική οστική νόσος. Όμως ο όρος αδυναμική αποδίδει ορθότερα την ιστολογική εμφάνιση της βλάβης με τον αδρανή οστικό μεταβολισμό και την απώλεια κάθε οστεοκυτταρικής δραστηριότητας, ενώ ο όρος απλαστική είναι ορθότερο να χρησιμοποιείται για την περιγραφή συγγενών διαταραχών ή απουσία δομής ή οργάνου. Επίσης, η ΑΔΟΝ που δεν οφείλεται σε εναπόθεση αργιλίου (Al) χαρακτηρίζεται και ως ιδιοπαθής.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η υπερφόρτωση του οργανισμού με Al οδηγεί σε οστεομαλακία ή ΑΔΟΝ. Έχει προταθεί και έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι, για να τεθεί η διάγνωση της οστικής νόσου του Al, η καθήλωσή του πρέπει να υπάρχει σε ποσοστό >25% (κατ' άλλους >30%) της επιφάνειας των οστικών δοκίδων^(6,7). Αποτέλεσμα αυτής της καθήλωσης είναι η καθυστέρηση της μεταλλοποίησης. Συσσωρεύεται επίσης Al στους παραθυρεοειδείς αδένες και έτσι καταστέλλεται η έκκριση της PTH.

γ) Μικτή μορφή ΝΟΔ: Παρουσιάζει χαρακτηριστικά των δύο προηγούμενων κατηγοριών, δηλαδή περιοχές με αυξημένη ανακατασκευή και περι-

οχές με μειωμένο οστικό μεταβολισμό. Μπορεί να είναι μεταβατική μορφή. Συνήθως προέχουν οι οστικές αλλοιώσεις του ΔΥΠΘ, γι' αυτό και συχνά κατατάσσεται μαζί με τη μορφή της αυξημένης ανακατασκευής. Ο αριθμός των οστεοκλαστών είναι συνήθως αυξημένος. Περιοχές με πολυάριθμους οστεοβλάστες, υφαντό οστεοειδές και ίνωση συνυπάρχουν με γειτονικές περιοχές πεταλιώδους οστού με λίγα κύτταρα και μειωμένη καθήλωση τετρακυκλίνης⁽⁴⁾.

Οι ιστομορφομετρικοί δείκτες που προτάθηκαν από τους Sherrard και συν.⁽⁷⁾ για την κατάταξη της ΝΟΔ είναι ο BFR, η επιφάνεια του οστεοειδούς και ο βαθμός της ίνωσης (Πίνακας 1).

Μορφή ΝΟΔ	Ίνωση*	Οστεοειδές**	BFR***
Φυσιολογικά ευρήματα	0	1-7%	108-500
Ήπιες αλλοιώσεις	<0,5%	<15%	>108
Ινώδης οστεΐτιδα	>0,5%	<15%	Μη διαγνωστικό
Μικτή	>0,5%	>15%	Μη διαγνωστικό
Οστεομαλακία	<0,5%	>15%	Μη διαγνωστικό
Αδυναμική νόσος	<0,5%	<15%	<108

Πίνακας 1: Ιστολογική ταξινόμηση της ΝΟΔ (από Sherrard και συν., *Kidney Int*; 1993)

(* % της επιφάνειας με ίνωση επί της ιστικής επιφάνειας, ** % της επιφάνειας με οστεοειδές επί της ολικής οστικής επιφάνειας, *** $\mu\text{m}^2/\text{mm}^2$ ιστικής επιφάνειας/ημέρα)

Πρόσφατα για την εκτίμηση της ΝΟΔ με βάση τα αποτελέσματα της νεφρικής βιοψίας συμφωνήθηκε από την KDIGO η αξιολόγηση 3 ιστολογικών παραμέτρων, του οστικού μεταβολισμού (turnover, T), της μεταλλοποίησης (mineralization, M) και του όγκου του οστού (bone volume, V, σύστημα

TMV) (Πίνακας 2)⁽³⁾. Ο μεταβολισμός και ο όγκος του οστού μπορούν να χαρακτηριστούν ως φυσιολογικός, ελαττωμένος ή αυξημένος, ενώ η μεταλλοποίηση ως φυσιολογική ή μη φυσιολογική.

Σύστημα TMV	ΔΥΠΘ	ΑΔΟΝ	Μικτή μορφή	ΟΜ
Μεταβολισμός (T)	Αυξημένος	Μειωμένος	Αυξημένος	Μειωμένος
Μεταλλοποίηση (M)	Φυσιολογική	Φυσιολογική	Μη φυσιολογική	Μη φυσιολογική
Όγκος (V)	Ελαττωμένος έως αυξημένος	Ελαττωμένος έως φυσιολογικός	Φυσιολογικός	Ελαττωμένος έως φυσιολογικός

Πίνακας 2: Σύστημα ταξινόμησης TMV της NOΔ (ΔΥΠΘ: δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, ΑΔΟΝ: αδυναμική οστική νόσος, ΟΜ: οστεομαλακία)

Το σύστημα ταξινόμησης TMV περιγράφει με μεγαλύτερη ακρίβεια το εύρος των παθολογοανατομικών διαταραχών που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΧΝΝ.

3. Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Παθογένεια: Οι κύριοι παθογενετικοί παράγοντες που προκαλούν υπερλειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων και αύξηση της έκκρισης της παραθορμόνης (PTH) φαίνονται στον πίνακα 4.

Κατακράτηση φωσφόρου - Υπερφωσφαταιμία

Υπασβεσταιμία

Αύξηση της φωσφατονίνης FGF23

Μείωση της παραγωγής της βιταμίνης D₃

Αντίσταση στη δράση της PTH

Διαταραχή των υποδοχέων της βιταμίνης D₃

Αύξηση της μάζας και αυτόνομη υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων

Αύξηση του σημείου ρύθμισης του ασβεστίου

Πίνακας 4: Παράγοντες που συμβάλλουν στην παθογένεια του ΔΥΠΘ

Κατακράτηση φωσφόρου - Υπερφωσφαταιμία: Οι Slatopolsky και συν. δημοσίευσαν την υπόθεση της ανταλλαγής (trade off hypothesis) το 1973⁽⁸⁾. Σύμφωνα μ' αυτή, κάθε φορά που μειώνεται η σπειραματική διήθηση συμβαίνει κατακράτηση φωσφόρου. Αυτή η παροδική υπερφωσφαταιμία οδηγεί σε μείωση του ιονισμένου ασβεστίου, εξαιτίας της καθήλωσης αλάτων ασβεστίου και φωσφόρου στους ιστούς. Η υπασβεσταιμία διεγείρει την έκκριση της PTH, η οποία μειώνει την επαναρρόφηση του φωσφόρου από το εγγύς νεφρικό σωληνάριο και προκαλεί φωσφατουρία. Τελικά, τα επίπεδα του ασβεστίου και του φωσφόρου επανέρχονται στα φυσιολογικά όρια, με τίμημα τη μόνιμη αύξηση της PTH, που αυξάνει ακόμη περισσότερο κάθε φορά που μειώνεται η σπειραματική διήθηση.

Επίσης, είναι γνωστό ότι ο φωσφόρος ρυθμίζει την παραγωγή της 1,25(OH)₂D₃ επηρεάζοντας τη δραστικότητα της 1α-υδροξυλάσης. Έτσι, η υπερφωσφαταιμία δρώντας ανασταλτικά στην 1α-υδροξυλάση μειώνει τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D₃ και μπορεί να οδηγήσει σε ΔΥΠΘ⁽⁹⁾.

Έχει αποδειχτεί πειραματικά ότι η υψηλή δίαιτα σε φωσφόρο αυξάνει το mRNA της προ-προPTH και προκαλεί υπερπλασία των παραθυρεοειδικών κυττάρων ανεξάρτητα από το ασβέστιο και την καλσιτριόλη. Αναφέρεται ότι μπορεί ο φωσφόρος να επηρεάζει τη σύσταση των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης των παραθυρεοειδικών κυττάρων, τη μετακίνηση του ασβεστίου από και προς τα κύτταρα και τη ρύθμιση των υποδοχέων της 1,25(OH)₂D₃⁽⁹⁾.

Υπασβεστιαμία: Η μείωση του εξωκυττάρου ιονισμένου ασβεστίου προκαλεί αύξηση της σύνθεσης και της έκκρισης της PTH αλλά και υπερτροφία και υπερπλασία των παραθυροειδών αδένων⁽¹⁰⁾. Οι κυριότεροι παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόκληση υπασβεστιαμίας είναι η κατακράτηση του φωσφόρου, η μείωση της παραγωγής της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ που οδηγεί σε ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και η αντίσταση στη δράση της PTH.

Η επίδραση του ασβεστίου στα κύτταρα των παραθυροειδών αδένων ασκείται διαμέσου ειδικών υποδοχέων ασβεστίου που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη. Παρόμοιοι υποδοχείς υπάρχουν και σ' άλλα κύτταρα που υπεισέρχονται στο μεταβολισμό του ασβεστίου, όπως τα θυροειδικά που εκκρίνουν καλσιτονίνη, τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς σωληναρίων που συνθέτουν την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, οι οστεοκλάστες κ.ά⁽¹⁰⁾.

Αύξηση της φωσφατονίνης FGF23: Η νεφρική απέκκριση του φωσφόρου παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στις μεταβολές των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στην υπόθεση της ύπαρξης ορμονών που ρυθμίζουν την απέκκριση του φωσφόρου και οι οποίες ονομάστηκαν φωσφατονίνες. Η FGF23 φαίνεται μέχρι τώρα να έχει μεγαλύτερη δράση στη ΧΝΝ και έτσι μελετήθηκε περισσότερο.

Η φυσιολογική απάντηση στην υπερφωσφαταιμία είναι η αύξηση της PTH και της FGF23. Και οι 2 αυτές ορμόνες αυξάνουν την απέκκριση του φωσφόρου δια των ούρων. Διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη δράση τους στον άξονα της βιταμίνης D_3 . Η PTH διεγείρει τη δραστηριότητα της 1α -υδροξυλάσης και συνεπώς αυξάνει την παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, η οποία δρα στους παραθυροειδείς και μειώνει την έκκριση PTH. Αντίθετα, η FGF23 αναστέλλει τη δράση της 1α -υδροξυλάσης μειώνοντας την παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ που στη συνέχεια αναστέλλει την περαιτέρω έκκριση της FGF23. Οι δράσεις της PTH υπερισχύουν σε καταστάσεις

υπερφωσφαταιμίας και χαμηλού ασβεστίου, ενώ η FGF23 υπερισχύει σε υψηλά επίπεδα φωσφόρου και ασβεστίου διότι τα τελευταία θα ανέστειλαν την έκκριση της PTH⁽¹¹⁾.

Μείωση της παραγωγής της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ παράγεται από την υδροξυλίωση της $25(\text{OH})\text{D}_3$ με την επίδραση της 1α-υδροξυλάσης, που βρίσκεται στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς νεφρικών σωληναρίων. Τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στα εγγύς σωληνάρια μπορούν να καταστείλουν άμεσα τη νεφρική σύνθεση της καλσιτριόλης, με συνέπεια την αυξημένη έκκριση PTH, είτε έμμεσα εξαιτίας ελάττωσης της συγκέντρωσης του ασβεστίου του ορού είτε, κυρίως, άμεσα εξαιτίας της ελαττωμένης ανασταλτικής δράσης της καλσιτριόλης στους παραθυρεοειδείς αδένες⁽¹²⁾. Έχει επίσης αναφερθεί ότι τα μειωμένα επίπεδα καλσιτριόλης μεταβάλλουν το «σημείο ρύθμισης» (set point) στη σχέση του ασβεστίου με την PTH, με αποτέλεσμα τα φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου να μην επαρκούν για την καταστολή της έκκρισης της PTH. Άλλες όμως μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτή τη μεταβολή στο «σημείο ρύθμισης» σε ασθενείς με ΧΝΝ⁽¹³⁾.

Τα επίπεδα της καλσιτριόλης μειώνονται σε πρώιμα στάδια της ΧΝΝ (GFR=40-80 ml/min) κυρίως εξαιτίας της κατακράτησης του φωσφόρου και της ελάττωσης της λειτουργούσας νεφρικής μάζας⁽¹²⁾. Τα φυσιολογικά επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ που παρατηρούνται σε ασθενείς με ήπια ΧΝΝ μπορεί να οφείλονται στην αύξηση της παραγωγής ή/και της δραστηρότητας της 1α-υδροξυλάσης που προκαλούν τα αυξημένα επίπεδα της PTH. Η παρατήρηση αυτή αποτελεί μία νεότερη εκδοχή της υπόθεσης «της ανταλλαγής». Έτσι, η αύξηση της PTH μπορεί να αποτελεί το τίμημα της διατήρησης ικανοποιητικών επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Η χορήγηση καλσιτριόλης από την άλλη, μπορεί μερικά να θεραπεύσει τον υπερπαραθυρεοειδισμό, τόσο σε πρώιμο, όσο και σε προχωρημένο στάδιο⁽¹⁴⁾.

Εκτός από την κατακράτηση του φωσφόρου και άλλες ουσίες, όπως το

ουρικό οξύ και διάφορες ουραιμικές τοξίνες ενοχοποιούνται για τη μείωση της παραγωγής της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ από την $25(\text{OH})\text{D}_3$ ⁽¹⁵⁾.

Έχει επίσης βρεθεί ότι στην ανάπτυξη του ΔΥΠΘ συμβάλλει και η μειωμένη απάντηση στην καλσιτριόλη. Φυσιολογικές δηλαδή συγκεντρώσεις καλσιτριόλης μπορεί να μην είναι ικανές να καταστείλουν την έκκριση της PTH, ίσως εξαιτίας μείωσης του αριθμού των υποδοχέων της καλσιτριόλης (vitamin D receptors-VDRs) στους παραθυρεοειδείς αδένες⁽¹⁶⁾. Αυτή η διαταραχή μπορεί να εμφανιστεί σχετικά νωρίς σε πειραματόζωα. Βασικό ρόλο στη μείωση αυτή των VDRs φαίνεται ότι παίζουν τα χαμηλά επίπεδα της καλσιτριόλης, αφού η χορήγηση της τελευταίας διορθώνει σημαντικά αυτή τη διαταραχή. Ίσως σε πιο προχωρημένα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας συμβάλλουν και ουραιμικές τοξίνες, τόσο στη μείωση της σύνθεσης των υποδοχέων, όσο και της ικανότητας σύνδεσης του συμπλέγματος ορμόνη-υποδοχέα στον πυρήνα. Μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ έδειξαν ότι η μείωση των VDRs είναι περισσότερο έντονη σε περιοχές με οζώδη παρά με διάχυτη υπερπλασία.

Αντίσταση στη δράση της PTH: Η αντίσταση των οστών στην ασβεστιαμική δράση της PTH είναι άλλος ένας παράγοντας που φαίνεται ότι συμβάλλει στην εμφάνιση του ΔΥΠΘ στη ΧΝΝ⁽¹⁷⁾. Εμφανίζεται σε πρώιμα στάδια της ΧΝΝ και διαδραματίζει ρόλο στην πρόκληση υπασβεστιαμίας. Η αντίσταση στην PTH οφείλεται πρωταρχικά στη ρύθμιση «προς τα κάτω» (down regulation) ή στην «απευαισθητοποίηση» των υποδοχέων της PTH που προκαλείται από τα υψηλά κυκλοφορούντα επίπεδα της PTH, μολονότι και η μείωση των επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και η υπερφωσφαταιμία έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση αυτής της διαταραχής⁽¹⁸⁾.

Αύξηση της μάζας και αυτόνομη υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων: Το μέγεθος των παραθυρεοειδών αδένων θεωρείται αρκετά καλό κριτήριο της βαρύτητας του ΔΥΠΘ. Η αυξημένη μάζα των αδένων

συμβάλλει από μόνη της στην αυξημένη βασική έκκριση της ΡΤΗ. Η σημασία της φαίνεται από πρόσφατες μελέτες που υποστηρίζουν ότι αδένες μεγέθους μεγαλύτερου από 1 cm προδικάζουν μη ικανοποιητική απάντηση στη συντηρητική αγωγή⁽¹⁰⁾.

Είναι επίσης γνωστό ότι οι μεγαλύτεροι σε μέγεθος παραθυροειδείς αδένες παρουσιάζουν συχνότερα οζώδη υπερπλασία παρά διάχυτη. Η νεοπλαστική αυτή ανάπτυξη του παραθυροειδικού θεωρείται ότι συνοδεύει βαρύτερες μορφές ΔΥΠΘ, υποδηλώνει αυτόνομη ανάπτυξη και αντιστοιχεί στον παλαιότερο όρο «τριτογενής» υπερπαραθυροειδισμός. Τα κύτταρα της οζώδους υπερπλασίας έχουν μεγαλύτερη δυνατότητα πολλαπλασιασμού και δεν καταστέλλονται κανονικά από την υπερασβεσταιμία και τη χορήγηση καλσιτριόλης (διότι έχουν μειωμένο αριθμό VDRs). Πρόσφατες μελέτες του πολυμορφισμού του DNA στο χρωμόσωμα Χ αποδίδουν την αυτόνομη αύξηση των παραθυροειδών αδένων στη μονοκλωνική αύξηση των κυττάρων, που είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης ενός ή περισσότερων γονιδίων⁽¹⁰⁾.

4. Βιβλιογραφία

1. Lucas RC. On a form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. *Lancet* 1883; 1: 993-994.
2. Liu S, Chu H. Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (A.T. 10) and iron. *Medicine* 1943; 22: 103-107.
3. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-1953.

4. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211.
5. Fournier A, Moriniere P, Cohen Marie A. Adynamic bone disease - is it actually a disease? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 454-457.
6. Malluche HH, Faugere MC. The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1631-1642.
7. Sherrard DJ, Hercz G, Pey Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. An evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-442.
8. Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in renal disease. *Kidney Int* 1973; 4: 141-148.
9. Slatopolsky E, Martin KJ. The parathyroids in renal disease. Pathophysiology. In: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R, eds. *The Parathyroids*. New York, Raven Press 1994: 711-719.
10. Drueke T. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 259-272.
11. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1637-1647.
12. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 663-679.
13. Goodman WG, Belin T, Gales B, et al. Calcium-regulated parathyroid hormone release in patients with mild or advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1995; 48: 1553-1558.
14. Wilson L, Felsenfeld A, Dreezner M, et al. Altered divalent ion metabolism in early renal failure. Role of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. *Kidney Int* 1985; 27: 565-573.
15. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. The biological action

of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 605-612.

16. Denda M, Finch J, Brown AJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroids glands of uremic rats. *Kidney Int* 1996; 49: 34-39.

17. Naven-Many T, Rahaminov R, Liuni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphorus, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 1786-1793.

18. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int* 1991; 40: 1063-1068.

Ερωτήσεις

1. Στον ΔΥΠΘ τα ευρήματα στη βιοψία οστού είναι:

- α) Φυσιολογικός οστικός μεταβολισμός και φυσιολογική μεταλλοποίηση;*
- β) Αυξημένος οστικός μεταβολισμός και μη φυσιολογική μεταλλοποίηση;*
- γ) Μειωμένος οστικός μεταβολισμός και φυσιολογική μεταλλοποίηση;*
- δ) Αυξημένος οστικός μεταβολισμός και φυσιολογική μεταλλοποίηση;*

2. Στην ΟΜ τα ευρήματα στη βιοψία οστού είναι:

- α) Φυσιολογικός οστικός μεταβολισμός και φυσιολογική μεταλλοποίηση;*
- β) Μειωμένος οστικός μεταβολισμός και μη φυσιολογική μεταλλοποίηση;*
- γ) Μειωμένος οστικός μεταβολισμός και φυσιολογική μεταλλοποίηση;*
- δ) Αυξημένος οστικός μεταβολισμός και φυσιολογική μεταλλοποίηση;*

3. Στην ΑΔΟΝ τα ευρήματα στη βιοψία οστού είναι:

- α) Φυσιολογικός οστικός μεταβολισμός και φυσιολογική μεταλλοποίηση;*
- β) Μειωμένος οστικός μεταβολισμός και μη φυσιολογική μεταλλοποίηση;*

- γ) Μειωμένος οστικός μεταβολισμός και φυσιολογική μεταλλοποίηση;
δ) Αυξημένος οστικός μεταβολισμός και φυσιολογική μεταλλοποίηση;

4. Παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση της 1α-υδροξυλάσης και μειώνουν τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ είναι:

- α) Η υπερφωσφαταιμία;
β) Η υπασβεσταιμία;
γ) Η αύξηση της FGF23;
δ) Η αύξηση της PTH;

5. Παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόκληση υπασβεσταιμίας στη ΧΝΝ είναι:

- α) η κατακράτηση του φωσφόρου;
β) η μείωση της παραγωγής της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$;
γ) Ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός;
δ) Η αντίσταση στη δράση της PTH;

Απαντήσεις

1. δ
2. β
3. γ
4. α, γ
5. α, β, δ

Καλσιφύλαξη

Θεόδωρος Ελευθεριάδης

Εκλεγμένος Λέκτορας Νεφρολογίας
Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Κύρια σημεία

- Ιστοπαθολογικά η καλσιφύλαξη χαρακτηρίζεται από επασβέστωση του μέσου χιτώνα, υπερπλασία του έσω χιτώνα και συχνά θρόμβωση του αυλού των αρτηριολίων του δέρματος

- Κλινικά εντοπίζεται συνήθως στους μηρούς, την κοιλιά και τους γλουτούς. Αρχικά ως σκληρές υποδόριες πλάκες, συχνά στη συνέχεια ως επώδυνη δικτυωτή πελίδνωση και τελικά ως νεκρωτικές εξελκώσεις

- Αν και κατά κανόνα αφορά ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, παρατηρείται και επί απουσίας της τελευταίας

- Παθογενετικά ρόλο παίζουν οι διαταραχές του μεταβολισμού ασβεστίου και φωσφόρου (αυξημένο γινόμενο $Ca \times P$), η ελάττωση ουσιών που παρεμποδίζουν τις έκτοπες επασβεστώσεις και η φλεγμονή

- Η πρόγνωση είναι βαρύτερη και η συνήθης αιτία θανάτου η σήψη

- Κλασικά η θεραπεία περιλαμβάνει τοπικά μέτρα και επιθετική αντιμετώπιση των διαταραχών του μεταβολισμού Ca και P

- Πολλές νέες θεραπείες δοκιμάζονται με περισσότερο υποσχόμενες προς το παρόν το θειοθειικό νάτριο και το υπερβαρικό οξυγόνο

1. Περίληψη

Η καλσιφύλαξη έχει κακή πρόγνωση, αλλά ευτυχώς αποτελεί σπάνια κατάσταση. Αν και κατά κανόνα παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια νε-

φρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) τελικού σταδίου, έχουν περιγραφεί και περιστατικά σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Η καλσιφύλαξη χαρακτηρίζεται από επασβέστωση του μέσου χιτώνα των αρτηριολίων και τελικά από θρόμβωση του αυλού τους, με συνέπεια εξαιρετικά επώδυνες δερματικές νεκρώσεις. Ο θάνατος συνήθως οφείλεται σε σηψαιμία. Με βάση τα όσα είναι μέχρι τώρα γνωστά για την παθογένεια της καλσιφύλαξης, τόσο η πρόληψη, όσο και η θεραπεία, βασίζονται σε παρεμβάσεις επί του μεταβολισμού του Ca και του P. Αν και έχουν προταθεί διάφορες νέες θεραπείες, εξαιτίας της σποραδικότητας των περιστατικών δεν υπάρχουν επαρκή τελικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την μία ή την άλλη.

2. Εισαγωγή

Στο παρόν κεφάλαιο θα αναπτυχθεί περιληπτικά η καλσιφύλαξη. Πρόκειται για παθολογική κατάσταση με κακή πρόγνωση, που ευτυχώς είναι σπάνια. Αν και συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου, έχουν περιγραφεί και περιστατικά σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Η καλσιφύλαξη χαρακτηρίζεται από επασβέστωση του μέσου χιτώνα των αρτηριολίων και τελικά από θρόμβωση του αυλού τους με συνέπεια εξαιρετικά επώδυνες δερματικές νεκρώσεις. Ο θάνατος συνήθως οφείλεται σε σηψαιμία. Με βάση τα όσα είναι μέχρι τώρα γνωστά για την παθογένεια της καλσιφύλαξης, τόσο η πρόληψη, όσο και η θεραπεία, βασίζονται σε παρεμβάσεις επί του μεταβολισμού του Ca και του P. Αν και έχουν προταθεί διάφορες νέες θεραπείες, δεν υπάρχουν επαρκή τελικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την μία ή την άλλη, κυρίως εξαιτίας της σποραδικότητας των περιστατικών.

3. Παθογένεια

Το κύριο παθολογανατομικό γνώρισμα της καλσιφύλαξης, η επασβεστώση των αρτηριολίων του δέρματος, έχει κατευθύνει την έρευνα σε παράγοντες που έχουν να κάνουν με το μεταβολισμό του Ca και του P.

3.1. Παράγοντες που ευνοούν την εναπόθεση ασβεστίου

Παραθορμόνη (PTH): Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις καλσιφύλαξης που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με παραθυρεοειδεκτομή⁽¹⁻³⁾. Εν τούτοις δεν αναπτύσσουν όλοι οι υπερπαραθυρεοειδικοί ασθενείς καλσιφύλαξη. Αν και η καλσιφύλαξη είναι συχνότερη στους τελευταίους περιγράφονται και περιστατικά επί φυσιολογικής ή και χαμηλής PTH, ακόμη και επί μη ανιχνεύσιμων επιπέδων σε ασθενείς που έχουν υποστεί παραθυρεοειδεκτομή κατά το παρελθόν^(2,4,5). Η παραθυρεοειδεκτομή πιθανά να βοηθά δια της αποκατάστασής προς το φυσιολογικότερο του μεταβολισμού του Ca και του P και της ταχείας πτώσης του γινομένου Ca x P κατά την μετεγχειρητική περίοδο.

Βιταμίνη D₃ και ασβεστούχα φωσφοροδεσμευτικά: Η χορήγηση ενεργού βιταμίνης D₃ και των αναλόγων της για την αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και ασβεστούχων φωσφοροδεσμευτικών έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καλσιφύλαξης διαμέσου της αύξησης του γινομένου Ca x P⁽⁶⁻⁹⁾.

Υπερασβεσταιμία και υπερφωσφαταιμία: Τελικά φαίνεται να αποτελούν τους κύριους παράγοντες που προκαλούν την επασβεστώση των αρτηριολίων και την ανάπτυξη καλσιφύλαξης^(10,11).

3.2. Παράγοντες που παρεμποδίζουν την εναπόθεση ασβεστίου

Matrix Gla protein (MGP): Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και τα χονδροκύτταρα και αναστέλλει την επασβεστώση τοπικά. Σε knockout ποντικούς παρατηρήθηκε μαζική επασβεστώση του μέσου χιτώνα και ο θάνατος επήλθε μετά από περίπου 6 εβδομάδες από ρήξη της αορτής^(12,13). Για να ενεργοποιηθεί η MGP, απαιτείται η καρβοξυλίωσή της, που εξαρτάται από την βιταμίνη Κ^(14,15). Έτσι μπορεί να εξηγηθεί η παρατήρηση ότι η λήψη ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, όπως η βαρφαρίνη, μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη καλσιφύλαξης^(4,16).

Φετουΐνη-A: Σε αντίθεση με την MGP που δρα τοπικά, η φετουΐνη-A είναι ένας αναστολέας των επασβεστώσεων που δρα συστηματικά. Αυτή η γλυκοπρωτεΐνη παράγεται στο ήπαρ και ανευρίσκεται στον ορό του αίματος σε υψηλές συγκεντρώσεις (0,5-1 g/L)⁽¹⁷⁾. Knockout ποντικοί ανέπτυξαν σημαντικές επασβεστώσεις⁽¹⁸⁾. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα επίπεδα της φετουΐνης-A ελαττώνονται επί φλεγμονής^(17,19). Στα λίγα περιστατικά καλσιφύλαξης που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς χωρίς ΧΝΑ υπήρχε κάποια φλεγμονώδης νόσος, όπως νόσος του συνδετικού ιστού ή νόσος του Crohn^(20,21). Επίσης η ΧΝΑ αποτελεί φλεγμονώδη κατάσταση⁽²²⁾ και η πλειονότητα των ασθενών υπό αιμοκάθαρση παρουσιάζει ελαττωμένα επίπεδα φετουΐνης-A, γεγονός που έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα^(23,24). Τέλος χαμηλά επίπεδα φετουΐνης-A και υψηλά επίπεδα CRP έχουν διαπιστωθεί σε ασθενείς με καλσιφύλαξη^(18,25).

4. Επιδημιολογία

Η αναφερόμενη συχνότητα της καλσιφύλαξης ποικίλλει ανάλογα με την ευαισθησία των θεράποντων ιατρών. Μέχρι πρόσφατα στη Γερμανία αναφέρονταν περί τις 50 περιπτώσεις ανά έτος. Σε μία μελέτη όμως σε 242 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς καλσιφύλαξη παρατηρήθηκε στο 4%⁽²⁶⁾.

4.1. Παράγοντες κινδύνου^(4,6)

1. Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Αφορά στον κύριο πληθυσμό στον οποίο παρατηρείται η καλσιφύλαξη και για το λόγο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί ως συνώνυμος και ο όρος ουραιμική επασβεστωτική αρτηριολιοπάθεια^(4,6)

2. Θήλυ φύλο^(4,10)

3. Παχυσαρκία⁽²⁷⁾

4. Υπερφωσφαταιμία^(10,11)

5. Χορήγηση βιταμίνης D₃ και των αναλόγων της και ασβεστούχων φωσφοροδεσμευτικών⁽⁶⁻⁹⁾.

6. Χορήγηση βαρφαρίνης^(4,16)

7. Χορήγηση κορτικοστεροειδών⁽²⁸⁾. Αν και υπάρχει μελέτη σύμφωνα με την οποία η έγκαιρη χορήγησή τους μπορεί να δράσει θεραπευτικά⁽⁶⁾

8. Καταστάσεις υπερπηκτικότητας, όπως ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή S και αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο⁽²⁹⁻³¹⁾

9. Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια ή αυτοάνοσα νοσήματα^(20,21).

5. Κλινική εικόνα

Η κασλιφύλαξη συνήθως εντοπίζεται σε περιοχές πλούσιες σε λίπος, δηλαδή στους μηρούς, στην κοιλιά και στους γλουτούς^(4,6,27). Μπορεί όμως να εμφανιστεί και στα δάκτυλα, με καλύτερη πρόγνωση, αλλά και σε ασυνήθιστα μέρη, όπως στους μαστούς ή στα γεννητικά όργανα^(32,33). Συνήθως αρχίζει ως σκληροί επώδυνοι υποδόριοι ισχυροί όζοι ή πλάκες και συχνά η ανάπτυξη δικτυωτής πελιδνώσης ακολουθεί. Κατόπιν οι βλάβες μπορεί να εξελκωθούν και να επιμολυνθούν^(4,6).

Ιστολογικά παρατηρείται επασβεστωση του μέσου χιτώνα και υπερπλασία του έσω χιτώνα των μικρών υποδόριων αρτηριολίων, συχνά με θρόμβωση του αυλού τους. Συχνό εύρημα αποτελεί και η επασβεστωση του υποδόριου ιστού με κυτταρίτιδα και λιπώδη νέκρωση, καθώς και η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα^(34,35). Αν και η οριστική διάγνωση απαιτεί βιοψία δέρματος, τρία σημεία χρειάζονται προσοχή. Καταρχήν η βιοψία διαβελόνης δεν παρέχει επαρκές δείγμα και γι' αυτό απαιτείται μικρή εκτομή του δέρματος περί την κεντρική βλάβη. Ο κίνδυνος εξέλκωσης μετά από τη βιοψία είναι υπαρκτός και θα πρέπει να συνεκτιμηθεί διότι στην περίπτωση αυτή η θνητότητα 2πλασιάζεται. Τέλος θα πρέπει να παραγγέλλεται ειδική χρώση (νιτρικού αργύρου κατά την μέθοδο Kossa ή alizarin red) για να καταδειχτούν οι επασβεστώσεις^(6,36).

Από τον εργαστηριακό έλεγχο συνήθως αλλά όχι πάντοτε παρατηρούνται υψηλές τιμές PTH, Ca και P.

Απεικονιστικά απλές ακτινογραφίες, CT υψηλής ανάλυσης και ακόμη καλύτερα ακτινογραφίες λαμβανόμενες με μαστογράφο καταδεικνύουν τις επασβεστώσεις. Μάλιστα στην τελευταία περίπτωση η επασβεστωση των αρτηριολίων στην περιοχή της βλάβης απεικονίζεται ως πλέγμα. Βέβαια

ο μαστογράφος μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε βλάβες των άκρων και προϋποθέτει τη συμπίεση μεταξύ δύο πλακών, πράγμα επώδυνο επί καλσιφύλαξης⁽³⁷⁾.

Εναλλακτικά, το σπινθηρογράφημα των οστών με Tc⁹⁹ μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου, καθώς το ραδιοφάρμακο καθλώνεται στην περιοχή της βλάβης, όπου υπάρχει και η οστική πρωτεΐνη οστεοποντίνη (osteopontin)^(38,39).

6. Πρόγνωση

Η πρόγνωση της καλσιφύλαξης είναι φτωχή. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1 και 5 έτη είναι 45% και 35% αντίστοιχα⁽⁴⁰⁾. Ωστόσο η συνδυασμένη αγωγή με τοπική περιποίηση των βλαβών, αντιμετώπιση των επιμολύνσεων, επιθετική παρέμβαση στο μεταβολισμό του Ca και του P και οι νεότερες θεραπείες υπόσχονται βελτίωση της επιβίωσης^(28,40).

7. Θεραπεία

Εξαιτίας της σποραδικότητας των περιστατικών οι μεγάλες προοπτικές μελέτες προς το παρόν λείπουν. Έτσι οι υπάρχουσες θεραπευτικές προτάσεις βασίζονται περισσότερο στην λογική και σε μικρές, συχνά αναδρομικές μελέτες. Παρόλα αυτά, πέρα από την κλασική αντιμετώπιση, νέες θεραπείες υπόσχονται καλά αποτελέσματα. Η δημιουργία καταγραφών (registries) για την καλσιφύλαξη θα βοηθήσει στην καλύτερη αξιολόγησή τους.

Κλασική αντιμετώπιση: Επιβάλλεται τοπική θεραπεία για την πρόληψη τοπικής ή συστηματικής λοίμωξης. Αυτή περιλαμβάνει τη χρήση ειδικών ενζύμων για την απομάκρυνση νεκρωμένων ιστών, επιθεμάτων και όπου

απαιτείται τη χορήγηση αντιβιοτικών⁽⁴¹⁾. Ο χειρουργικός καθαρισμός του τραύματος είναι εξαιρετικά επώδυνος και αυξάνει την πιθανότητα σήψης. Εν τούτοις συνοδευόμενος από την κατάλληλη αναλγητική αγωγή, την επιθετική περιποίηση του τραύματος και αντιβιοτική αγωγή, έδειξε ότι αυξάνει την επιβίωση, σε μία μελέτη από 27% σε 60% σ' ένα έτος⁽²⁸⁾.

Θα πρέπει να γίνεται επιθετική παρέμβαση στη ρύθμιση του Ca και του P, ώστε το γινόμενο Ca x P να διατηρείται <55 και η τιμή του P μεταξύ 3,5 και 5,5 mg/dl⁽⁴²⁾. Για το σκοπό αυτό απαιτούνται αυστηροί διαιτητικοί περιορισμοί και συμμόρφωση για τη χρήση μη ασβεστούχων φωσφοροδεσμευτικών, όπως η σεβελαμέρη ή το λανθάνιο^(8,9,43). Η εντατικοποίηση της αιμοκάθαρσης και η χρήση διαλυμάτων αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης με χαμηλό ασβέστιο βοηθούν προς αυτή την κατεύθυνση^(8,9,44).

Η αντιμετώπιση του υπερπαραθυρεοειδισμού θα πρέπει να είναι επιθετική. Για το σκοπό αυτό αντί της βιταμίνης D₃ και των αναλόγων της, που έχουν την τάση να ανεβάζουν το γινόμενο Ca x P, θα πρέπει να προτιμούνται τα ασβεστιομιμητικά (cinacalcet), τα οποία εκτός από τη μείωση της PTH, ελαττώνουν και το γινόμενο Ca x P^(45,46). Σε ανθεκτικές περιπτώσεις η παραθυρεοειδεκτομή είναι μονόδρομος, αλλά με σχετικά καλές προσδοκίες⁽¹⁻⁵⁾.

Η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης K θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να αντικαθίσταται από μία ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους^(4,16).

Νέες θεραπείες: Θειοθειικό νάτριο: Το θειοθειικό νάτριο χρησιμοποιήθηκε για πάνω από 100 χρόνια για τη θεραπεία διαφόρων καταστάσεων, όπως η δηλητηρίαση με κυανούχα και η νεφρασβέστωση. Τελευταία έχει χρησιμοποιηθεί και για την αντιμετώπιση της καλσιφύλαξης⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾. Αν και στις μελέτες οι δόσεις (5-25 g ΕΦ, 3-4/εβδομάδες) και ο χρόνος θεραπείας

(6 μήνες-2 έτη) ποικίλλουν, αναφέρονται σημαντική βελτίωση στον πόνο, τη φλεγμονή και τελικά στην επούλωση σε διάστημα από λίγες ημέρες έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Το θειοθειικό νάτριο θεωρείται ότι διαλύει το εναποτιθέμενο στους ιστούς Ca προς το διαλυτό θειοθειικό ασβέστιο. Επιπλέον είναι πιθανό δι' αντιοξειδωτικής δράσεως να προκαλέσει αγγειοδιαστολή και να αποκαταστήσει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Πρόκειται για ασφαλές φάρμακο. Η μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων, εξαιτίας της κατακράτησης θειικών σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση μπορεί να αντιμετωπιστεί αυξάνοντας τα διπτανθρακικά του διαλύματος της αιμοκάθαρσης.

Διφωσφονικά: Αναστέλλουν τον καταβολισμό των οστών και επιπλέον τη δραστηριότητα των μακροφάγων και τη φλεγμονή. Σε μία περίπτωση 6 δόσεις παμιδρονάτης ΕΦ έλυσαν τις βλάβες σε ασθενή με ΧΝΑ⁽⁵²⁾. Σε άλλη θετικά αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και με τη χορήγηση ετιδρονάτης από το στόμα (PO)⁽⁵³⁾. Γενικά όμως τα φάρμακα αυτά δεν έχουν επαρκώς δοκιμαστεί σε αιμοκαθαιρόμενους και σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να χορηγούνται επί αδυναμικής νόσου, διότι θα την επιδεινώσουν.

Υπερβαρικό οξυγόνο: Γενικά η επούλωση δεν προχωρά όταν η μερική πίεση οξυγόνου στους ιστούς πέσει κάτω από 20 mmHg. Επίσης επί υποξυγοναιμίας η βακτηριοκτόνος δράση των ουδετεροφίλων ελαττώνεται. Ένας τρόπος υποκατάστασης της τοπικής υποξυγοναιμίας είναι η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο. Η θεραπεία αυτή συνίσταται στην παραμονή σε σφραγισμένο θάλαμο και στην εισπνοή 100% οξυγόνου υπό συνθήκες αυξημένης πίεσης^(54,55). Σε μία αναδρομική μελέτη 8 από τους 9 ασθενείς με καλσιφύλαξη θεραπεύτηκαν μετά από κατά μέσο όρο 40,6 συνεδρίες, διάρκειας 90 min στις 2,5 ατμόσφαιρες⁽⁵⁵⁾. Εν τούτοις η θεραπεία αυτή είναι ακριβή και διαθέσιμη μόνο σε μεγάλα αστικά κέντρα.

Κορτικοστεροειδή: Σε μία μελέτη η χορήγηση πρεδνιζόνης σε 14 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με μη εξελκωμένες βλάβες καλσιφύλαξης οδήγησε σε βελτίωση ή σταθεροποίηση στους 11⁽⁶⁾. Εν τούτοις η χρήση ανοσοκατασταλτικών σε ασθενείς που όταν καταλήγουν, πεθαίνουν από σήψη, είναι παρακινδυνευμένη. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες μελέτες.

Επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρων: Στις λίγες περιπτώσεις όπου επιχειρήθηκε τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά⁽⁵⁶⁾.

Προνύμφες *Lucilia sericata* (συνηθισμένης πράσινης μύγας): Έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία⁽⁵⁷⁾. Οι προνύμφες αυτές καταναλώνουν τους νεκρωμένους ιστούς. Επίσης αυξάνουν τη μετακίνηση των ινοβλαστών στην περιοχή της βλάβης και εκκρίνουν αντιβακτηριδιακές ουσίες με δράση κυρίως έναντι θετικών κατά Gram μικροβίων, συμπεριλαμβανομένων των σταφυλόκοκκων που είναι ανθεκτικοί στην μεθικιλίνη ή βανκομυκίνη.

8. Βιβλιογραφία

1. Arch-Ferrer JE, Beenken SW, Rue LW, Bland KI, Diethelm AG. Therapy for calciphylaxis: an outcome analysis. *Surgery* 2003; 134: 941-944; discussion 944-945.
2. Llach F, Velasquez Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S20-S33.
3. Girotto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001; 130: 645-650; discussion 650-641.

4. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 384-391.
5. Duffy A, Schurr M, Warner T, Chen H. Long-term outcomes in patients with calciphylaxis from hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 96-102.
6. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61: 2210-2217.
7. Bleyer AJ, White WL, Choi MJ. Calcific small vessel ischemic disease (calciphylaxis) in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 2000; 23: 351-355.
8. Russell R, Brookshire MA, Zekonis M, Moe SM. Distal calcific uremic arteriolopathy in a hemodialysis patient responds to lowering of Ca x P product and aggressive wound care. *Clin Nephrol* 2002; 58: 238-243.
9. Don BR, Chin AI. A strategy for the treatment of calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis) employing a combination of therapies. *Clin Nephrol* 2003; 59: 463-470.
10. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 324-332.
11. Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 318-324.
12. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol* 2004; 165: 625-630.
13. Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386: 78-81.
14. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcifi-

cation of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1400-1407.

15. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, Schiffers PM, DeMey JG, Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007; 109: 2823-2831.

16. Vargemezis V, Liakopoulos V, Kriki P, et al. Pivotal role of paricalcitol in the treatment of calcific uremic arteriolopathy in the presence of a parathyroid adenoma. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 144-147.

17. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 337-342.

18. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112: 357-366.

19. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979; 64: 1118-1129.

20. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from non-uremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1139-1143.

21. Zechlinski JJ, Angel JR. Calciphylaxis in the absence of renal disease: secondary hyperparathyroidism and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36: 2370-2371.

22. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2007; 20: 440-451.

23. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low

fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827-833.

24. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, et al. Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 202-207.

25. Slough S, Servilla KS, Harford AM, Konstantinov KN, Harris A, Tzamaloukas AH. Association between calciphylaxis and inflammation in two patients on chronic dialysis. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 171-174.

26. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997; 122: 1083-1089; discussion 1089-1090.

27. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciphylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 588-597.

28. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 569-579.

29. Mehta RL, Scott G, Sloand JA, Francis CW. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* 1990; 88: 252-257.

30. Rostaing L, el Feki S, Delisle MB, et al. Calciphylaxis in a chronic hemodialysis patient with protein S deficiency. *Am J Nephrol* 1995; 15: 524-527.

31. Wong JJ, Laumann A, Martinez M. Calciphylaxis and antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 849.

32. Thornton JJ, Dolph J. Breast necrosis: Calciphylaxis a rare cause. *Can J Plast Surg* 2008; 16: 165-167.

33. Handa SP, Strzelczak D. Uremic small artery disease: calciphylaxis with penis involvement. *Clin Nephrol* 1998; 50: 258-261.
34. Kent RB, 3rd, Lyerly RT. Systemic calciphylaxis. *South Med J* 1994; 87: 278-281.
35. Bazari H, Jaff MR, Mannstadt M, Yan S. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 7-2007. A 59-year-old woman with diabetic renal disease and nonhealing skin ulcers. *N Engl J Med* 2007; 356: 1049-1057.
36. Goldsmith DJ. Calcifying panniculitis or 'simple' inflammation? Biopsy is better than a bone scan. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2463-2464.
37. Bleibel W, Hazar B, Herman R. A case report comparing various radiological tests in the diagnosis of calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 659-661.
38. Norris B, Vaysman V, Line BR. Bone scintigraphy of calciphylaxis: a syndrome of vascular calcification and skin necrosis. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 725-727.
39. Soni S, Leslie WD. Bone scan findings in metastatic calcification from calciphylaxis. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 502-504.
40. Lal G, Nowell AG, Liao J, Sugg SL, Weigel RJ, Howe JR. Determinants of survival in patients with calciphylaxis: a multivariate analysis. *Surgery* 2009; 146: 1028-1034.
41. Hahler B. Calciphylaxis in the patient with chronic renal failure. *Dermatol Nurs* 2001; 13: 435-436, 449.
42. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113); S1-S130.

43. Chan MR, Yevzlin AS, Hinshaw M, Jaffery JB. Calciphylaxis responsive to lanthanum carbonate (FOSRENOL) therapy. *WMJ* 2008; 107: 335-338.
44. Lipsker D, Chosidow O, Martinez F, Challier E, Frances C. Low-calcium dialysis in calciphylaxis. *Arch Dermatol* 1997; 133: 798-799.
45. Velasco N, MacGregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet-an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1999-2004.
46. Pallure V, Comte C, Leray-Mouragues H, Dereure O. Cinacalcet as first-line treatment for calciphylaxis. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 62-63.
47. Yatzidis H. Successful sodium thiosulphate treatment for recurrent calcium urolithiasis. *Clin Nephrol* 1985; 23: 63-67.
48. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1104-1108.
49. Hayden MR, Goldsmith DJ. Sodium thiosulfate: new hope for the treatment of calciphylaxis. *Semin Dial* 2010; 23: 258-262.
50. Guerra G, Shah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid: case report. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1260-1262.
51. Tindni A, Gaurav K, Panda M. Non-healing painful ulcers in a patient with chronic kidney disease and role of sodium thiosulfate: a case report. *Cases J* 2008; 1: 178.
52. Monney P, Nguyen QV, Perroud H, Descombes E. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient

with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2130-2132.

53. Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, et al. Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis) by etidronate disodium. Am J Kidney Dis 2006; 48: 151-154.

54. Dean SM, Werman H. Calciphylaxis: a favorable outcome with hyperbaric oxygen. Vasc Med 1998; 3: 115-120.

55. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriolopathy: a case series. J Nephrol 2002; 15: 676-680.

56. Friedman SG. Leg revascularization in patients with calciphylaxis. Am Surg 2002; 68: 591-592.

57. Tittelbach J, Graefe T, Wollina U. Painful ulcers in calciphylaxis - combined treatment with maggot therapy and oral pentoxifyllin. J Dermatolog Treat 2001; 12: 211-214.

Ερωτήσεις

1. Ένα από τα παρακάτω δεν συμβάλλει στην ανάπτυξη κασλιφύλαξης:

- α) Υπερφωσφαταιμία;
- β) Φλεγμονή;
- γ) Υψηλά επίπεδα φετουΐνης-A;
- δ) Από του στόματος αντικουμαρινικά;

2. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος;

- α) Η κασλιφύλαξη μπορεί να αναπτυχθεί και επί υποπαραθυρεοειδισμού;

β) Η καλσιφύλαξη αφορά αποκλειστικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια;

γ) Σε ασθενή με καλσιφύλαξη η θνητότητα σε 1 έτος είναι >50%;

δ) Ο θάνατος επέρχεται συνήθως εξαιτίας σήψης;

3. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό επί καλσιφύλαξης:

α) Χρειάζεται επιθετική αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας με οποιοδήποτε φωσφοροδεσμευτικό;

β) Χρειάζεται επιθετική αντιμετώπιση του υπερπαραθυρεοειδισμού με υψηλές δόσεις αναλόγων της βιταμίνης D₃;

γ) Η αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη βοηθά στο να μη θρομβωθούν τα αρτηριόλια και δημιουργηθούν εξελκώσεις;

δ) Επί υπερπαραθυρεοειδισμού που δεν απαντά στα φάρμακα ενδείκνυται η παραθυρεοειδεκτομή;

4. Στη διαγνωστική προσέγγιση της καλσιφύλαξης ποιο είναι λάθος;

α) Η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας, το υψηλό γινόμενο Ca x P, ο εντοπισμός και η φύση των βλαβών βοηθούν στη διάγνωση;

β) Σε βλάβες των άκρων ο μαστογράφος μπορεί να καταδείξει την επασβεστώση των αρτηριολίων;

γ) Το σπινθηρογράφημα οστών μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου;

δ) Τελικά η βιοψία της βλάβης είναι το gold-standard καθώς βγάζει διάγνωση και στερείται κινδύνου;

5. Σε χρόνιο υποπαραθυρεοειδικό ασθενή με καλσιφύλαξη ποια από τις παρακάτω θεραπείες θα πρέπει να αποφεύγεται;

α) Θειοθειικό νάτριο;

β) Διφωσφονικά;

γ) Σεβελαμέρη ή/και λανθάνιο;

δ) Εντατικοποίηση της αιμοκάθαρσης με διάλυμα χαμηλού Ca;

Απαντήσεις

1. γ

2. β

3. δ

4. δ

5. β

Αγγειακές επασβεστώσεις

Νικόλαος Ασκεπίδης

Νεφρολόγος, Επιμελητής Νεφρολογικής Κλινικής
Β΄ Νοσοκομείου ΙΚΑ «Παναγία» Θεσσαλονίκης

Κύρια σημεία

- Τα οστά, αποτελούν μία μορφή πετρώματος, χρησιμεύουν ως αποθήκη «φυλάσσαντας» το 99% του συνολικού Ca^{2+} του ανθρώπινου οργανισμού, κυρίως με τη μορφή υδροξυαπατίτη

- Οι αγγειακές επασβεστώσεις συνίστανται στην εναπόθεση Ca^{2+} και P και τελικά στο σχηματισμό υδροξυαπατίτη στις αρτηρίες, στο μυοκάρδιο και στις καρδιακές βαλβίδες

- Οι επασβεστώσεις του μέσου χιτώνα συμβαίνουν στις ελαστικές ίνες γύρω από τα λείες μυϊκές ίνες, σε απουσία αθηροσκλήρυνσης ή φλεγμονής

- Οι επασβεστώσεις του μέσου χιτώνα εμφανίζονται σε αρτηρίες όλων των μεγεθών, ενώ αυτές του έσω χιτώνα στις μεγάλες και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες με αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις

- Οι επασβεστώσεις του μέσου χιτώνα των μεγάλων αγγείων, αν και δεν προκαλούν μείωση του εύρους τους, οδηγούν σε απώλεια της ελαστικότητας και της προσαρμοστικότητάς τους με αποτέλεσμα αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος και της πίεσης σφυγμού, με κατάληξη μειωμένη διατατικότητα των αρτηριών, αυξημένο μεταφορτίο και κατ' επέκταση υπερτροφία αριστεράς κοιλίας

- Αν και ο σχηματισμός των αγγειακών επασβεστώσεων εθεωρείτο αρχικά ένα παθητικό φαινόμενο, σήμερα αναγνωρίζεται ως μία ενεργός κυτταρική διαδικασία

- Τα λεία μυϊκά κύτταρα είναι το κύριο συστατικό του μέσου χιτώνα των αρτηριών και στους ασθενείς με ΧΝΑ, διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες ή χονδροκύτταρα

- Η ουραιμία ευνοεί τη διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων σ' ένα οστεοβλαστικού τύπου φαινότυπο και παράλληλα εμποδίζει τη διαφοροποίηση των μο-

νοκύτταρων μακροφάγων σε οστεοκλάστες

- Προδιαθεσικοί παράγοντες για το σχηματισμό αγγειακών επασβεστώσεων που έχουν αναφερθεί κατά καιρούς είναι οι κλασικοί (γήρανση, υπέρταση, ΣΔ, υπερλιπιδαιμία) και οι μη κλασικοί (διαταραχές μεταβολισμού αλάτων, πολύ αυξημένα επίπεδα PTH, υπερβολική λήψη αλάτων Ca^{2+} , φλεγμονή, υποθρεψία, οξειδωτικό stress)

- Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με τη χειρότερη ρύθμιση P, έχουν την ταχύτερη εξέλιξη όσον αφορά στις αγγειακές επασβεστώσεις

- Τα επίπεδα του P δεν είναι ο μόνος παθογενετικός παράγων των αγγειακών επασβεστώσεων

- Τα αυξημένα επίπεδα PTH ευθύνονται για την αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών που προκαλεί αυξημένη οστική απορρόφηση

- Η μειωμένη δραστηριότητα της FGF-23 έχει σχετιστεί με επασβεστώσεις στα αγγεία, τόσο σε πειραματικές μελέτες, όσο και σε ανθρώπους. Τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας σε νεοεντασόμενους στην αιμοκάθαρση ασθενείς

- Η τρυπτοφάνη που προσλαμβάνεται με τις τροφές, μεταβολίζεται σε ινδόλη από τα εντερικά βακτήρια μετά την απορρόφηση των τροφών από τον εντερικό σωλήνα και στη συνέχεια μετατρέπεται σε indoxyl-sulfate στο ήπαρ. Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι η IS παίζει κάποιο ρόλο στη δημιουργία των αγγειακών επασβεστώσεων

- Η fetuin-A συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που ρυθμίζει το εξωκυττάριο ασβέστιο, δρώντας ως ένας δυναμικός αναστολέας της καθίζησης του συμπλόκου Ca^{2+} -P

- Η matrix gla protein είναι μία πρωτεΐνη της μεσοκυττάριας ουσίας που αρχικά απομονώθηκε από τα οστά και είναι σημαντικός ρυθμιστής του σχηματισμού ΑΕ. Η ενεργοποίηση της πλήρους βιολογικής δράσης χρειάζεται την παρουσία βιταμίνης Κ

- Χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης Κ έχει συσχετιστεί με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αορτικών επασβεστώσεων

- Μέθοδοι αναφοράς για την εκτίμηση των επασβεστώσεων είναι η EBCT (electron Beam CT) και η νεότερη MSCT (multi-slice spiral CT)

1. Εισαγωγή

Το ασβέστιο (Ca^{2+}) είναι ένα στοιχείο που αφθονεί στη φύση. Αποτελεί το βασικό συστατικό των ιζηματογενών πετρωμάτων που καλύπτουν το 75-80% της επιφάνειας της γης. Τα οστά, μία άλλη μορφή πετρώματος, χρησιμεύουν ως αποθήκη «φυλάσσοντας» το 99% του συνολικού Ca^{2+} του ανθρώπινου οργανισμού, κυρίως με τη μορφή ενός συμπλέγματος Ca^{2+} με φώσφορο (P), τον υδροξυαπατίτη. Άλατα Ca^{2+} μπορεί περιστασιακά να βρεθούν με ποικίλες μορφές (λ.χ. άμορφο φωσφορικό ασβέστιο, υδροξυαπατίτης, σύμπλεγμα με Mg^{2+}) σε διάφορους ιστούς εκτός οστού και περιγράφονται με τον όρο «εξωσκελετικές επασβεστώσεις». Κάποιες μορφές επασβεστώσεων επισυμβαίνουν στη διαδικασία της κυτταρικής νέκρωσης. Άλλες μορφές σχετίζονται με βλαμμένες πρωτεΐνες και ονομάζονται δυστροφικές επασβεστώσεις. Τέλος, κύτταρα με μη αναμενόμενη οστεοβλαστική δραστηριότητα καταλήγουν στη δημιουργία παθολογικών εξωσκελετικών επασβεστώσεων, ειδικότερα στο αρτηριακό τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων, σχηματίζοντας τις λεγόμενες αγγειακές επασβεστώσεις (ΑΕ). Οι ΑΕ συνίστανται στην εναπόθεση Ca^{2+} και P και τελικά στο σχηματισμό υδροξυαπατίτη (αν και *in vivo* εναποτίθεται κυρίως ανθρακικός απατίτης με μερική αντικατάσταση από άλλα ιόντα όπως Mg^{2+} , F) στις αρτηρίες στο μυοκάρδιο και στις καρδιακές βαλβίδες. Στις αρτηρίες οι επασβεστώσεις εντοπίζονται σε δύο σημεία ανάλογα με την υποκείμενη παθοφυσιολογική διαταραχή: α) στον έσω χιτώνα (*intima*) και β) στο μέσο χιτώνα (*tunica media*) γνώστη και ως *v. Menckeberg*, με διαφορετική κλινική σημασία το κάθε είδος βλάβης⁽¹⁾. Οι επασβεστώσεις του έσω χιτώνα αποτελούν μέρος της διαδικασίας αθηροσκλήρυνσης και απαντώνται στον οποιοδήποτε με αθηροσκλήρυνση, με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, σε περιοχές απαλλαγμένες από λεία μυϊκά κύτταρα (ΛΜΚ) και σχετίζονται με την παρουσία λιπιδίων, μακροφά-

γων, μαστοκυττάρων⁽²⁾. Οι επασβεστώσεις του μέσου χιτώνα συμβαίνουν στις ελαστικές ίνες γύρω από τα ΛΜΚ, σε απουσία αθηροσκλήρυνσης ή φλεγμονής⁽¹⁻²⁾ και συναντώνται κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) ή σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Η συχνότητα εμφάνισης αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας⁽³⁾ χωρίς να είναι εξακριβωμένο αν πρόκειται για αποκλειστικό αποτέλεσμα εξέλιξης της γήρανσης ή σχετίζεται με άλλες υποκείμενες νόσους. Τα δύο είδη βλαβών διαφέρουν και ως προς το μέγεθος των αρτηριών που προσβάλλουν. Οι επασβεστώσεις του μέσου χιτώνα εμφανίζονται σε αρτηρίες όλων των μεγεθών, δηλ. και μικρές χωρίς αθηροσκληρυντικές βλάβες⁽⁴⁾, ενώ αυτές του έσω χιτώνα στις μεγάλες και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες με αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις⁽⁵⁾. Επασβεστώσεις του έσω χιτώνα μπορεί να συμβούν ανεξάρτητα απ' αυτές του μέσου χιτώνα και αντιστρόφως. Στους ασθενείς με ΧΝΑ συναντώνται και τα δύο είδη βλαβών τα οποία μπορεί να συνυπάρχουν στα στεφανιαία ή άλλα αγγεία. Σε ποιο βαθμό όμως και τα δύο είδη βλαβών εξελίσσονται ή συμπεριφέρονται παράλληλα παραμένει άγνωστο.

2. Αγγειακές επασβεστώσεις σε ΧΝΑ

Περισσότερο από το 50% των θανάτων των ασθενών με ΧΝΑ οφείλονται σε καρδιαγγειακά (ΚΑ) αίτια. Από την άλλη ο κίνδυνος θανάτου από ΚΑ αίτια στους ενήλικες ασθενείς με ΧΝΑ είναι 20-30 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού⁽⁶⁾. Νεότερα δεδομένα όλο και περισσότερο συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η αυξανόμενη θνητότητα αυτού του πληθυσμού οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, στις ΑΕ, που παρατηρούνται και σε πολύ νέους σε ηλικία ασθενείς με ΧΝΑ. Οι Goodman και συν.⁽⁷⁾ παρατήρησαν σε νεαρούς ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου επασβεστώσεις των στεφανιαίων αγγείων, όταν ανάλογης βαρύτητας βλάβ-

βες στον γενικό πληθυσμό, παρατηρούνται πολλές 10ετίες αργότερα. Επιπλέον οι Raggi και συν.⁽⁸⁾ έδειξαν ότι οι επασβεστώσεις των στεφανιαίων αγγείων είναι συχνές και σοβαρού βαθμού σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου, καταλήγοντας σε ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον ο δείκτης επασβεστώσεων των στεφανιαίων στους ασθενείς με ΧΝΑ ήταν σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού, ανάλογης ηλικίας και φύλου. Και στις δύο μελέτες η εξέλιξη των βλαβών σχετίζεται με τα επίπεδα P, Ca^{2+} , του γινομένου $Ca^{2+} \times P$ και την ημερήσια πρόσληψη Ca^{2+} . Η νεφρική ανεπάρκεια συντελεί στην εξάπλωση των επασβεστώσεων των αθηρωματικών πλακών⁽⁹⁾, αλλά η συσχέτισή της με τις επασβεστώσεις του μέσου χιτώνα είναι πιθανά μεγαλύτερη, καθώς σπάνια συναντώνται σε άτομα χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, κάτω των 60 ετών. Η συχνότητα εμφάνισης ιστολογικών βλαβών επασβεστώσεως του μέσου χιτώνα στην κερκιδική αρτηρία ήταν 45 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΧΝΑ⁽⁴⁾. Ακόμη σε μελέτη μαστογραφιών βρέθηκε ότι το 70% των γυναικών με ΧΝΑ τελικού σταδίου εμφάνιζε επασβεστώσεις της μαστικής αρτηρίας, που ήταν αποκλειστικά του μέσου χιτώνα⁽¹⁰⁾. Από την άλλη πλευρά όμως σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών με ΧΝΑ και γνωστή στεφανιαία νόσο φάνηκε ότι οι επασβεστώσεις ήταν κατά κύριο λόγο αθηροσκληρυντικές και μόνο μικρό μέρος ήταν του μέσου χιτώνα⁽¹¹⁾. Άσχετα από το είδος των επασβεστώσεων φαίνεται ότι και οι δύο σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς με ΧΝΑ.

3. Κλινικά σημεία

Αν και από 10ετίες είναι γνωστό ότι οι αρτηρίες ασθενών με ΧΝΑ έχουν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ΑΕ σε σχέση με αυτές υγιούς πληθυσμού παρόμοιας ηλικίας⁽¹²⁾, η είσοδος νέων τεχνικών και οι σύγχρονες μέθοδοι

διάγνωσης αύξησαν το ενδιαφέρον για τις επασβεστώσεις τα τελευταία χρόνια και οδήγησαν σε αναθεώρηση της παλαιότερης απορίας, ότι οι ΑΕ που παρατηρούνται, τόσο με την πρόοδο της ηλικίας, τη ΧΝΑ ή το ΣΔ, όσο και αυτές της αθηροσκλήρυνσης είναι καλοήθεις διαταραχές.

Στα στεφανιαία αγγεία οι επασβεστώσεις έχουν συσχετιστεί με το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών⁽¹³⁾ και με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου⁽¹⁴⁾. Αν και σε κάποιο βαθμό τα παραπάνω ευρήματα οφείλονται στην υποκείμενη αθηροσκληρυντική νόσο, οι ΑΕ από μόνες τους συμβάλλουν στην έναρξη ή και εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου. Οι επασβεστώσεις του έσω χιτώνα οδηγούν σε μείωση του εύρους του αγγείου και κατ' επέκταση σε αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Από την άλλη πλευρά οι επασβεστώσεις του μέσου χιτώνα των μεγάλων αγγείων, αν και δεν προκαλούν μείωση του εύρους των αγγείων, οδηγούν σε απώλεια της ελαστικότητας και της προσαρμοστικότητάς τους με αποτέλεσμα αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος και της πίεσης σφυγμού, με κατάληξη μειωμένη διατακτικότητα των αρτηριών, αυξημένο μεταφορτίο και κατ' επέκταση υπερτροφία αριστεράς κοιλίας⁽¹⁵⁾. Οι παραπάνω διαταραχές προδιαθέτουν στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας, κάτι που υποστηρίζεται από πολλές μελέτες, όπως αυτή που αναδεικνύει τις ΑΕ ως ένα ισχυρό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής θνητότητας σε ασθενείς με ΧΝΑ⁽¹⁶⁾, με χαρακτηριστικότερη όμως αυτή που δείχνει πως η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν η αιτία θανάτου σε παιδιά που έπασχαν από παιδική (infantile) αρτηριακή επασβεστώση, από σοβαρή δηλαδή επασβεστώση του μέσου χιτώνα⁽¹⁷⁾.

4. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Αν και ο σχηματισμός των ΑΕ εθεωρείτο αρχικά ένα παθητικό φαινό-

μενο, σήμερα αναγνωρίζεται ως μία ενεργός κυτταρική διαδικασία⁽¹⁵⁾. Οι μηχανισμοί όμως στους οποίους υπόκειται η διαδικασία σχηματισμού ΑΕ δεν είναι απόλυτα ξεκάθαροι ακόμη. Οι κυριότεροι απ' αυτούς, που προσπαθούν να εξηγήσουν το αυξημένο ποσοστό ΑΕ στους ασθενείς με ΧΝΑ, συνοψίζονται στους εξής: α) μειωμένη δράση ανασταλτών επασβεστώσεως (λ.χ. fetuin-A, pyrophosphates matrix GLA κ.ά, β) επαγωγή της έκτοπης οστεοχονδρογένεσης, γ) κυκλοφορούντα «nucleation complexes», δ) κυτταρική απόπτωση, ε) αποδομή θεμέλιας ουσίας και στ) διαταραχή μεταβολισμού Ca^{2+} -P.

Σ' αυτή τη διαδικασία ενέχονται πολλές πρωτεΐνες σχετιζόμενες με τον οστικό μεταβολισμό όπως λ.χ. οστεοκαλσίνη, οστεοποντίνη (OPN), οστεοπροτεγερίνη (OPG), όπως και πολλές πρωτεΐνες που έχουν σχέση με την μορφοποίηση του οστού. Όλες αυτές ανευρίσκονται στα ασβεστοποιημένα αγγεία και σχετίζονται με τις επασβεστώσεις⁽¹⁸⁾. Τα ΛΜΚ είναι το κύριο συστατικό του μέσου χιτώνα των αρτηριών και στους ασθενείς με ΧΝΑ, διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες ή χονδροκύτταρα διαμέσου ενεργοποίησης (αυξημένης δραστηριότητας) παραγόντων μετατροπής, όπως Runx-2 (Runt related transcription factor-2), Msx-2 (msh homeobox-2), που είναι πολύ σημαντικοί για την φυσιολογική ανάπτυξη του οστού. Αυτή η μεταστροφή του φαινότυπου οδηγεί σε επασβεστωμένα ΛΜΚ με μία διαδικασία ανάλογη του σχηματισμού φυσιολογικού οστού⁽²⁰⁾. Επιπλέον η ουραιμία ευνοεί τη διαφοροποίηση των ΛΜΚ σ' ένα οστεοβλαστικού τύπου φαινότυπο και παράλληλα εμποδίζει τη διαφοροποίηση των μονοκύτταρων μακροφάγων σε οστεοκλάστες⁽¹⁹⁾. Επίσης στα αγγεία ασθενών με ΧΝΑ τελικού σταδίου έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (ΑΦ) και Runx-2 και Osx (osterix), δείγμα οστεογεννητικής διαφοροποίησης των ΛΜΚ⁽²⁰⁾.

5. Προδιαθεσικοί παράγοντες

Πάρα πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες για το σχηματισμό ΑΕ έχουν αναφερθεί κατά καιρούς. Μπορούν να διαχωριστούν σε κλασικούς λ.χ. γήρανση, υπέρταση, ΣΔ, υπερλιπιδαιμία και σε μη κλασικούς όπως οι διαταραχές μεταβολισμού αλάτων, πολύ αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης (PTH), υπερβολική λήψη αλάτων Ca^{2+} , φλεγμονή, υποθρεψία, οξειδωτικό stress⁽²¹⁾.

Μεταβολισμός Ca^{2+} -P: Είναι πολλές οι μελέτες που κατέδειξαν τη στενή σχέση επιπέδων Ca^{2+} , P, Ca^{2+} -P και ΑΕ⁽⁸⁾. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με τη χειρότερη ρύθμιση P, έχουν την ταχύτερη εξέλιξη όσον αφορά στις ΑΕ⁽²²⁾. Δύο διαφορετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη σχέση αυτή: α) ένας παθητικός, όπου οι ΑΕ οφείλονται σε απευθείας κατακρήμνιση συμπλέγματος Ca^{2+} -P στο τοίχωμα των αγγείων και β) ένας ενεργητικός, που προάγει τη μετατροπή των ΛΜΚ σε οστεοβλάστες. Τα αυξημένα επίπεδα του ανόργανου P προκαλούν εφελάτωση με εναπόθεση απατίτη στην εξωκυτάρια θεμέλια ουσία γύρω από τα ΛΜΚ των αγγείων⁽²³⁾. Συγχρόνως τα ΛΜΚ υφίστανται μία φαινοτυπική μεταβολή χάνοντας την εξειδικευμένη τους έκφραση, ενώ παράλληλα υπάρχει αυξημένη έκφραση παραγόντων που σχετίζονται με την οστική διαφοροποίηση, όπως οστεοκαλσίνη, οστεοποντίνη, Runx-2⁽²⁴⁾. Οι παραπάνω διαταραχές (εφελάτωση-μεταστροφή έκφρασης) εξαρτώνται από ένα νατριο-εξαρτώμενο συμμεταφορέα P, τον Pit-1. Η μεταφορά του P στα κύτταρα γίνεται διαμέσου νατριο-εξαρτώμενου συμμεταφορέα P. Τρία είδη τέτοιων συμμεταφορέων έχουν ταυτοποιηθεί βασισμένα στη δομή, ιστική εντόπιση και βιοχημικά χαρακτηριστικά⁽²⁵⁾. Οι τύποι I και II εκφράζονται κυρίως στους νεφρούς και στο εντερικό επιθήλιο, με πρωταρχικό ρόλο τη διατήρηση της ομοιόστασης του P στον οργανισμό⁽²⁵⁾. Οι τύπου III συμμεταφορείς P, δη-

λαδή Pit-1, Pit-2 εκφράζονται σε διάφορους ιστούς (νεφροί, καρδιά, πνεύμονες, ήπαρ, οστεοβλάστες, χονδροκύτταρα και ΛΜΚ)⁽²⁶⁾. Τα επίπεδα των Pit-1 mRNA είναι υψηλότερα από αυτά των Pit-2 στα ΛΜΚ των αγγείων⁽²⁶⁾. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση ενός αναστολέα των νατριο-εξαρτώμενων συμμεταφορέων του P, του phosphonoformic acid (PFA) προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη αναστολή της ενδοκυττάριας εισόδου P, της επασβεστώσεως και της οστεοχονδρογενετικής φαινοτυπικής έκφρασης στα ΛΜΚ⁽²³⁾. Τα παραπάνω ευρήματα μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι είναι απαραίτητη η δράση του νατριο-εξαρτώμενου συμμεταφορέα P για την εφalaτωση και οστεοχονδρογενετική μεταστροφή των ανθρώπινων ΛΜΚ, καθιστώντας τον ίσως τον πιο σημαντικό μηχανισμό για το σχηματισμό των ΑΕ. Επίσης έχει καταγραφεί σε πειραματόζωα αναστολή έκφρασης των δεικτών οστεογενετικής δράσης οστεοποντίνη και Runx-2 μετά από διακοπή της λειτουργίας του Pit-1 και κατά συνέπεια μη είσοδο P στα ΛΜΚ⁽²⁷⁾.

Το ίδιο τα αυξημένα επίπεδα Ca^{2+} οδηγούν σε ενίσχυση της εφalaτωσης και ευνοούν τη φαινοτυπική μεταστροφή των ΛΜΚ⁽²⁸⁾. Η διαδικασία εφalaτωσης εξαιτίας υψηλών επιπέδων Ca^{2+} εξαρτάται επίσης από ένα νατριο-P συμμεταφορέα, όπου αν και δεν προκαλείται οξέως αυξημένη είσοδος P ενδοκυττάρια, η παρατεταμένη έκθεση των ΛΜΚ σε αυξημένα επίπεδα Ca^{2+} , προκαλεί αύξηση των επιπέδων του Pit-1 mRNA. Φαίνεται δηλαδή ότι τα αυξημένα επίπεδα Ca^{2+} αυξάνουν την ευαισθησία των ΛΜΚ στο P⁽²⁹⁾. Στις παραπάνω μελέτες τα αυξημένα επίπεδα Ca^{2+} διεγείρουν την επασβεστώση ανθρώπινων ΛΜΚ in vitro. Ακόμη η άνοδος των επιπέδων Ca^{2+} ενδοκυττάρια έχει συσχετιστεί με μεταβολή επιπέδων ΑΦ, αύξηση της fetuin-A και μείωση της matrix Gla protein (MGP)⁽³⁰⁾. Πρόσφατη μελέτη όμως έδειξε υψηλά ποσοστά (83%) επασβεστώσεων σε ακτινολογικά ευρήματα, ακόμη και σε ασθενείς με πολύ καλό έλεγχο των επιπέδων P, επισημαίνοντας ότι τα επίπεδα P δεν είναι ο μόνος παθογενετικός παρά-

γων των ΑΕ⁽³¹⁾.

Παραθορμόνη (PTH): Η εξέλιξη της ΧΝΑ σχετίζεται με διαταραχές του μεταβολισμού των αλάτων (υπερφωσφαταιμία, υπασβεσταιμία), που οδηγούν σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκκριση PTH και υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων. Τα αυξημένα επίπεδα PTH ευθύνονται για την αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών που προκαλεί αυξημένη οστική απορρόφηση. Όσο εκτείνεται η παραπάνω διαδικασία, μεσεγχυματικά κύτταρα ενεργοποιούνται και διαφοροποιούνται σε ινοβλάστες με αποτέλεσμα το σχηματισμό ινώδους ιστού.

Βιταμίνη D₃: Από τα αρχικά στάδια της ΧΝΑ, παρατηρείται σημαντική μείωση των επιπέδων βιταμίνης D₃, αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων νεφρικών και εξωνεφρικών. Τελευταία έχει περιγραφεί η σχέση των μειωμένων επιπέδων βιταμίνης D₃ με την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, περιλαμβάνοντας αυξημένες ΑΕ και μεγάλη απώλεια της ελαστικότητας των αρτηριών⁽³²⁾. Επιπλέον η 1,25(OH)₂D₃ έχει φανεί ότι ενεργεί ως ένας αρνητικός ρυθμιστής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, που όπως είναι γνωστό παίζει σημαντικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα. Τέλος τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D₃ ίσως σχετίζονται με παράγοντες φλεγμονής όπως TNF-α και IL-10⁽³³⁾, αν και έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων βιταμίνης D₃ ευνοεί το σχηματισμό ΑΕ⁽³⁴⁾, φυσιολογικές δόσεις σε πειραματόζωα φαίνεται να προστατεύουν από επασβέστωση της αορτής⁽³⁵⁾. Οι Schwoff και συν.⁽³⁶⁾ έδειξαν ότι σε παιδιά με ΧΝΑ τελικού σταδίου, τα επίπεδα βιταμίνης D₃ είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση πάχυνσης του αρτηριακού τοιχώματος, απώλεια της ελαστικότητας και δημιουργίας επασβεστώσεων.

FGF-23 (fibroblast growth factor-23): Η FGF-23 είναι μία ορμόνη που

παράγεται από τους οστεοβλάστες και ρυθμίζει τον μεταβολισμό του Ρ και της βιταμίνης D₃. Τα επίπεδά της αυξάνουν από τα πολύ αρχικά στάδια της ΧΝΑ προκαλώντας αφ' ενός φωσφατουρία, εμποδίζοντας τη δράση του NPT2a (νάτριο-φωσφορο συμμεταφορέα τύπου 2a) στα εγγύς σωληνάκια και αφ' ετέρου μείωση της σύνθεσης στους νεφρούς της 1,25(OH)₂D₃ καταστέλλοντας την έκφραση της CYP27B1⁽³⁷⁾. Η FGF-23 συνδέεται στον υποδοχέα της διαμέσου της α-klotho, μιας πλειοτρόπου διαμεμβρανικής πρωτεΐνης που εκφράζεται στους νεφρούς. Επίσης υπάρχουν στοιχεία ότι η FGF-23 ενέχεται στην εφאלάτωση των οστών ανεξάρτητα από τη δράση της στο μεταβολισμό του Ρ⁽³⁸⁾. Συγκεκριμένα μειωμένη δραστηριότητα της FGF-23 έχει σχετιστεί με επασβεστώσεις στα αγγεία τόσο σε πειραματικές μελέτες όσο και σε ανθρώπους⁽³⁹⁾. Επίσης έχει φανεί ότι σε ανθρώπους με μεταλλάξεις που οδήγησαν σε απενεργοποίηση είτε της FGF-23, είτε του γονιδίου της α-klotho, παρουσιάστηκαν σημαντικές έκτοπες επασβεστώσεις. Νεότερα δεδομένα μάλιστα συσχετίζουν την klotho, συγκεκριμένα την έλλειψη της, με τη δημιουργία ΑΕ σε ΧΝΑ και θεωρούν ότι η klotho συμβάλλει με απ' ευθείας δράση στη διατήρηση της φαινοτυπικής έκφρασης των ΛΜΚ, ακόμα κι όταν ο εξωκυττάριος Ρ είναι αυξημένος⁽⁴⁰⁾. Η FGF-23 παρεμβαίνει στο σχηματισμό επασβεστώσεων, εμποδίζοντας την αυξημένη δράση της βιταμίνης D₃. Από την άλλη πλευρά όμως οι Cozzolino και συν.⁽⁴¹⁾, παρατήρησαν εκτεταμένες επασβεστώσεις σε ασθενείς ΧΝΑ τελικού σταδίου παρά τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 σ' αυτούς τους ασθενείς. Τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας σε νεοεντασσομένους στην αιμοκάθαρση ασθενείς⁽³⁷⁾. Τέλος σε μία πρόσφατη μελέτη σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ επιπέδων FGF-23 και επασβεστώσεων των στεφανιαίων αγγείων⁽⁴²⁾.

IS (indoxyl-sulfate): Η τρυπτοφάνη που προσλαμβάνεται με τις τρο-

φές, μεταβολίζεται σε ινδόλη από τα εντερικά βακτήρια μετά την απορρόφηση των τροφών από τον εντερικό σωλήνα και στη συνέχεια μετατρέπεται σε IS στο ήπαρ. Η IS απομακρύνεται φυσιολογικά από τους νεφρούς μετά από έκκριση στα εγγύς ουροφόρα σωληνάκια. Όμως συσσωρεύεται στους ασθενείς με ΧΝΑ όπως και στους αιμοκαθαιρόμενους⁽⁴³⁾. Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι η IS παίζει κάποιο ρόλο στη δημιουργία των ΑΕ. Σε πειραματόζωα έχει φανεί ότι η IS προκαλεί υπερπλασία των ΛΜΚ⁽⁴⁴⁾, ενώ σε υπερτασικούς ποντικούς προκαλεί επασβεστωση της αορτής, πάχυνση του τοιχώματός της και έκφραση οστεοβλαστικών πρωτεϊνών⁽⁴⁵⁾. Ακόμη αναφέρεται ότι τα επίπεδα της IS αυξάνουν καθώς επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία και σχετίζονται με αορτικές επασβεστώσεις σε ασθενείς με ΧΝΑ⁽⁴⁶⁾.

6. Αναστολείς αγγειακών επασβεστώσεων

Fetuin-A: Η fetuin-A συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που ρυθμίζει το εξωκυττάριο ασβέστιο, δρώντας ως ένας δυνητικός αναστολέας της καθίζησης του συμπλόκου Ca^{2+} -P⁽⁴⁷⁾. Εμποδίζει την επασβεστωση δεσμεύοντας τη δομή του υδροξυαπατίτη και προστατεύει τα ΛΜΚ των αγγείων από τις καταστροφικές αποπτώσεις της υπερφόρτωσης με Ca^{2+} και κατ' επέκταση της δημιουργίας επασβεστώσεων⁽⁴⁸⁾. Η fetuin-A υπεισέρχεται επίσης στο μηχανισμό της απόπτωσης των ΛΜΚ, εμποδίζοντάς τον, διαταράσσοντας τα σήματα του παθογενετικού της μηχανισμού⁽⁴⁸⁾. Σε πειραματόζωα η έλλειψη fetuin-A οδηγεί στην ανάπτυξη εκτεταμένων έκτοπων επασβεστώσεων στο μυοκάρδιο, νεφρούς, πνεύμονες και δέρμα⁽⁴⁷⁾. Σε ασθενείς με ΧΝΑ τα μειωμένα επίπεδα fetuin-A οδήγησαν σε αυξημένη θνητότητα εξαιτίας καρδιαγγειακών συμπτωμάτων⁽⁴⁶⁾.

MGP (matrix Gla protein): Η MGP είναι μία πρωτεΐνη της μεσοκυττά-

ριας ουσίας που αρχικά απομονώθηκε από τα οστά και είναι σημαντικός ρυθμιστής του σχηματισμού ΑΕ. Η ενεργοποίηση της πλήρους βιολογικής δράσης χρειάζεται την παρουσία βιταμίνης Κ⁽⁴⁹⁾. Ασκεί τη δράση της με δύο τρόπους: α) άμεσα, εμποδίζοντας το σχηματισμό κρυστάλλων ασβεστίου, β) έμμεσα, επηρεάζοντας αρνητικά τους παράγοντες που ευθύνονται για τη διαφοροποίηση των ΛΜΚ σε osteoblast-like κύτταρα⁽⁵⁰⁾. Αντίθετα ένας ισχυρός παράγοντας που οδηγεί στη διαφοροποίηση των ΛΜΚ την σωστή κατεύθυνση. Μελέτες έχουν δείξει ότι η MGP εμποδίζει την επασβεστωση των χόνδρων και των αγγείων⁽⁵¹⁾.

OPG: Η OPG μαζί με τον ενεργοποιητή του υποδοχέα NF-κΒ (RANK) και τον παράγοντα σύνδεσης σ' αυτόν (RANKL), αποτελούν ένα σύστημα που ρυθμίζει την ισορροπία μεταξύ οστικού μεταβολισμού και ΑΕ. Σε μία πρόσφατη μελέτη οι Morona και συν.⁽⁵²⁾ διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της OPG σχετίζονται στενά με τις επασβεστώσεις των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς με ΧΝΑ. Σε πειραματόζωα η OPG έχει φανεί ότι προστατεύει τα αγγεία από την εναπόθεση ασβεστίου⁽⁵³⁾. Από την άλλη πλευρά έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα OPG σε ασθενείς με αγγειακές βλάβες⁽⁵⁴⁾, αφήνοντας ανοικτό το ενδεχόμενο όμως τα αυξημένα επίπεδα OPG να αποτελούν προστατευτικό μηχανισμό του οργανισμού έναντι των αιτίων που οδήγησαν στις αγγειακές βλάβες.

Βιταμίνη Κ: Η βιταμίνη Κ έχει ουσιαστική συμμετοχή στην παραγωγή τόσο των παραγόντων πήξης όσο και της οστεοκαλσίνης και MGP. Χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης Κ έχει συσχετιστεί με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αορτικών επασβεστώσεων⁽⁵⁵⁾. Σε μία μελέτη 50 αιμοκαθαρόμενων ασθενών οι Ketteler και συν.⁽⁴⁷⁾ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η καθημερινή χορήγηση βιταμίνης Κ προκαλεί σημαντική αύξηση της MGP και της οστεοκαλσίνης.

Pyrophosphate (PPi): Τα PPi είναι ισχυροί αναστολείς της επασβε-

στωσης του μέσου χιτώνα αναστέλλοντας άμεσα το σχηματισμό υδροξυ-απατίτη. Τα επίπεδά τους ελέγχονται από την TNAP (tissue non specific alkaline phosphatase) που υδρολύει τα πλεονάζοντα PPI και φωσφορικά άλατα. Έλλειψη του ενζύμου ENPP-1 (ecto-nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase-1), που ρυθμίζει τη σύνθεση των PPI, καταλήγει σε μαζική αρτηριακή επασβεστώση σε ανθρώπους και ποντικούς⁽⁵⁶⁾. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς τα επίπεδα PPI είναι ανεπαρκή ίσως εξαιτίας αυξημένης υδρόλυσης των PPI. Μελέτη σ' αυτούς τους ασθενείς έχει δείξει αντίστροφη σχέση μεταξύ επιπέδων PPI στο πλάσμα και ΑΕ⁽⁵⁷⁾.

7. Μέθοδοι διάγνωσης

Μία σειρά από μη επεμβατικές τεχνικές είναι διαθέσιμες σήμερα για τη διάγνωση των ΑΕ, όπως απλή ακτινογραφία για τις μακροσκοπικές επασβεστώσεις της αορτής και των περιφερικών αγγείων, υπέρηχοι 2 διαστάσεων για τις επασβεστώσεις αορτής, λαγονίων, καρωτίδων, υπερηχογράφημα καρδιάς για τις επασβεστώσεις των καρδιακών βαλβίδων και φυσικά η τεχνολογία των αξονικών τομογραφιών (CT) για τον ποσοτικό υπολογισμό των επασβεστώσεων στα στεφανιαία και στην αορτή. Όμως η ευαισθησία των διαφόρων μεθόδων παραμένει άγνωστη και ως εκ τούτου η ακρίβεια της διάγνωσης είναι σχετικά πτωχή. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι τα διαφορετικά συστήματα μέτρησης των επασβεστώσεων οδηγούν σε διαφορετικά αποτελέσματα. Σήμερα μέθοδοι αναφοράς για την εκτίμηση των επασβεστώσεων είναι η EBCT (electron Beam CT) και η νεότερη MSCT (multi-slice spiral CT). Αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθούν με επιτυχία στη μελέτη εκτεταμένων επασβεστώσεων, στον έλεγχο της εξέλιξής τους καθώς και για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφο-

ρικά με τη σχέση του δείκτη επασβεστώσεως των στεφανιαίων (Coronary Calcium Score) μετρούμενα με EBCT και των υποκείμενων καρδιακών συμβαμάτων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ίσως επειδή το μετρούμενο αποτέλεσμα επασβεστώσεων με CT αφορά τόσο στις επασβεστώσεις του έσω χιτώνα όσο και σ' αυτές του μέσου⁽⁵⁸⁾. Άλλωστε στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς οι επασβεστώσεις των στεφανιαίων αγγείων, που είναι οι ευρύτερα μελετηθείσες είναι κυρίως αθηροσκληρυντικής παθογένειας και όποιες μεταβολές των επασβεστώσεων παρατηρούνται στις διάφορες μελέτες, αφορούν μεταβολές της διαδικασίας αθηροσκληρύνσης περισσότερο παρά της διαδικασίας έκτοπης επασβεστώσεως.

8. Αντιμετώπιση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ΑΕ είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τον έλεγχο των διαταραχών του μεταβολισμού των οστών και των αλάτων στους ασθενείς με ΧΝΑ. Υπάρχουν βέβαια και θεραπείες που στοχεύουν απευθείας στην εξέλιξη των ΑΕ. Όλοι όμως οι προτεινόμενοι τρόποι αντιμετώπισης, πέραν της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας καλούνται να απαντήσουν σε άλλα δύο σημαντικά ερωτήματα: α) αν η θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε υποστροφή των ήδη υπαρχόντων επασβεστώσεων ή έχει απλά προστατευτική δράση και β) αν η δράση της επεκτείνεται και εκεί που χρειάζεται φυσιολογικά η επασβεστώση, όπως τα οστά και τα δόντια. Αναφορικά με το πρώτο ερώτημα φαίνεται ότι υπάρχουν ενδογενείς μηχανισμοί που μπορούν να διαλύσουν την έκτοπη εναπόθεση υδροξυαπατίτη δοθέντος ότι σε ποντικούς η διακοπή χορήγησης καλσιτριόλης ή η πρόσθετη χορήγηση βιταμίνης Κ μπορεί να υποστρέψει τις είδη υπάρχουσες επασβεστώσεις⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾. Όσον αφορά στο δεύτερο ερώτημα είναι πολύ σημαντικό να κατανοηθούν πλήρως οι διαφορές ανάμεσα στη διαδικασία

και αυτή των ΑΕ, έτσι ώστε η θεραπεία να κατευθυνθεί αποκλειστικά στην αντιμετώπιση των ΑΕ.

Δεσμευτικά φωσφόρου: Τα δεσμευτικά που χρησιμοποιούνται σήμερα για τον έλεγχο των επιπέδων Ρ περιλαμβάνουν την σεβελαμέρη (sevelamer), το λανθάνιο και τα ασβεστούχα (ανθρακικό ασβέστιο και οξικό ασβέστιο). Η σεβελαμέρη ως μη περιέχουσα Ca^{2+} δεν προάγει την υπερασβεστιαμία και έτσι μειώνει την εξέλιξη των επασβεστώσεων της αορτής σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Επιπλέον έχει θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, μειώνοντας την LDL και αυξάνοντας την HDL⁽⁶¹⁾. Αν και αρκετές μελέτες κατέληξαν ότι η σεβελαμέρη συγκρινόμενη με τα ασβεστούχα δεσμευτικά μειώνει σημαντικά την εξέλιξη των ΑΕ⁽⁶²⁾, υπάρχουν και άλλες που δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στην εξέλιξη των ΑΕ⁽⁶³⁾. Ίσως η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ να είναι ένας επιπλέον παράγοντας που ευθύνεται για τα καλά αποτελέσματα της πρώτης ομάδας μελετών. Άλλωστε στη μελέτη CARE-2 (Calcium Acetate Renagel Evaluation-2), η εντατική μείωση των επιπέδων της LDL χρησιμοποιώντας 40 mg ατορβαστατίνης οδήγησε σε παρόμοια μείωση των επασβεστώσεων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, είτε λάμβαναν δεσμευτικά ασβεστίου, είτε σεβελαμέρη⁽⁶⁴⁾. Όσο για το λανθάνιο και τη σχέση του με τον οστικό μεταβολισμό οι υπάρχουσες μελέτες έδειξαν ότι δεν προκαλεί αδυναμική νόσο των οστών, ούτε οστεομαλακία από αργίλιο.

VDRs-ενεργοποιητές: Οι ενεργοποιητές των υποδοχέων της βιταμίνης D_3 αποτελούν ουσιαστικό κομμάτι της θεραπείας των ασθενών με ΧΝΑ. Φαίνεται ότι το αποτέλεσμα αναφορικά με το σχηματισμό και την εξέλιξη των ΑΕ είναι διαφορετικό για τους επιμέρους χρησιμοποιούμενους VDRs ενεργοποιητές. Πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι οι δόσεις καλσιτριόλης που απαιτούνται για μείωση της PTH οδηγούν σε αύξηση των ΑΕ⁽⁶⁵⁾. Η παρικαλσιτόλη φαίνεται να προκαλεί λιγότερες ΑΕ⁽⁶⁶⁾. Οι Nootan

και συν.⁽⁶⁷⁾ διαπίστωσαν ότι η παρικαλσιτόλη ή η δοσικαλσιφερόλη έχουν διαφορετική επίπτωση στην επασβεστώση της αορτής in vivo, η οποία είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδα στον ορό του Ca^{2+} , του P και του $Ca^{2+} \times P$. Τέλος πειραματικά μοντέλα αθηροσκλήρυνσης και ουραιμίας έδειξαν μία διττή δράση της καλσιτριόλης, όπου οι χαμηλές δόσεις εμποδίζουν το σχηματισμό επασβεστώσεων, ενώ οι υψηλές προάγουν τις επασβεστώσεις⁽⁶⁸⁾. Έτσι ίσως εξηγούνται τα αντιφατικά αποτελέσματα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, ότι δηλαδή η χορήγηση VDRs-ενεργοποιητών (αναλόγων δηλαδή της βιταμίνης D_3) να έχει ενεργητική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών σε ορισμένες μελέτες, ενώ σε άλλες να προάγει τις επασβεστώσεις. Ο μηχανισμός διαμέσου του οποίου οι ενεργείς μορφές της βιταμίνης D_3 προκαλούν ΑΕ είναι εν πολλοίς άγνωστος. Τα ΛΜΚ περιέχουν υποδοχείς των VDRs και πιθανά η ενεργοποίηση των VDRs εμποδίζει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με οστεοβλαστικές δραστηριότητες στα αγγεία. Αντίθετα η ενεργοποίηση των VDRs στον οστίτη ιστό διεγείρει την οστεοβλαστική δραστηριότητα αντί να την καταστέλλει, με αποτέλεσμα αύξηση της οστεοβλαστικής επιφάνειας και αύξηση του δείκτη σχηματισμού οστού (BFR), συμβάλλοντας έτσι τελικά στην προστασία του οργανισμού από επασβεστώση της αορτής⁽⁶⁸⁾.

Ασβεστομιμητικά: Τα ασβεστομιμητικά μειώνουν την PTH χωρίς να προκαλούν υπερασβεσταιμία και έτσι οι ασθενείς που τα χρησιμοποιούν για την αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (ΔΥΠΘ) διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΑΕ σε σχέση μ' αυτούς που χρησιμοποιούν ανάλογα της βιταμίνης D_3 . Μελέτη σε νεφρεκτομηθέντες (5/6 νεφρεκτομή) ποντικούς με ΔΥΠΘ έδειξαν ότι αυτά που αντιμετωπίστηκαν με καλσιτριόλη είχαν σημαντικές επασβεστώσεις σε σχέση μ' αυτά που αντιμετωπίστηκαν με το ασβεστομιμητικό Cinacalcet⁽³⁴⁾. Πρόσφατα οι Raggi και συν. σχεδίασαν τη μελέτη ADVANCE, η οποία έδειξε ότι η συγ-

χορήγηση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, cinacalcet με σταθερά χαμηλές δόσεις καλσιτριόλης ή άλλου αναλόγου της βιταμίνης D₃ οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της εξέλιξης των επασβεστώσεων της αορτικής βαλβίδας, συγκρινόμενη με τη χορήγηση καλσιτριόλης ή άλλου αναλόγου της βιταμίνης D₃ σε υψηλότερες δόσεις⁽⁶⁹⁾. Λίγα χρόνια νωρίτερα, οι Lopez και συν.⁽⁷⁰⁾ μελετώντας σε ουραιμικούς ποντικούς τις επιπτώσεις στις ΑΕ από την χορήγηση ενός άλλου ασβεστομιμητικού, του R-568, μόνου του ή σε συνδυασμό με καλσιτριόλη, βρήκαν ότι το R-568 αφ' ενός μείωσε τα επίπεδα PTH χωρίς την εμφάνιση ΑΕ και αφ' ετέρου συγχωρηγούμενο με καλσιτριόλη εξασθένησε τη δράση της αναφορικά με το σχηματισμό ΑΕ. Τα παραπάνω αποτελέσματα ίσως εξηγούνται από το γεγονός ότι μειώθηκαν τα επίπεδα PTH χωρίς να αυξηθούν αυτά των Ca²⁺ και P.

Διφωσφονικά: Τα διφωσφονικά μπορεί να αποκτήσουν στο μέλλον ένα σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των ΑΕ, αφού έχει φανεί ότι τις μειώνουν σε πειραματόζωα. Όσον αφορά τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η χορήγηση ετιδρονάτης (etidronate) φάνηκε να μειώνει ακόμη και να αναστρέφει τον δείκτη επασβεστώσεως σε ορισμένους, όχι όμως σε όλους, μετά από 12μηνιαία θεραπεία⁽⁷¹⁾. Και στην περίπτωση των διφωσφονικών ο μηχανισμός δεν είναι απολύτως γνωστός. Μία πρώτη εξήγηση είναι ότι μειώνουν την οστική απορρόφηση χωρίς να αυξάνουν τα επίπεδα Ca²⁺ και P στον ορό και έτσι περιορίζουν την πιθανότητα να εναποτεθούν στα αγγεία, όπως και να περιορίζουν τις ΑΕ διαμέσου επίδρασης στη δραστηριότητα του νατρίου-P συμμεταφορέα στα ΛΜΚ. Τέλος έχει μελετηθεί και το ενδεχόμενο τα διφωσφονικά να έχουν απ' ευθείας δράση στο αγγειακό τοίχωμα αναστέλλοντας το σχηματισμό του συμπλέγματος Ca²⁺-P, όπως δηλαδή τα πυροφωσφονικά⁽⁷²⁾.

9. Βιβλιογραφία

1. Amman K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *J Am Nephrol* 2008; 3: 1599-1605.
2. Jeziorska M, McCollum C, Wooley DE. Calcification in atherosclerotic plaque of human carotid arteries: associations with mast cells and macrophages. *J Pathol* 1998; 185: 10-17.
3. Reddy J, Son H, Smith SJ, et al. Prevalence of breast arterial calcifications in an ethnically diverse population of women. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 344-350.
4. Chowdhury UK, Airan B, Mishra PK, et al. Histopathology and morphometry of radial artery conduits: basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1614-1621.
5. Moore S. Blood vessels and lymphatics. In: Damjanov I, Linder J (eds). *Anderson's Pathology*, 10th ed. Mosby, St Louis 1996; p.p. 1401.
6. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998; 11: 239-245.
7. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-1483.
8. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Col Cardiol* 2002; 39: 695-701.
9. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 15: 218-223.
10. Duhn V, Johnson SA, D' Orsi CJ, et al. Detection of medial vascular calcification in ESRD by mammography. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:

218-223.

11. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, et al. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1892-1900.

12. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, et al. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979; 66: 790-796.

13. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using non decalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 126-133.

14. Beadenkopf WG, Daoud AS, Love BM. Calcification in the coronary arteries and its relationship to arteriosclerosis and myocardial infarction. *Am J Roentgenol* 1964; 92: 865-871.

15. Guerin A, London G, Marchais S, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15, 1014-1021.

16. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-1740.

17. Rutsch F, Vaingankar S, Johnson K, et al. PC-1 nucleotide triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency in idiopathic infantile arterial calcification. *Am J Pathol* 2001; 158: 543-554.

18. Dhore CR, Cleutjens JP, Lytgens, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1998-2003.

19. Chillion JM, Mozar A, Six I, Maizel, et al. Pathophysiological mechanisms and consequences of cardiovascular calcifications: role of uremic

toxicity. *Ann Pharm Fr* 2009; 67: 234-240.

20. Shroff RC, Mcnair R, Figg N, Skepper, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 2008; 118: 1748-1757.

21. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 213-216.

22. Kestenbaum B, Sampson JN, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-528.

23. Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-E17.

24. Moe SM, Duan D, Doehle BP, et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003; 63: 1003-1011.

25. Takeda E, Taketani Y, Morita K, et al. Sodium-dependent phosphate co-transporters. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 377-381.

26. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006; 98: 905-912.

27. Giachelli MC. The Emerging Role of Phosphate in Vascular Calcification 2009; 75: 890-897.

28. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004; 66(6): 2293-2299.

29. Proudfoot D, Skepper JN, McNair R, et al. Mineral ion-induced release of mineralization-competent matrix vesicles from human vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13(Suppl 3): S186.

30. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Neph-*

rol 2004; 15: 2959-2964.

31. Jean G, Bresson E, Terrat JC, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 948-955.

32. Barreto DV, Molitch, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 71: 31-38.

33. Li Y, Kong J, Wei, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the rennin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238.

34. Henley C, Colloton M, Cattley RC, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ but not cinacalcet HCL (sensipar-mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1370-1377.

35. Mathew S, Lund R, Chaudhary L, et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1509-1519.

36. Shroff RC, Donald AE, Hions MP, et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2996-3003.

37. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584-592.

38. Sitara D, Kim S, Razzaque MS, et al. Genetic evidence of serum phosphate-independent factions of FGF-23 on bone. *PLoS Genet* 2008; 4(8):e1000154.

39. Memon F. Does FGF-23-klotho activity influence vascular and soft tissue calcification through regulating mineral ion metabolism? *Kidney Int*

2008; 74: 566-570.

40. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124-136.

41. Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, et al. Vascular calcification and uremia: *Am J Nephrol* 2007; 28: 339-346.

42. Roos M, Lutz J, Salmhofer H, et al. Relation between plasma FGF-23, serum fetuin A levels and coronary artery calcification evaluated by MSCT in patients with normal kidney function. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 660-665.

43. Niva T, Takeda N, Tatematsu A. Accumulation of IS, inhibitor of drug-binding in uremic serum as demonstrated by internal surface reversed face liquid chromatography. *Clin Chem* 1998; 34: 2264-2267.

44. Yamamoto X, Tsuruoka S, Ioka T, et al. IS stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2006; 69: 1780-1785.

45. Adijiang A, Goto S, Uramoto S. IS promotes aortic calcification with expression of osteoblast specific proteins in hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1892-1901.

46. Dou L, Jourde-Chiche N, Faure V, et al. The uremic solute IS induces oxidative stress in endothelial cells. *J Tromb Hemostasis* 2007; 5: 1302-1308.

47. Ketteler M, Wanner C, Metzger T, et al. Deficiencies of calcium regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia. *Kidney Int* 2003; (Suppl 84): S84-S87.

48. Reynolds JL. Multifunctional roles of serum protein fetuin-A ion inhibition of human VSMC. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2920-2930.

49. Cancela L, Hsieh CL, Francke U, et al. Molecular structure, chromosome assignment, and promoter organization of the human matrix Gla protein gene. *J Biol Chem* 1990; 265: 15040-15048.

50. Bostrom K, Tsao D, Shen S, et al. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 14044-14052.
51. Luo G, Ducy P, McKee M, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386: 78-81.
52. Morena M, Dupuy AM, Jausset I, et al. A cut-off value of plasma OPG level may predict the presence of coronary artery calcification in CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3389-3397.
53. Bennet BJ, Scatena M, Kirk E, et al. OPG in activation accelerates atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice. *Arter Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2117-2124.
54. Schoppet M, Sattler AM, Scaffer JR. Increased OPG serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocr Metabol* 2003; 18: 1024-1028.
55. Geleijnse GN, Vermeer C, Grobbee DE, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease. *J Nutr* 2004; 134: 3100-3105.
56. Lomashvili KA, Kobbs S, Hennigar RA. Phosphate-induced vascular calcification, role of pyrophosphate and OPN. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1392-1401.
57. O'Neill WC, Sigrist MK, McIntyre CW. Plasma pyrophosphate and vascular calcification in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 187-191.
58. Sharples E, Pereira D, Summers S, et al. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 313-319.
59. Henley C, Davis J, Miller G, et al. The calcimimetic AMG 641 abro-

gates parathyroid hyperplasia bone and vascular calcification abnormalities in uremic rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 616: 306-313.

60. Schurgers LJ, Spronk HMH, Soute BAM, et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of Vitamin K in rats. *Blood* 2007; 109: 2823-2831.

61. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, et al. Long term effects of sevelamer on the CaxP product and lipid profile of hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907-2914.

62. Cozzolino M, Staniforth ME, Liapis H, et al. Sevelamer attenuates Kidney and cardiovascular calcification in long term experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 64: 1653-1661.

63. Block GA, Spiegel DM, Ehrlic J, et al. Effect of sevelamer and calcium on coronary arteries calcification in patients new in hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815-1824.

64. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification on hemodialysis patients with comparable lipid control: the CARE-2 study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952-965.

65. O' Neill WC, Wang X, Fauger MC, et al. Effect of calcification and uremic of osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 37.

66. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, et al. Differential effects of VDR activation on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72: 709-715.

67. Noonan W, Koch K, Nakane M, et al. Differential effects of VDR activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3824-3830.

68. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, et al. VDR activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1509-1519.

69. Raggi P, Chertow GM, Urena P, et al. The ADVANCE study: randomized study to evaluate the effects on cinacalcet plus low dose vit-D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;

70. Lope I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 795-804.

71. Nitta K Akiba T, Suzuki K, et al. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy of coronary artery calcification in patients receiving long term hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 44: 680-688.

72. Persy V, De Broe M, Ketteler M. Bisphosphonates prevent experimental vascular calcification. *Kidney Int* 2006; 70: 1537-1538.

Ερωτήσεις

1. Οι επασβεστώσεις του μέσου χιτώνα των μεγάλων αγγείων ευθύνονται για:

- α) Μείωση του εύρους των αγγείων;
- β) Απώλεια της ελαστικότητας και της προσαρμοστικότητάς των αγγείων;
- γ) Αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος και της πίεσης σφυγμού;
- δ) Μειωμένη διατατικότητα των αρτηριών, αυξημένο μεταφορτίο και κατ' επέκταση υπερτροφία αριστεράς κοιλίας
- ε) Για όλα τα παραπάνω;

2. Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ενεργεί ως:

- α) Αρνητικός ρυθμιστής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης;
- β) Θετικός ρυθμιστής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης;;
- γ) Δύο ανεξάρτητες παράμετροι;

3. Η FGF-23;

- α) Είναι μία ορμόνη που παράγεται από τους οστεοβλάστες και ρυθμίζει τον μεταβολισμό του P και της βιταμίνης D₃;
- β) Τα επίπεδά της αυξάνουν από τα πολύ αρχικά στάδια της ΧΝΑ προκαλώντας φωσφατουρία;
- γ) Μειώνει τη σύνθεση στους νεφρούς της 1,25(OH)₂D₃ καταστέλλοντας την έκφραση της CYP27B1;
- δ) Ενέχεται στην εφελάτωση των οστών ανεξάρτητα από τη δράση της στο μεταβολισμό του P;
- ε) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

4. Η θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε υποστροφή των ήδη υπαρχόντων επασβεστώσεων ή έχει απλά προστατευτική δράση;

- α) Υπάρχουν ενδογενείς μηχανισμοί που μπορούν να διαλύσουν την έκτοπη εναπόθεση υδροξυαπατίτη;
- β) Είναι αδύνατο να υποστραφούν οι ήδη υπάρχουσες επασβεστώσεις των αγγείων;
- γ) Ενίστε μπορεί να υποχωρήσουν;

Απαντήσεις

- 1. ε
- 2. α
- 3. α
- 4. α

Στρογγυλό τραπέζι IV: **Μεταβολισμός φωσφόρου
- Ασβεστίου**

Προεδρείο: **Δημήτριος Γούμενος, Σοφία Σπαΐα**

Φυσιολογία του ισοζυγίου του φωσφόρου (εξωγενής πρόσληψη,
απορρόφηση, απέκκριση, κατανομή)

Ευάγγελος Β. Γιαννάτος

Ορμονική ρύθμιση της ομοιοστασίας του φωσφόρου

Δομνίκη Οικονομίδου

Υποφωσφαταιμία

Κωνσταντίνος Κατωπόδης

Υπερφωσφαταιμία

Γεώργιος Χ. Κουτρούμπας

Φάρμακα και υπασβεστιαϊμία ή υποφωσφαταιμία

Γιώργιος Λιάμης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Γεώργιος Μπαλτόπουλος**

Φυσιολογία του ισοζυγίου του φωσφόρου (εξωγενής πρόσληψη, απορρόφηση, απέκκριση, κατανομή)

Ευάγγελος Β. Γιαννάτος
Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Αργοστολίου

Κύρια σημεία

- Το 85% του συνολικού φωσφόρου του οργανισμού περιέχεται στο σκελετό, το 14% στους μύες και στα σπλάχνα και λιγότερο από 1% στο εξωκυττάριο υγρό υπό μορφή ανόργανου φωσφόρου, που είναι διαθέσιμος για σημαντικές μεταβολικές διαδικασίες

- Η μέση Δυτικού τύπου διαίτα περιέχει 800-1400 mg φωσφόρου ημερησίως, από τα οποία περίπου 65% απορροφώνται, κυρίως παθητικά, στο λεπτό έντερο

- Η νεφρική αποβολή του διαιτητικού φορτίου φωσφόρου, εξασφαλίζοντας ουδέτερο ισοζύγιο φωσφόρου, καθίσταται ο κυριότερος ρυθμιστής της συγκέντρωσης φωσφόρου στον ορό

- Πάνω από το 80% της διηθούμενης ποσότητας φωσφόρου, επαναρροφάται πρωταρχικά στα εγγύς σωληνάκια, με διαδικασία συμμεταφοράς με Na^+

- Ο συμμεταφορέας Na^+ - φωσφόρου ρυθμίζεται προς τα πάνω σε έλλειψη και προς τα κάτω σε περίσσεια φωσφόρου, ώστε η σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφόρου αυξάνεται ή μειώνεται αντίστοιχα

1. Ολικός φωσφόρος οργανισμού

Ο φωσφόρος έχει πολλαπλές λειτουργίες στον οργανισμό. Είναι βασικό συστατικό του οστικού σκελετού, όπως το Ca^{2+} . Ο φωσφόρος είναι

σημαντικός για μεταβολικές διαδικασίες, που περιλαμβάνουν το σχηματισμό φωσφορικών δεσμών υψηλής ενέργειας όπως αυτούς του ATP (*ενδοκυττάρια μεταφορά και χρησιμοποίηση ενέργειας*) και της φωσφοκρεατίνης (*ενδοκυττάρια αποθήκευση ενέργειας*). Είναι επίσης σημαντικό συστατικό, τόσο των νουκλεϊνικών οξέων, όσο και των φωσfolιπιδίων που είναι θεμελιώδη στοιχεία στη δομή των κυτταρικών μεμβρανών. Η φωσφορλίωση των κυτταρικών πρωτεϊνών είναι σημαντικός μηχανισμός για τη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας. Τέλος τα φωσφορικά αποτελούν σημαντικό ρυθμιστικό σύστημα του pH του αίματος και των ούρων.

Η ολική ποσότητα φωσφόρου που περιέχεται στον οργανισμό ενός μέσου ενήλικα είναι 700 gr, από την οποία 85% βρίσκεται στα οστά και τα δόντια, 14% σε μαλακά μόρια, κυρίως μύες και μόνο 1% στο εξωκυττάριο υγρό. Η φυσιολογική συγκέντρωση φωσφόρου στο πλάσμα (δηλαδή η συγκέντρωση του φωσφόρου που περιέχεται στις ανόργανες φωσφορικές ρίζες) είναι 3-4,5 mg/dl (1-1,5 μM)⁽¹⁾. Ο φωσφόρος υπάρχει στο πλάσμα ως HPO_4^{2-} και ως H_2PO_4^- (δισόξινη και μονόξινη φωσφορική ρίζα), που βρίσκονται σε ισορροπία εξαρτώμενη από το pH ($\text{pK}_a=6,8$). Έτσι σε pH=7,4 η αναλογία $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ είναι 4:1 και το κατά μέσο όρο σθένος είναι 1,8 (η ατομική μάζα του φωσφόρου είναι 31, επομένως, 1 mmol φωσφόρου πλάσματος=1,8 mEq=31 mg και 1μM φωσφόρου=1,8 mEq/L=3,1 mg/dl.)

Ο φωσφόρος στο πλάσμα υπάρχει σε ιονισμένη μορφή, ως σύμπλοκος, και συνδεδεμένος με λευκώματα. Εάν ο φωσφόρος ήταν συνολικά και πλήρως διηθήσιμος από τις τεχνητές και σπειραματικές μεμβράνες, η συγκέντρωσή του στο υπερδιήθημα θα ήταν 1,18 φορές αυτή του πλάσματος (διορθωμένη για το H_2O του πλάσματος και την ισορροπία Gibbs-Donnan)⁽¹⁾. Ο λόγος φωσφόρος υπερδιηθήματος/φωσφόρος πλάσματος έχει βρεθεί σε μετρήσεις να κυμαίνεται από 0,89-0,96, υποδεικνύοντας ότι περίπου 25%

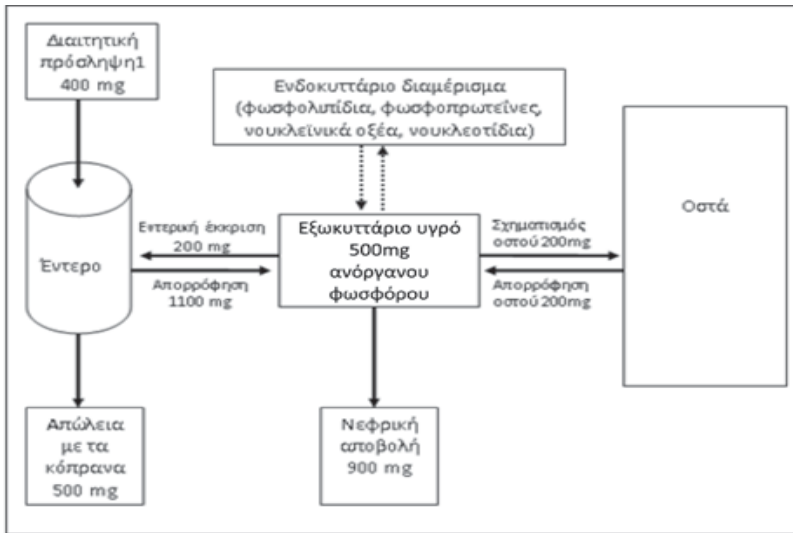
του φωσφόρου του πλάσματος είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες⁽¹⁾. Από τον διηθούμενο φωσφόρο, περίπου 60% είναι ιονισμένος και 40% σύμπλοκος με τα κύρια κατιόντα του πλάσματος, πρωτίστως Ca^{2+} , Mg^{2+} και Na^+ . Το κλάσμα του ολικού φωσφόρου που είναι διηθήσιμο μειώνεται σε υπερασβεστιαϊμία, πιθανότατα από το σχηματισμό ασβεστιο-φωσφορο-πρωτεϊνικών συμπλόκων.

Ο ενδοκυττάριος φώσφορος περιορίζεται κυρίως στα ενδοκυττάρια οργανύλλια ή ενσωματώνεται σε οργανικές ενώσεις όπως η φωσφοκρεατίνη, η φωσφορική αδενοσίνη και στα ερυθροκύτταρα το 2,3-διφωσφογλυκερινικό οξύ. Η συγκέντρωση ελεύθερου ανόργανου φωσφόρου στο κυτταρόπλασμα είναι μόνο 1μM. Παρόλα αυτά, αυτή είναι πάνω από την τιμή της ηλεκτροχημικής ισορροπίας όπως προβλέπεται από το δυναμικό της μεμβράνης, υποδηλώνοντας ότι πρέπει να υπάρχει ενεργητική μεταφορά φωσφόρου μέσα στα κύτταρα⁽¹⁾. Η ρύθμιση των ενδοκυτταρίων επιπέδων φωσφόρου συνδέεται στενά με την κυτταρική μεταβολική δραστηριότητα. Αναστολή της πρόσληψης φωσφόρου μειώνει την κυτταρική μεταβολική λειτουργία, ενώ αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης φωσφόρου διεγείρει την μιτοχονδριακή αναπνοή.

2. Πρόσληψη και αποβολή

Η ημερήσια διαιτητική πρόσληψη φωσφόρου είναι 800-1500 mg (Εικόνα 1). Ο φωσφόρος βρίσκεται σε πολλές τροφές, περιλαμβανομένων γαλακτοκομικών προϊόντων, κρέατος και σπόρων δημητριακών, έτσι ώστε διαιτητική έλλειψη είναι σπάνια. Περίπου 65% του προσλαμβανόμενου φωσφόρου απορροφάται, κυρίως από το 12δάκτυλο και τη νήστιδα. Η εντερική μεταφορά του φωσφόρου είναι κατά το μεγαλύτερο μέρος, μία παθητική

διαδικασία διάχυσης, που εξαρτάται από τη συγκέντρωση και συμβαίνει κυρίως από την παρακυτταρική οδό⁽²⁾. Υπάρχει όμως μία μικρή συνιστώσα ενεργητικής εντερικής μεταφοράς φωσφόρου από ένα συμμεταφορέα Na^+ -φωσφόρου που υπάρχει στην ψηκτροειδή παρυφή των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Η μεταφορά αυτή μπορεί να αυξηθεί υπό την επίδραση καλσιτριόλης⁽³⁾. Πολυσθενή κατιόντα που συμπροσλαμβάνονται με τη δίαιτα, όπως Ca^{2+} , Mg^{2+} και Al^{3+} , συνδέονται με το φωσφόρο του εντερικού αυλού και μειώνουν την απορρόφησή του. Οι πεπτικοί χυμοί που εκκρίνονται περιέχουν περίπου 3 mg/kg/24ωρο φωσφόρου. Αφού απορροφηθεί, ο φωσφόρος στο εξωκυττάριο υγρό μπορεί να ανταλλαγεί με το φωσφόρο της οστικής δεξαμενής: 200 mg φωσφόρου τυπικά ενσωματώνονται στο σκελετό ημερησίως και 200 mg απελευθερώνονται από το σκελετό που ανακατασκευάζεται αδιάκοπα. Ανάλογη αλλά μικρότερη είναι η ημερήσια ανταλλαγή φωσφόρου μεταξύ εξωκυττάρου υγρού και ενδοκυττάρου διαμερίσματος. Σε τελική ανάλυση, οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την αποβολή της σημαντικής περίσσειας φωσφόρου, περίπου 900 mg ημερησίως. Κατά τις περιόδους αύξησης, μεγαλύτερο μερίδιο φωσφόρου κατακρατείται για οστική εναπόθεση, αλλά ακόμη κι αυτό συνιστά μικρό ποσοστό της διαιτητικής πρόσληψης. Επομένως, η νεφρική αποβολή φωσφόρου είναι ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο ο οργανισμός ρυθμίζει το ισοζύγιο του εξωκυττάρου φωσφόρου.

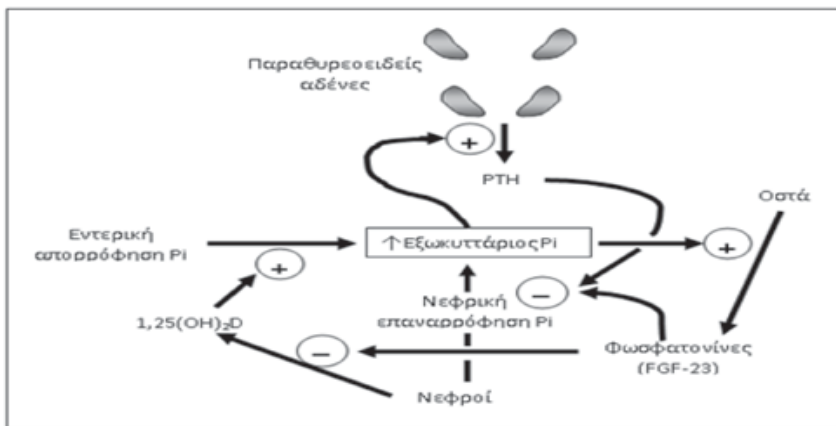


Εικόνα 1: Τυπική ημερήσια πρόσληψη και αποβολή φωσφόρου για φυσιολογικό ενήλικα σε ουδέτερο ισοζύγιο φωσφόρου (Brenner & Rector's, *The Kidney*, 8th Edition)

3. Περίληψη της ρύθμισης του φωσφόρου

Η συγκέντρωση φωσφόρου του πλάσματος διατηρείται από την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (καλσιτριόλη), την παραθορμόνη (PTH) και τις φωσφατονίνες (Εικόνα 2). Οι φωσφατονίνες αφορούν σε μία ομάδα χυμικών φωσφατορικών παραγόντων, από τους οποίους ο πιο καλά χαρακτηρισμένος είναι ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23)⁽⁴⁾, οι οποίοι απομονώθηκαν αρχικά από όγκους ασθενών με οστεομαλακία που επροκαλείτο από τους ίδιους τους όγκους⁽⁵⁾ και οι οποίοι παράγονται πρωταρχικά στα οστά. Η αύξηση του φωσφόρου του πλάσματος διεγείρει την έκκριση PTH με 3 τρόπους. Πρώτον, ο φωσφόρος κατ' ευθείαν διεγείρει τη σύνθεση και απελευθέρωση PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες, καθώς και την ανάπτυξη των παραθυρεοειδικών κυττάρων. Δεύτε-

ρον, η αύξηση του φωσφόρου του πλάσματος προκαλεί πτώση του ελεύθερου ασβεστίου του πλάσματος, που διεγείρει την έκκριση PTH διαμέσου ενεργοποίησης του υποδοχέα του ασβεστίου^(6,7). Τρίτον, η υπερφωσφαταιμία μειώνει την κυκλοφορούσα καλσιτριόλη, εξασθενώντας την αναστολή που αυτή προκαλεί στην έκκριση της PTH. Η υπερφωσφαταιμία διεγείρει επίσης την έκφραση και απελευθέρωση του FGF-23⁽⁸⁾. Τόσο η PTH όσο και ο FGF-23 (και ίσως άλλες φωσφατονίνες) αναστέλλουν τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφιση φωσφόρου και επομένως αυξάνουν την αποβολή φωσφόρου. Επιπρόσθετα, η υπερφωσφαταιμία αναστέλλει επίσης την έκφραση της 1α-υδροξυλάσης της 25(OH)D₃, στα εγγύς σωληνάκια, ίσως με τη μεσολάβηση του FGF-23⁽⁸⁾. Αυτό μειώνει την καλσιτριόλη, η οποία φυσιολογικά διεγείρει την εντερική απορρόφιση φωσφόρου. Η μειωμένη εντερική απορρόφιση φωσφόρου εν συνεχεία συμβάλλει στην αποκατάσταση φυσιολογικών επιπέδων φωσφόρου πλάσματος. Η μείωση του φωσφόρου του πλάσματος θα πυροδοτούσε τα αντίθετα αποτελέσματα



Εικόνα 2: Περίληψη της συνολικής ομοιοστασίας του φωσφόρου. Απεικονίζονται οι κύριοι ομοιοστατικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται από την αύξηση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στο εξωκυττάριο υγρό (Pi: ανόργανος φωσφόρος) (Brenner & Rector's, *The Kidney*, 8th Edition)

4. Διαχείριση του φωσφόρου από τους νεφρούς

Μόνο οι ιονισμένες και σύμπλοκες μορφές του φωσφόρου του πλάσματος διηθούνται στο σπείραμα, έτσι ώστε η συγκέντρωση του φωσφόρου του διηθήματος στο χώρο του Bowman είναι περίπου 90% της συνολικής συγκέντρωσης του φωσφόρου στο πλάσμα. Μελέτες νεφρικής κάθαρσης έχουν δείξει ότι 80-97% του διηθούμενου φορτίου φωσφόρου επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια, ώστε μόνο 3-20% αποβάλλεται τελικά. Η συνεισφορά των ιδιαίτερων τμημάτων του νεφρώνα συνοψίζεται στο πίνακα 1.

Τμήμα νεφρώνα	Κλασματική επαναρρόφηση (%)	Μηχανισμός κυτταρικής μεταφοράς
Εγγύς σωληνάριο	80	Ενεργητική, διακυτταρική
Λεπτά ανιόντα και κατιόντα σκέλη αγκύλης Henle	0	
Παχύ ανιόν σωληνάριο	0	
Άπω σωληνάριο/ συνδετικό σωληνάριο	5	Ενεργητική, διακυτταρική
Αθροιστικό σωληνάριο	±	Άγνωστος

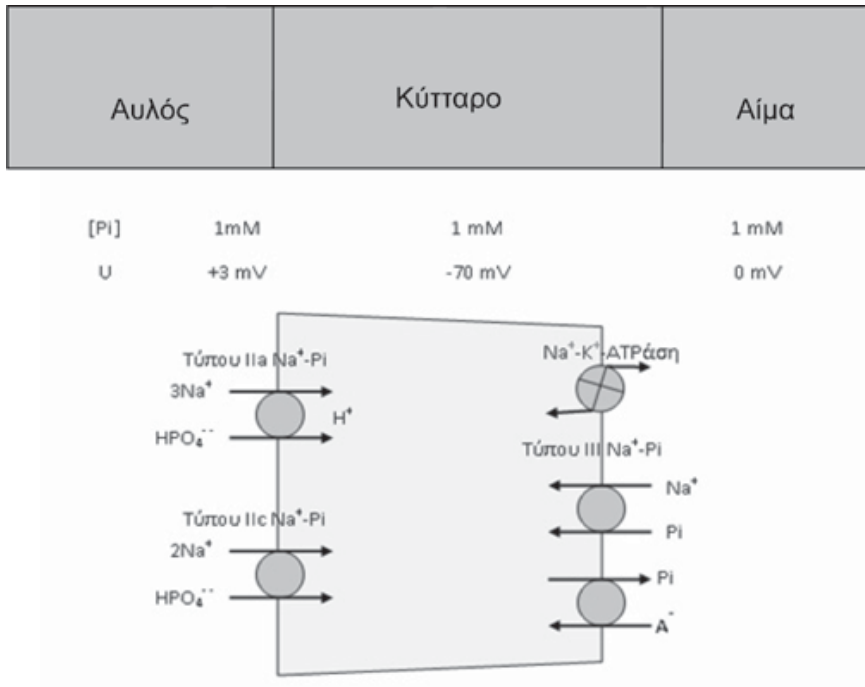
Πίνακας 1: Τμηματική διαχείριση του φωσφόρου κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου

Η αποβολή φωσφόρου από τους νεφρούς ελέγχεται πρωταρχικά από ένα μηχανισμό «υπερχείλισης» που μπορεί να εξηγηθεί ως εξής: Τα νεφρικά σωληνάκια έχουν φυσιολογικά μία μέγιστη μεταφορική ικανότητα για την επαναρρόφηση του φωσφόρου, περίπου 0,1 μM/min. Όταν στο σπειραματικό διήθημα υπάρχει μικρότερη απ' αυτή την ποσότητα φωσφόρου,

πρακτικά όλος ο διηθούμενος φωσφόρος επανααρροφάται. Όταν υπάρχει περισσότερος, η περίσσεια αποβάλλεται. Επομένως, φυσιολογικά ο φωσφόρος αρχίζει να «χύνεται» στα ούρα όταν η συγκέντρωσή του στο πλάσμα ξεπεράσει το κατώφλι περίπου των 0,8 μM/L (2,5 mg/dl), που δίνει φορτίο φωσφόρου στα σωληνάρια περίπου 0,1 μM/min (=0,8 μM/L x 125 ml/min), υποθέτοντας ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) 125 ml/min. Επειδή οι περισσότεροι άνθρωποι προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες φωσφόρου με τα γαλακτοκομικά προϊόντα και το κρέας, η συγκέντρωση του φωσφόρου στο πλάσμα διατηρείται πάνω από 1 μM/L (3,1 mg/dl), επίπεδο στο οποίο υπάρχει συνεχής αποβολή φωσφόρου στα ούρα.

5. Μοριακοί μηχανισμοί της διακυτταρικής επανααρρόφησης φωσφόρου

Η διακυτταρική επανααρρόφηση φωσφόρου που συμβαίνει πρωταρχικά στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο έχει μελετηθεί με λεπτομέρεια (Εικόνα 3). Τα ενδοκυττάρια επίπεδα φωσφόρου είναι υψηλότερα από τα επίπεδα που αναμένονται από την ηλεκτροχημική ισορροπία με το υγρό του σωληναρίου, έτσι η είσοδος φωσφόρου από την κορυφαία επιφάνεια (ψηκτροειδή παρυφή) πρέπει να συμβαίνει με ενεργητική μεταφορά, ενώ η βασικοπλάγια έξοδος μπορεί να συμβαίνει με διάχυση.



Εικόνα 3: Μοντέλο που απεικονίζει τους υποτιθέμενους κυτταρικούς μηχανισμούς μεταφοράς φωσφόρου στα εγγύς σωληνάριο (Pi : ανόργανος φωσφόρος, A: Ανόργανο ανιόν)

6. Είσοδος φωσφόρου στο κορυφαίο τμήμα του σωληναριακού κυττάρου

Η είσοδος του φωσφόρου στο σωληναριακό κύτταρο από την κορυφαία του επιφάνεια (ψηκτροειδή παρυφή) είναι το βήμα που (περι)ορίζει το ρυθμό της διακυτταρικής μεταφοράς φωσφόρου και ο στόχος πρακτικά όλων των φυσιολογικών μηχανισμών που τροποποιούν τη σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφόρου. Η είσοδος αυτή γίνεται διαμέσου του συμμεταφορέα Na⁺-φωσφόρου, του οποίου τα θεμελιώδη χαρακτηριστικά έχουν εκτενώς μελετηθεί και επιτρέπουν την κατανόηση της λειτουργίας του. Η

αναλογία σύνδεσης Na^+ /φωσφόρου είναι μεγαλύτερη από 1. Μεταφέρονται και οι δύο φωσφορικές ρίζες (HPO_4^{2-} και H_2PO_4^-), έτσι η μεταφορά είναι μερικά ηλεκτρογόνος (μετακίνηση καθαρού θετικού φορτίου με την είσοδο του φωσφόρου), όμως προτιμάται η μεταφορά της δισθενούς ρίζας. Φυσιολογικά υπάρχει μεγάλη προς τον ενδοκυττάριο χώρο κλίση συγκέντρωσης για το Na^+ διαμέσου της κυτταροπλάσματικής μεμβράνης που διατηρείται από την βασικοπλάγια $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ άση και το επί τα εντός - αρνητικό δυναμικό της μεμβράνης. Έτσι η υψηλή αναλογία σύνδεσης και η ηλεκτρογονικότητα είναι και οι δύο θερμοδυναμικά σημαντικές για τη δευτερογενή ενεργητική μεταφορά του φωσφόρου ενάντια στη μεγάλη ηλεκτροχημική κλίση στη μεμβράνη της ψηκτροειδούς παρυφής, ιδιαίτερα στο τέλος των εγγύς σωληναρίων, όπου τα επίπεδα του φωσφόρου στον αυλό είναι χαμηλά.

Σε μοριακό επίπεδο έχουν ταυτοποιηθεί 3 υποτάξεις συμμεταφορέων Na^+ -φωσφόρου (Na^+-Pi) και ονομάστηκαν τύπου I, II και III (Πίνακας 2). Ο τύπου I συμμεταφορέας Na^+-Pi εκφράζεται στα εγγύς σωληνάρια, καθώς και στο ήπαρ και εγκέφαλο. Όμως τα χαρακτηριστικά του δε μοιάζουν με του συμμεταφορέα Na^+-Pi της ψηκτροειδούς παρυφής, καθιστώντας απίθανο να έχει ο τύπου I συμμεταφορέας Na^+-Pi σπουδαίο ρόλο στη διακυτταρική μεταφορά του φωσφόρου. Οι τύπου III συμμεταφορείς Na^+-Pi εκφράζονται παντού, σ' όλους τους ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της βασικοπλάγιας μεμβράνης των εγγύς σωληναρίων και πιθανότατα είναι πρωτεΐνες «οικιακές οικονόμοι» που χρειάζονται για την είσοδο φωσφόρου για τις μεταβολικές ανάγκες των κυττάρων.

	Τύπου I	Τύπου II		Τύπου III	
		Τύπου IIa	Τύπου IIb	Τύπου IIc	
Όνομα πρωτεΐνης	NaPi-1	NaPi-2/3/4/6/7	NaPi-5		PiT-1 (Glv-1) PiT-2(Ram-1)
Όνομα γονιδίου	SLC17	SLC34A1	SLC34A2	SLC34A3	SLC20
Ιστική έκφραση	Νεφρικός φλοιός/εγγύς σωληνάριο, ήπαρ, εγκέφαλος	Νεφρικός φλοιός/εγγύς σωληνάριο	Λεπτό έντερο, πνεύμονες	Νεφρικός φλοιός/εγγύς σωληνάριο	Παντού, σε όλους τους ιστούς
Υποστρώματα	Φωσφόρος, Cl ⁻ , οργανικά ανιόντα	Φωσφόρος	Φωσφόρος	Φωσφόρος	Φωσφόρος
Συνδετική έλξη για Pi	-1 μΜ	0,1-0,2 μΜ	0,05 μΜ	0,07 μΜ	0,025 μΜ
Συνδετική έλξη για Na⁺	50-60 μΜ	50-70 μΜ	33 μΜ	48 μΜ	40-5 μΜ
Αναλογία σύνδεσης Na⁺ : Pi	>1	3	3	2	3
Εξάρτηση από το pH	Καμία	Διέγερση σε υψηλό pH	Αναστολή σε υψηλό pH	Διέγερση σε υψηλό pH	Αναστολή σε υψηλό pH
Ρύθμιση από παραθορμόνη ή διαιτητικά ποσότητα P	Όχι	Παραθορμόνη και δίαιτα	Δίαιτα	Δίαιτα	Δίαιτα;

Πίνακας 2: Οι τρεις οικογένειες των συμμεταφορέων Na⁺-Pi

Οι τύπου II συμμεταφορείς Na^+ -Pi περιλαμβάνουν 3 ομόλογες ισομορφές, τύπου IIa και τύπου IIc, που εκφράζονται στην ψηκτροειδή παρυφή των εγγύς σωληναρίων και τύπου IIb, που στα θηλαστικά εκφράζονται στο λεπτό έντερο και στους πνεύμονες. Ο τύπου IIa συμμεταφορέας Na^+ -Pi είναι πιθανότατα ο κυρίαρχος μεταφορέας για την είσοδο του φωσφόρου από την κορυφαία επιφάνεια των κυττάρων του εγγύς σωληναρίου. Λειτουργεί με στοιχειομετρία 3 Na^+ :1 φωσφόρο. Διεγείρεται από την αύξηση του εξωκυτταρίου pH, που αυξάνει την αναλογία του φωσφόρου στην προτιμώμενη δισθενή μορφή, αλλά επίσης αυξάνει τη έλξη του μεταφορέα για Na^+ , διαμέσου είτε ανταγωνιστικής ή αλοστερικής δράσης.

Ο ρόλος του τύπου IIa συμμεταφορέα Na^+ -Pi υποστηρίζεται από μελέτες σε ποντικούς με κατευθυνόμενη αδρανοποίηση του αντίστοιχου γονιδίου για τη σύνθεση του συμμεταφορέα, τα οποία εκδηλώνουν φωσφατουρία, υποφωσφαταιμία, αύξηση της συγκέντρωσης καλσιτριόλης στον ορό με συνοδό υπερασβεστιαίμια, ασβεστιουρία και χαμηλά επίπεδα PTH ορού.

Ο τύπου IIa συμμεταφορέας Na^+ -Pi συμμετέχει σε πολλαπλές πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις, από τις οποίες μεγάλη φυσιολογική σημασία έχει η σύνδεση με τον ρυθμιστικό παράγοντα 1 του αντιμεταφορέα Na^+ - H^+ (NHERF1), μία πρωτεΐνη που εντοπίζεται επίσης στη μεμβράνη της ψηκτροειδούς παρυφής του εγγύς σωληναρίου. Κατάργηση αυτών των αλληλεπιδράσεων εμποδίζει τη φυσιολογική μετακίνηση του τύπου IIa συμμεταφορέα στη μεμβράνη της ψηκτροειδούς παρυφής. Η σπουδαιότητα του NHERF1 καταδεικνύεται από τα ευρήματα σε ποντικούς με συγγενή έλλειψη (knockout) του NHERF1, όπου ο τύπου IIa συμμεταφορέας Na^+ -Pi του εγγύς σωληναρίου περιορίζεται ενδοκυττάρια και οι ποντικοί εκδηλώνουν σοβαρή φωσφατουρία.

Ο τύπου IIc συμμεταφορέας Na^+ -Pi είναι πιθανό να είναι σημαντικός

για τη νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου νωρίς στη ζωή. Η συμμεταφορά $\text{Na}^+\text{-Pi}$ είναι ηλεκτροουδέτερη, με στοιχειομετρία 2 Na^+ :1 φωσφόρο και διεγείρεται από αλκαλικό εξωκυττάριο pH. Ο τύπου IIc συμμεταφορέας $\text{Na}^+\text{-Pi}$ εκφράζεται πρωτίστως στους νεφρούς, στη μεμβράνη της ψηκτροειδούς παρυφής των εγγύς σωληναρίων και σε σημαντικά υψηλότερο βαθμό σε απογαλακτιζόμενα ζώα απ' ό τι σε ενήλικα. Η στοιχειομετρία 2:1 καθώς και η απουσία συνδεμένης μεταφοράς καθαρού ηλεκτρικού φορτίου, θα αναμενόταν να μειώσουν τη θερμοδυναμική ικανότητα του μεταφορέα να συγκεντρώσει φωσφόρο μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς σωληναρίων. Όμως τα απογαλακτιζόμενα ζώα έχουν σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση φωσφόρου ενδοκυττάρια και ο τύπου IIc συμμεταφορέας $\text{Na}^+\text{-Pi}$ πλεονεκτεί από την αυξημένη κλίση συγκεντρώσεων φωσφόρου και μεταφέρει φωσφόρο πιο αποτελεσματικά.

7. Έξοδος φωσφόρου από το βασικοπλάγιο τμήμα του σωληναριακού κυττάρου

Η μεταφορά του φωσφόρου στη βασικοπλάγια μεμβράνη του σωληναριακού κυττάρου πρέπει να είναι αρκετά εύκαμπτη, ώστε να επιτυγχάνει δύο διαφορετικές λειτουργίες. Πρώτον, για να εξασφαλιστεί η διακυτταρική επαναρρόφηση του φωσφόρου, πρέπει να μπορεί να εξέλθει μέρος ή το σύνολο του φωσφόρου που εισήλθε από τη σωληναριακή μεμβράνη. Δεύτερον, πρέπει να εξασφαλίζεται είσοδος φωσφόρου για ενδοκυτταρικές μεταβολικές διαδικασίες, εάν η είσοδος φωσφόρου από το κορυφαίο τμήμα δε μπορεί να καλύψει τις ανάγκες του κυττάρου.

Οι ακριβείς μηχανισμοί της βασικοπλάγιας εξόδου του φωσφόρου δεν έχουν κατανοηθεί επαρκώς. Οι ενδείξεις υποστηρίζουν την ύπαρξη ενός

ηλεκτρογόνου αντιμεταφορέα φωσφόρου - ανιόντων ως το πιθανότερο σύστημα μετακίνησης του φωσφόρου από τη βασικοπλάγια κυτταρική μεμβράνη των σωληναριακών κυττάρων.

8. Ρύθμιση της διαχείρισης του φωσφόρου από τους νεφρούς

Πλήθος παραγόντων, που συνοψίζονται στον πίνακα 3, επηρεάζουν τη νεφρική διαχείριση του φωσφόρου. Η αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου επιτυγχάνεται με την ενσωμάτωση στην κυτταρική μεμβράνη της ψηκτροειδούς παρυφής περισσότερων μονάδων συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-Pi}$ με τη διαδικασία της εξωκύττωσης. Πιο χρόνια επίδραση παραγόντων που αυξάνουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφόρου, ενεργοποιεί τις διαδικασίες της μετάφρασης και μεταγραφής, δηλαδή της πρωτεϊνικής σύνθεσης συμμεταφορέων $\text{Na}^+\text{-Pi}$ τύπου IIa και IIc από τα σωληναριακά κύτταρα.

Η αντίστροφη διαδικασία της ενδοκύττωσης αφαιρεί μονάδες συμμεταφορέων $\text{Na}^+\text{-Pi}$ από την κυτταρική μεμβράνη της ψηκτροειδούς παρυφής, όταν επιδρά οξέως παράγοντας που μειώνει τη σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφόρου. Οι τύπου IIa συμμεταφορείς $\text{Na}^+\text{-Pi}$ κατευθύνονται ακολούθως στα λυσοσώματα για αποδόμηση, ενώ οι τύπου IIc συμμεταφορείς $\text{Na}^+\text{-Pi}$ κατευθύνονται σ' ένα ενδοκυττάριο διαμέρισμα ανακύκλωσης και δεν αποδομούνται.

Παράγοντας	Επαναρρόφηση εγγύς σωληναρίου	Επίδραση στον τύπου IIa συµµεταφορέα Na ⁺ -Pi	Υποτιθέµενος µηχανισµός οξύς/χρόνιος
Διαστολή όγκου	↓		
Οξεία υπερασβεσταιµία	↑		Ενεργοποίηση του υποδοχέα Ca
Χρόνια υπερασβεσταιµία	↓		
Δίαιτα πλούσια σε φώσφορο	↓	↓	Ενδοκύττωση/↓mRNA
Δίαιτα φτωχή σε φώσφορο	↑	↑	Εξωκύττωση/↑mRNA
Οξεία µεταβολική οξέωση	↔		
Χρόνια µεταβολική οξέωση	↓	↓	Ενδοκύττωση/↓mRNA
Οξεία µεταβολική αλκάλωση	↓		Αναστολή της βασικοπλάγιας µεταφοράς Pi
Χρόνια µεταβολική αλκάλωση	↑	↑	
Αναπνευστική οξέωση	↓	↓;	;↓mRNA
Αναπνευστική αλκάλωση	↑	↑;	↓Διηθούµενο φορτίο/↑mRNA
Παραθορµόνη	↓	↓	Ενδοκύττωση/↓mRNA
Οξεία χορήγηση Vit. D	↑	↑	↑mRNA
Χρόνια χορήγηση Vit. D	↓	↓	↓mRNA
Ντοπαµίνη	↓		Ενδοκύττωση της α ₁ υποοµάδας της Na ⁺ -K ⁺ -ATPάσης
Ινσουλίνη	↑		
Σταννιοκαλσίνη-1	↑	↑	
FGF-23	↓	↓	↓mRNA
Ακεταζολαµίδη	↓		
Θειαζίδες	↓		
Μαννιτόλη	↓		

Πίνακας 3: Περίληψη παραγόντων που επηρεάζουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου

9. Βιβλιογραφία

1. Mount DB, Yu ASL. Transport of inorganic solutes: Sodium, chloride, potassium, magnesium, calcium, and phosphate; In: Brenner & Rector's, The Kidney 8th Edition, Brenner BM, Levine SA (eds), Saunders Elsevier, Philadelphia, Chapter 5, 2008.
2. Goodman WG. Calcium, phosphorus, and vitamin D. In: Handbook of nutrition and the Kidney, 5th Edition, Mitch William E, Klahr Saulo (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
3. Penfield JG, Reilly RF. The patient with disorders of serum calcium and phosphate, In: Manual of nephrology, 7th edition, Schrier RW (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009.
4. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 6500-6505.
5. De Beur SM, Finnegan RB, Vassiliadis J, et al. Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. J Bone Miner Res 2002; 17: 1102-1110.
6. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J: Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. J Clin Invest 1995; 96: 1786-1793.
7. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. J Clin Invest 1996; 97: 2534-2540.
8. Perwad F, Azam N, Zhang MY, et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. Endocrinology 2005; 146: 5358-5364.
9. Hall JE. Renal regulation of potassium, calcium, phosphate, and

magnesium; Integration of renal mechanisms for control of blood volume and extracellular fluid volume, In: Guyton and Hall: Textbook of medical physiology, 12th edition, Hall JE (eds), Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011; p.p.: 361-378.

10. Werner A, Moore ML, Mantei N, et al. Cloning and expression of cDNA for a Na/Pi cotransport system of kidney cortex. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 9608-9612.

11. Custer M, Meier F, Schlatter E, et al. Localization of NaPi-1, a Na-Pi cotransporter, in rabbit kidney proximal tubules. I. mRNA localization by reverse transcription/polymerase chain reaction. Pflugers Arch 1993; 424: 203-209.

12. Biber J, Custer M, Werner A, et al. Localization of NaPi-1, a Na/Pi cotransporter, in rabbit kidney proximal tubules. II. Localization by immunohistochemistry. Pflugers Arch 1993; 424: 210-215.

13. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. Physiol Rev 2000; 80: 1373-1409.

14. Traebert M, Hattenhauer O, Murer H, et al. Expression of type II Na-P(i) cotransporter in alveolar type II cells. Am J Physiol 1999; 277: L868-L873.

15. Hilfiker H, Hattenhauer O, Traebert M, et al. Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 14564-14569.

16. Forster IC, Loo DD, Eskandari S. Stoichiometry and Na⁺ binding cooperativity of rat and flounder renal type II Na⁺-Pi cotransporters. Am J Physiol 1999; 276: F644-F649.

17. Busch A, Waldegger S, Herzer T, et al. Electrophysiological analysis of Na⁺/Pi cotransport mediated by a transporter cloned from rat kidney and expressed in *Xenopus* oocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91:

8205-8208.

18. Forster IC, Biber J, Murer H. Proton-sensitive transitions of renal type II Na(+)-coupled phosphate cotransporter kinetics. *Biophys J* 2000; 79: 215-230.

19. Beck L, Karaplis AC, Amizuka N, et al. Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria and skeletal abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(9): 5372-5377.

20. Hernando N, Deliot N, Gisler SM, et al. PDZ-domain interactions and apical expression of type IIa Na/P(i) cotransporters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 11957-11962.

21. Shenolikar S, Voltz JW, Minkoff CM, et al. Targeted disruption of the mouse NHERF-1 gene promotes internalization of proximal tubule sodium-phosphate cotransporter type IIa and renal phosphate wasting. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 11470-11475.

22. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, et al. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 2002; 277: 19665-19672.

23. Capuano P, Bacic D, Stange G, et al. Expression and regulation of the renal Na/phosphate cotransporter NaPi-IIa in a mouse model deficient for the PDZ protein PDZK1. *Pflugers Arch* 2005; 449: 392-402.

24. Bacconi A, Virkki LV, Biber J, et al. Renouncing electroneutrality is not free of charge: Switching on electrogenicity in a Na⁺-coupled phosphate cotransporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 12606-12611.

25. Keusch I, Traebert M, Lotscher M, et al. Parathyroid hormone and dietary phosphate provoke a lysosomal routing of the proximal tubular Na/Pi-cotransporter type II. *Kidney Int* 1998; 54: 1224-1232.

26. Segawa H, Yamanaka S, Ito M, et al. Internalization of renal type IIc Na-Pi cotransporter in response to a high-phosphate diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F587-F596.

Ερωτήσεις

1. Το 85% του συνολικού φωσφόρου του οργανισμού περιέχεται στο σκελετό. Για ένα υγιή ενήλικα που σιτίζεται καλά, ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι ακριβής;

- α) Η σημαντική αυτή ποσότητα φωσφόρου έχει μεγάλη σημασία για το καθημερινό ισοζύγιο φωσφόρου;
- β) Σημαντικό ποσοστό του φωσφόρου των οστών ανακυκλώνεται στη διαδικασία της καθημερινής οστικής ανακατασκευής;
- γ) Η μεγάλη αυτή δεξαμενή απορροφά γρήγορα το φωσφόρο που προσλαμβάνεται με τη δίαιτα, ώστε η συγκέντρωση φωσφόρου στο πλάσμα μένει σταθερή, μέχρι να ολοκληρωθεί η νεφρική αποβολή του διαιτητικού φορτίου;
- δ) Όλες οι παραπάνω προτάσεις είναι αληθείς;
- ε) Όλες οι παραπάνω προτάσεις είναι ψευδείς;

2. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι αληθής;

- α) Όλος ο ανόργανος φωσφόρος του πλάσματος είναι διηθήσιμος στο σπείραμα;
- β) Μόνο ο φωσφόρος σε ιονισμένη μορφή είναι διηθήσιμος;
- γ) Το 20% του διηθημένου φωσφόρου επαναρροφάται στον άπω νεφρώνα;
- δ) Το 80% του διηθημένου φωσφόρου αποβάλλεται;
- ε) Με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, είναι δυνατόν η αποβολή φωσφόρου να είναι μηδαμινή;

3. Η σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου γίνεται από το συμμεταφορέα $I\text{Ia Na}^+$ - φωσφόρου που υπάρχει στη μεμβράνη της

ψηκτροειδούς παρυφής των σωληναριακών κυττάρων. Τι από τα παρακάτω δεν είναι θεμελιώδες για την λειτουργία του;

- α) Η λειτουργία της Na^+/K^+ -ATPάσης στη βασικοπλάγια μεμβράνη;
- β) Η αναλογία σύνδεσης Na^+ /φωσφόρο 3:1;
- γ) Η μεταφορά καθαρού θετικού ηλεκτρικού φορτίου μέσα στο κύτταρο;
- δ) Η παρουσία και άλλου τύπου συμμεταφορέα Na^+ - φωσφόρου στη βασικοπλάγια περιοχή;
- ε) Η παρουσία της πρωτεΐνης NHERF1 στη μεμβράνη της ψηκτροειδούς παρυφής;

4. Δυο υγιείς μονοογενείς δίδυμοι ακολουθούν διαφορετικές δίαιτες, ο ένας πτωχή σε φώσφορο και ο άλλος πλούσια. Έχουν ίδια συγκέντρωση φωσφόρου στον ορό: 3,8 mg/dL. Τι άλλο έχουν επίσης ίδιο;

- α) Την ποσότητα του αποβαλλόμενου φωσφόρου;
- β) Την ποσότητα του επαναρροφούμενου φωσφόρου;
- γ) Την ποσότητα του διηθούμενου φωσφόρου;
- δ) Την κλασματική απέκκριση φωσφόρου;
- ε) Την κλασματική επαναρρόφηση φωσφόρου;

Απαντήσεις

- 1. ε
- 2. ε
- 3. δ
- 4. γ

Ορμονική ρύθμιση της ομοιοστασίας του φωσφόρου

Δομνίκη Οικονομίδου

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Κύρια σημεία

- Η έλλειψη του φωσφόρου προκαλεί μυϊκή αδυναμία, ραβδομύωση, αρρυθμίες και οστεομαλακία, ενώ υψηλά επίπεδα συνδέονται με επασβετώσεις των αγγείων, των μαλακών μορίων και με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα

- Σε φυσιολογικές συνθήκες το ποσοστό του φωσφόρου που απορροφάται από το έντερο είναι αυτό που απεκκρίνεται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια των νεφρών

- Πρωταρχικό ρόλο στη ρύθμιση της απορρόφησης και απέκκρισης του φωσφόρου έχουν η PTH, η βιταμίνη D₃ και οι φωσφατονίνες. Επίσης η ομοιοστάση του φωσφόρου ρυθμίζεται και από άλλες ορμόνες όπως τα κορτικοειδή, η θυροξίνη, η ινσουλίνη και η αυξητική ορμόνη

- Οι βασικοί μηχανισμοί μεταφοράς του φωσφόρου δια της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων, τόσο των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων των νεφρών, όσο και των κυττάρων του εντέρου είναι παρόμοια

- Η διαιτητική πρόσληψη του φωσφόρου και τα επίπεδα της βιταμίνης D₃ είναι οι κύριοι ρυθμιστές της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου

- Η κlotho είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη, που είναι επίσης απαραίτητη για την ενεργοποίηση και τη δράση του FGF23

- Ο FGF23 παράγεται στα οστά από τους διαφοροποιημένους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα και δρα στους νεφρούς στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, όπου γίνεται το 80% της επαναρρόφησης του φωσφόρου

- Ο FGF23 παίζει καθοριστικό ρόλο στην επαναρρόφηση του φωσφόρου

- Τα αυξημένα επίπεδα FGF23 οδηγούν σε υποφωσφαταιμία που οφείλεται σε

φωσφατουρία, η οποία προκαλείται από ελαττωμένη έκφραση του *NPT2a* στα σωληναριακά κύτταρα του νεφρού

- Ο ρόλος του *FGF23* είναι να προστατεύει τον οργανισμό από την υπερφωσφαταιμία και την υπερβιταμίνωση D_3

- Η αύξηση του *FGF23* γίνεται από τα πρώτα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας, προκειμένου να διατηρήσει τον φώσφορο σε φυσιολογικά επίπεδα, όπου φαίνεται να έχει κυρίαρχο λόγο έναντι της *PTH*, αλλά η αύξηση αυτή έχει ως συνέπεια και την ελάττωση των επιπέδων της βιταμίνης D_3

- Ο *FGF23* είναι ένας ευαίσθητος δείκτης διαταραχής του φωσφόρου στη *XNN*

- Η κύρια δράση της καλσιτονίνης είναι στα οστά, όπου αναστέλλει τη μετακίνηση αλάτων, με αποτέλεσμα την πτώση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στην κυκλοφορία

- Η αυξητική ορμόνη στους νεφρούς αυξάνει τη νεφρική ροή πλάσματος, τη σπειραματική διήθηση και έμμεσα επηρεάζει όλες τις απεκκριτικές και επαναρροφητικές λειτουργίες τους

- Ο *FRP4* ανήκει στις φωσφατονίνες, ανευρίσκεται σ' όλους τους ιστούς και κυρίως η δράση της είναι στα οστικά κύτταρα. Εκκρίνεται σε μεγάλη ποσότητα από μεσεγχυματικούς όγκους και προκαλεί την οστεομαλακία που συνοδεύει νεοπλάσματα

- Ο *MEPE* είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα και εμπλέκεται στη μεταλλοποίηση των οστών. Αναστέλλει την επαναρρόφηση του φωσφόρου στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα με δοσοσεξαρτώμενο αποτέλεσμα

1. Εισαγωγή

Ο φώσφορος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του κυττάρου. Αποτελεί συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης, των νουκλεονικών οξέων, του ATP, των μυών, των ενζύμων και αποτελεί σημαντικό μέρος των αλάτων ασβεστοποίησης των οστών. Ανευρίσκεται στον οργανισμό σε

ανόργανη μορφή, αλλά και συνδεδεμένος με άλατα, λιπίδια και εστέρες.

Δεδομένης της ευρείας κατανομής του στον οργανισμό και του σημαντικού ρόλου του στις κυτταρικές λειτουργίες είναι αυτονόητο ότι διαταραχές της ομοιόστασης του φωσφόρου οδηγούν σε σοβαρές παθήσεις. Έλλειψη του φωσφόρου προκαλεί μυϊκή αδυναμία, ραβδομυόλυση, αρρυθμίες και οστεομαλακία, ενώ υψηλά επίπεδα συνδέονται με επασβεστώσεις των αγγείων, των μαλακών μορίων και με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα^(1,2,3).

Τα σημαντικότερα όργανα που ρυθμίζουν την απορρόφηση και απέκκριση του φωσφόρου είναι το γαστρεντερικό και οι νεφροί. Σε φυσιολογικές συνθήκες το ποσοστό του φωσφόρου που απορροφάται από το έντερο είναι αυτό που απεκκρίνεται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια των νεφρών. Οι μηχανισμοί που ελέγχουν την απορρόφηση και απέκκρισή του είναι η προσφορά φωσφόρου με τις τροφές, η ενυδάτωση, η οξέωση, το νάτριο, το κάλιο και αρκετές ορμόνες, μεταξύ των οποίων πρωταρχικό ρόλο έχουν η παραθορμόνη (PTH), η βιταμίνη D₃ και οι φωσφατονίνες⁽⁴⁾. Επίσης η ομοιόσταση του φωσφόρου ρυθμίζεται και από άλλες ορμόνες όπως τα κορτικοειδή, η θυροξίνη, η ινσουλίνη και η αυξητική ορμόνη. Οι ορμόνες αυτές επιδρούν στη μετακίνηση ή απομάκρυνση του υποδοχέα νατρίου/φωσφόρου (NaPi) από την ψηκτροειδή παρυφή των κυττάρων του εντέρου ή του νεφρού και επηρεάζουν την απορρόφηση ή απέκκριση του φωσφόρου⁽⁵⁾.

2. Ορμονική ρύθμιση ομοιόστασης φωσφόρου

2.1. Ο συμμεταφορέας νατρίου/φωσφόρου (NaPi)

Ο συμμεταφορέας NaPi έχει κεντρικό ρόλο στην απορρόφηση του φωσφόρου, τόσο στο γαστρεντερικό, όσο και στους νεφρούς. Έχουν τυπο-

ποηθεί 3 υπότυποι του υποδοχέα με διαφορετική κατανομή στο έντερο και στους νεφρούς. Ανήκουν στην οικογένεια των μεταφορέων διαλυτών (solute carrier family-SLC). Είναι ο NaPi 1 ή παλαιότερα Npt1 (τύπος 1), NaPi 2 ή Npt2 (τύπος 2) και οι κυτταρικοί υποδοχείς ρετροϊών Glvr-1 (Pit1) και Ram-1(Pit2)⁽⁶⁾. Οι μελέτες κατανομής των υποδοχέων αφορούν κυρίως επίμυες και ποντικούς και πιθανά η κατανομή τους στον άνθρωπο να μοιάζει μ' αυτή των ποντικών. Σε φυσιολογικούς νεφρούς ποντικών το 15±1% των υποδοχέων είναι Npt1, το 84±1% είναι Npt2, το 0,5±0,2 είναι Pit1 και άλλο 0,5±0,2 είναι Pit2. Ο υποδοχέας τύπου 2 έχει 3 υπότυπους τον NaPi-IIa, NaPi-IIc, NaPi-IIb⁽⁷⁾. Οι βασικοί μηχανισμοί μεταφοράς του φωσφόρου δια της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων, τόσο των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων των νεφρών, όσο και των κυττάρων του εντέρου είναι παρόμοια. Ο κυρίαρχος τύπος στους νεφρούς είναι ο τύπος NaPi-IIa, ενώ στο έντερο είναι ο NaPi-IIb. Υπάρχουν μελέτες που έδειξαν ότι σε συνθήκες ένδειας φωσφόρου ο υποδοχέας Pit1 εκφράζεται σε μεγαλύτερη ένταση στην βασικοπλάγια επιφάνεια των εντερικών κυττάρων και ο υποδοχέας Pit2 στην αντίστοιχη επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων του νεφρού⁽⁸⁾. Η έκφραση των υποδοχέων στους ιστούς μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία και τις ανάγκες του οργανισμού σε φώσφορο, αλλά και υπό την επίδραση ορμονών.

2.2. Ο ρόλος της βιταμίνης D₃ στην ομοιοστάση του φωσφόρου

Η βιταμίνη D₃ λειτουργεί στον οργανισμό ως ορμόνη. Παράγεται στο ήπαρ και τους νεφρούς και δρα σε πλήθος ιστών και κυττάρων διεγείροντας τη μεταγραφή του mRNA πολλών πρωτεϊνών. Ερεθίσματα παραγωγής της βιταμίνης D₃ είναι τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου και η PTH, ενώ

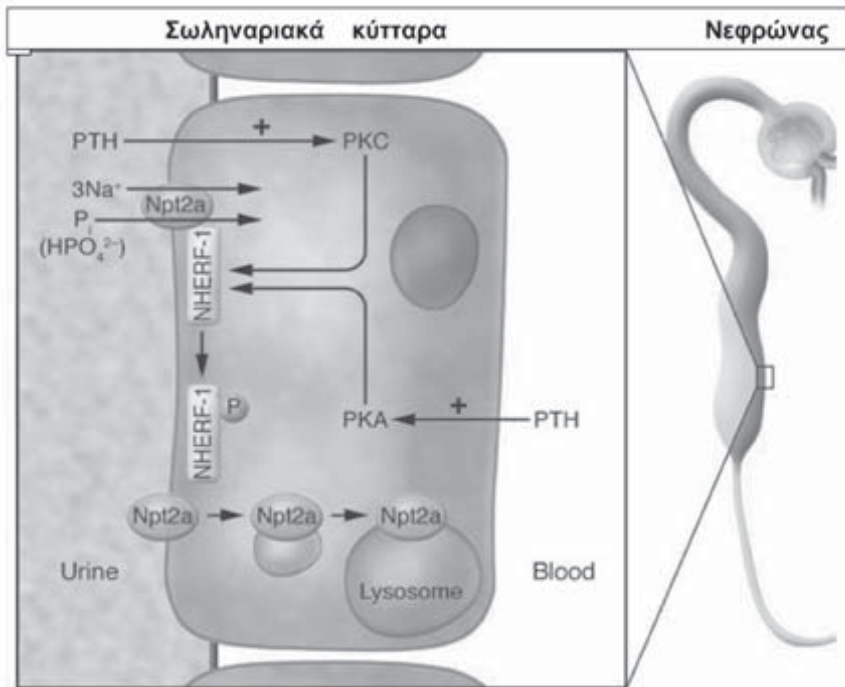
οι φωσφατονίνη FGF23 έχει κατασταλτική δράση στη σύνθεσή της και διεγερτική στην αποδόμησή της.

Η διαιτητική πρόσληψη του φωσφόρου και τα επίπεδα της βιταμίνης D₃ είναι οι κύριοι ρυθμιστές της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου⁽⁹⁾. Είναι γνωστό ότι τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου διεγείρουν τη σύνθεση ενεργού βιταμίνης D₃ διαμέσου της 1α-υδροξυλάσης στους νεφρούς. Η επίδραση των δύο αυτών παραμέτρων, του φωσφόρου και της βιταμίνης D₃, στην έκφραση του συμμεταφορέα NaPi-IIb, φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη^(10,11). Μελέτες σε πειραματόζωα με έλλειψη του υποδοχέα της βιταμίνης D₃ ή έλλειψη 1α-υδροξυλάσης έδειξαν ότι διατροφή πτωχή σε φώσφορο οδηγούσε σε αυξημένη έκφραση του NaPi-IIb στο λεπτό έντερο και σε αυξημένη απορρόφηση φωσφόρου. Επίσης χορήγηση βιταμίνης D₃ σε ποντικούς για 24 ώρες οδηγούσε σε αυξημένη έκφραση του NaPi-IIb στο 12δάκτυλο και τη νήστιδα⁽¹²⁾.

2.3. Ο ρόλος της PTH στη ρύθμιση του φωσφόρου

Η PTH είναι ασβεστιοτρόπος ορμόνη. Παράγεται στα κύρια κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων και φυλάσσεται σε ενδοπλασματικές κύστεις. Το ερέθισμα για την έκκριση της PTH είναι η πτώση του ιονισμένου ασβεστίου στο πλάσμα, που γίνεται αντιληπτή από τον υποδοχέα του ασβεστίου. Οι μεταβολές του φωσφόρου στο πλάσμα δεν είναι γνωστό εάν γίνονται αντιληπτές από τους παραθυρεοειδείς αδένες, όμως η PTH είναι από τους σημαντικότερους ρυθμιστές του υποδοχέα NaPi-IIa στους νεφρούς⁽¹³⁾. Η δράση της PTH στους νεφρούς μελετήθηκε αρχικά σε OK-κύτταρα (orosum kidney cells). Τα κύτταρα αυτά εκφράζουν χαρακτηριστικά νεφρικών σωληναριακών κυττάρων και διαχειρίζονται με τους ίδιους μηχανισμούς το

φώσφορο. Από τις μελέτες αυτές φάνηκε ότι η PTH συνδέεται με τον υποδοχέα της στην επιφάνεια του σωληναριακού κυττάρου και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A και φωσφολιπάση C. Αυτές στη συνέχεια οδηγούν σε φωσφορυλίωση ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που σταθεροποιούν τον NaPi-IIa στην επιφάνεια του κυττάρου. Οι πρωτεΐνες αυτές ανήκουν στην οικογένεια των ρυθμιστικών παραγόντων ανταλλαγής νατρίου-υδρογόνου. (sodium hydrogen exchanger regulatory factor, NHERF-1) και διαθέτουν 2 ή 4 τμήματα αλληλεπίδρασης με άλλες πρωτεΐνες⁽¹⁴⁾. Η φωσφορυλίωση αυτών των τμημάτων που συνδέονται με το καρβοξυτελικό τμήμα του συμμεταφορέα NaPi-IIa οδηγεί σε αποσύνδεση των υποδοχέων και σε μετακίνησή τους προς τα λυσοσωμάτια όπου αποδομούνται. Η επανέκφραση του μεταφορέα NaPi-IIa στην ψηκτροειδή παρυφή των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων απαιτεί επανασύνθεσή του (Εικόνα 1)^(15,16). Το αποτέλεσμα αυτό της PTH μεσολαβείται μέσα σε λίγα λεπτά, με αποτέλεσμα έγχυση PTH σε πειραματόζωα να οδηγεί σε 15 λεπτά σε φωσφατουρία. Η PTH έχει δράση και στο συμμεταφορέα NaPi-IIc, ο οποίος ευθύνεται για την επαναρόφηση του 15% του φωσφόρου. Κληρονομικά νοσήματα με μεταλλάξεις του συμμεταφορέα NaPi-IIc συνοδεύονται από υποφωσφαταιμική ραχίτιδα και υπερασβεστιουρία. Έγχυση PTH οδηγεί σε μετακίνηση του 85% του μεταφορέα στον ενδοκυττάριο χώρο μετά από 8 ώρες, ενώ τις πρώτες 2 ώρες δεν παρατηρείται καμία μεταβολή στην έκφρασή του στην ψηκτροειδή παρυφή⁽¹⁷⁾.



Εικόνα 1: Μηχανισμοί δράσης της PTH στο συμμεταφορέα νατρίου/φωσφόρου (PTH: Παραθορμόνη, PKC: Φωσφοκινάση C, PKA: Φωσφοκινάση A, Npt2a: Συμμεταφορέας νατρίου/φωσφόρου 2a)

2.4. Η φωσφατονίνη FGF23

Η ανακάλυψη της φωσφατονίνης FGF23 έγινε στο τέλος της 10ετίας του '90. Διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με αυτοσωματική υπολειπόμενη ραχίτιδα, που εμφάνιζαν υποφωσφαταιμία και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D_3 , είχαν αυξημένα επίπεδα του FGF23⁽¹⁸⁾. Επίσης αυξημένα επίπεδα του FGF23 διαπιστώθηκαν και σε άλλα συγγενή και επίκτητα νοσήματα με παρόμοιο προφίλ φωσφόρου, βιταμίνης D_3 και σκελετικών προβλημάτων. Στα νοσήματα αυτά περιλαμβάνεται η X φυλοσύνδετη ραχίτιδα, η αυτοσωματική επικρατούσα ραχίτιδα και η οστεομαλακία που συνοδεύει μεσεγχυματικά

νεοπλάσματα⁽¹⁹⁾. Διαπιστώθηκε ότι στα νοσήματα αυτά, είτε υπάρχει ενδοκυτταρική βλάβη στην αναστολή της σύνθεσης του FGF23 από τα οστεοκύτταρα, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένη παραγωγή, είτε βλάβη στο μηχανισμό αποδόμησής του, με αποτέλεσμα και στις δύο περιπτώσεις να υπάρχει αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα.

Ο FGF23 ανήκει με άλλες 22 πρωτεΐνες στην ομάδα των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών, οι οποίες καθορίζουν την παραγωγή, διαφοροποίηση και λειτουργία των κυττάρων. Οι FGF19, FGF21 και FGF23 έχουν ενδοκρινική δράση και ρυθμίζουν το μεταβολισμό των χολικών οξέων, των υδατανθράκων και του φωσφόρου^(20,21). Ο FGF23 αποτελείται από 251 αμινοξέα και αδρανοποιείται μετά τη διάσπασή του σε 2 πεπτίδια. Συνδέεται στην επιφάνεια των κυττάρων μ' έναν από τους υποδοχείς FGFR1, FGFR3, FGFR4 και δημιουργεί ένα σύμπλεγμα με heparan sulfate proteoglycans (HSPG). Η klotho είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη, που είναι επίσης απαραίτητη για την ενεργοποίηση και τη δράση του FGF23. Πειραματόζωα με έλλειψη της klotho παρουσιάζουν τον ίδιο φαινότυπο μ' αυτά που έχουν έλλειψη του FGF23. Η έκφραση FGFR-Klotho σε ιστό καθορίζει την ειδικότητα δράσης του FGF23. Παρόλα αυτά διαπιστώθηκε ότι υψηλές συγκεντρώσεις του FGF23 σε ιστούς πιθανά να δρα χωρίς να είναι απαραίτητη η ύπαρξη klotho και FGFR^(22,23).

2.4.1. Ο ρόλος του FGF23 στη ομοιόσταση του φωσφόρου

Ο FGF23 παράγεται στα οστά από τους διαφοροποιημένους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα και δρα στους νεφρούς στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, όπου γίνεται το 80% της επαναρρόφησης του φωσφόρου. Παρότι δεν βρέθηκε έκφραση του συνυποδοχέα του FGF23, της πρωτεΐνης

klotho, στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια αλλά μόνο στο άπω, η φωσφατονίνη αυτή παίζει καθοριστικό ρόλο στην επαναρρόφηση του φωσφόρου. Εικάζεται ότι η klotho παράγεται στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια και η δράση της στα εγγύς είναι παρακρινική⁽²⁴⁾. Σε αντίθεση με την klotho, οι FGFR1, FGFR3, FGFR4, εκφράζονται στα κύτταρα του εσπειραμένου σωληναρίου. Μελέτη από τους Gattineli και συν. έδειξε ότι η δράση της φωσφατονίνης αυτής μεσολαβείται κύρια από τον υποδοχέα FGFR1, ενώ ο υποδοχέας FGFR4 διαδραματίζει μικρότερο ρόλο στη δράση του FGF23. Τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε πειραματόζωα βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα FGF23 οδηγούν σε υποφωσφαταιμία που οφείλεται σε φωσφατουρία, η οποία προκαλείται από ελαττωμένη έκφραση του NPT2α στα σωληναριακά κύτταρα του νεφρού⁽²⁵⁾.

2.4.2. Αλληλεπίδραση FGF23 και βιταμίνης D₃

Σε φυσιολογικές συνθήκες η υποφωσφαταιμία αποτελεί ισχυρό παράγοντα διέγερσης της παραγωγής της βιταμίνης D₃. Παρόλα αυτά τα γενετικά νοσήματα που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα FGF23 και υποφωσφαταιμία δεν συνοδεύονται από υψηλά επίπεδα βιταμίνης D₃ αλλά αντίθετα από χαμηλά ή δυσανάλογα «φυσιολογικά» επίπεδα βιταμίνης D₃ για τα επίπεδα του φωσφόρου. Αιτία των χαμηλών επιπέδων είναι η κατασταλτική δράση του FGF23 στη μεταγραφή της 1α-υδροξυλάσης στους νεφρούς, που μεταβολίζει την 25(OH)D₃ στην ενεργό μορφή της, την 1,25(OH)₂D₃, ενώ ταυτόχρονα δρα διεγερτικά στην παραγωγή της 25 υδροξυλάσης που αποδομεί την 1,25(OH)₂D₃^(26,27). Αυτοί οι μηχανισμοί έχουν ως αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D₃ σε νοσήματα με αυξημένα επίπεδα FGF23. Ο FGF23 ρυθμίζει το μεταβολισμό της βιταμίνης D₃ ταχύτερα απ' ό τι το μετα-

βολισμό του φωσφόρου, διότι έγχυσή του σε πειραματόζωα οδήγησε σε 3 ώρες στο μέγιστο αποτέλεσμα καταστολής της βιταμίνης D₃, ενώ τα χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου επιτυγχάνονται μετά από οκτώ ώρες.

Η βιταμίνη D₃ και ο FGF23 συνδέονται με αρνητική παλίνδρομη αλληλορύθμιση⁽²⁸⁾. Τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη D₃ διεγείρει την παραγωγή του FGF23 στα οστά. Χορήγηση χαμηλών δόσεων βιταμίνης D₃ οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων του FGF23 και το αποτέλεσμα αυτό προηγήθηκε της αύξησης των επιπέδων του φωσφόρου⁽²⁹⁾. Από την άλλη, όπως ήδη προαναφέρθηκε, έγχυση του FGF23 προκαλεί ταχεία ελάττωση των επιπέδων της βιταμίνης D₃. Καθώς φαίνεται ο ρόλος του FGF23 είναι να προστατεύει τον οργανισμό από την υπερφωσφαταιμία και την υπερβιταμίνωση D₃.

2.4.3. Αλληλεπίδραση FGF23 και PTH

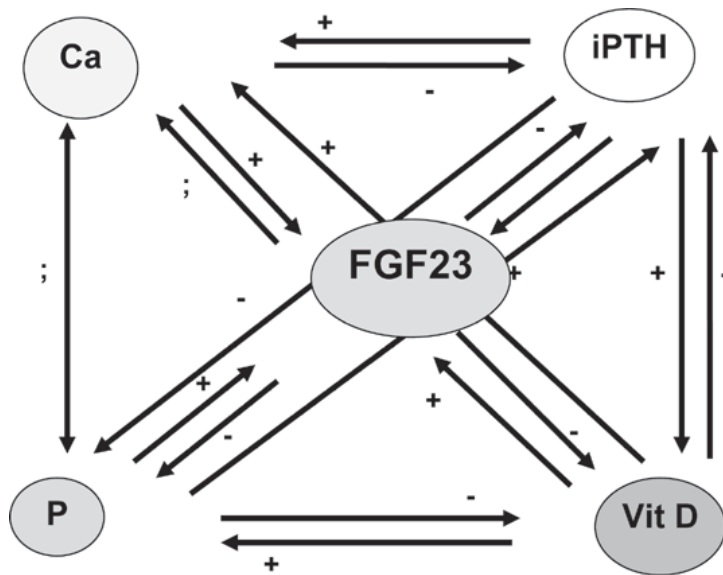
Τόσο ο FGFR όσο και η κλοθο εκφράζονται στα παραθυροειδικά κύτταρα. Μελέτες σε καλλιέργειες παραθυροειδικού ιστού, αλλά και *in vivo* σε πειραματόζωα, έδειξαν ότι ο FGF23 καταστέλλει την μεταγραφή του mRNA της PTH, ελαττώνει την παραγωγή της και την έκκρισή της⁽³⁰⁾. Στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) τα επίπεδα του FGF23 είναι υψηλά, αλλά παρόλα αυτά δεν καταστέλλεται η σύνθεση της PTH και σε αρκετές κλινικές μελέτες φάνηκε ότι τα επίπεδα του FGF23 σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα της PTH. Οι Kazama και συν. σε μελέτη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό διαπίστωσαν ότι ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα FGF23 δεν απαντούσαν στη συντηρητική αγωγή και σύστησαν τον FGF23 ως προγνωστικό δείκτη απάντησης του δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού στη συντηρητική θεραπεία⁽³¹⁾. Επίσης διαπιστώθηκε

ότι μετά την παραθυρεοειδεκτομή τα επίπεδα του FGF23 ελαττώνονται. Η αλληλεπίδραση του FGF23 και της PTH δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως. Ο ρόλος του φωσφόρου στην έκκριση του FGF23 και της PTH στη ΧΝΝ πιθανά να είναι ο συνδετικός κρίκος των δύο ορμονών.

Σε μελέτη που προκάλεσαν σταδιακή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και κατέγραψαν τις μεταβολές του ασβεστίου, του φωσφόρου, της βιταμίνης D₃, της PTH και του FGF23 διαπιστώθηκαν ότι η άνοδος των δύο τελευταίων παραμέτρων ήταν ταυτόχρονη, ίδιας βαρύτητας και προηγούνταν των μεταβολών των άλλων παραμέτρων, όπως του φωσφόρου και της βιταμίνης D₃. Η χορήγηση αντί-FGF23 στα πειραματόζωα οδηγούσε σε ελαττωμένη κλασματική απέκκριση φωσφόρου και σε αύξηση των τιμών στο αίμα, καθώς και σε αύξηση των τιμών της βιταμίνης D₃ σε φυσιολογικά επίπεδα. Η PTH αντίθετα δεν επηρεάστηκε σημαντικά μετά την καταστολή της δράσης του FGF23 και παρά την υψηλή τιμή της δεν επαρκούσε μόνη της να προκαλέσει φωσφατουρία. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η αύξηση του FGF23 γίνεται από τα πρώτα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας, προκειμένου να διατηρήσει τον φώσφορο σε φυσιολογικά επίπεδα, όπου φαίνεται να έχει κυρίαρχο λόγο έναντι της PTH, αλλά η αύξηση αυτή έχει ως συνέπεια και την ελάττωση των επιπέδων της βιταμίνης D₃. Επίσης φάνηκε ότι δεν παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην καταστολή έκκρισης της PTH, όπου πρωτεύοντα ρόλο διαδραματίζει το ασβέστιο και η βιταμίνη D₃⁽³²⁾. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε κλινική μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα και έδειξε πρώιμη αύξηση των επιπέδων του FGF23 από το 2^ο στάδιο ΧΝΝ, πολύ πριν αυξηθούν τα επίπεδα της PTH, υποδηλώνοντας ότι ο FGF23 είναι ένας ευαίσθητος δείκτης διαταραχής του φωσφόρου στην ΧΝΝ⁽³³⁾.

Ο φώσφορος, η βιταμίνη D₃, η PTH και η φωσφατονίνη FGF23 είναι σε

αλληλεπίδραση προκειμένου να διατηρηθεί η ομοιόσταση του φωσφόρου. Καθώς φαίνεται από τις μελέτες η PTH δρα βραχυπρόθεσμα στην απέκκριση του φωσφόρου, ενώ ο FGF23 μακροπρόθεσμα. Η βιταμίνη D₃ είναι σε αρνητική παλίνδρομη αλληλορύθμιση με τον φώσφορο και τον FGF23, ενώ η PTH ρυθμίζεται κυρίως από το ασβέστιο (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Αλληλεπίδραση ασβεστίου, φωσφόρου, βιταμίνης D₃, φωσφατονίνης FGF23 και PTH

2.5. Ο ρόλος της καλσιτονίνης στην ομοιόσταση του φωσφόρου

Η καλσιτονίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο 8700 daltons που παράγεται από κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα. Η κύρια δράση της είναι στα οστά, όπου αναστέλλει τη μετακίνηση αλάτων με αποτέλεσμα την πτώση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στην κυκλοφορία⁽³⁴⁾. Ενώ η δράση της καλσιτονίνης στα οστά είναι σαφής, η δράση της στους νεφρούς διαφέρει από

είδος σε είδος. Στο σκύλο και στον άνθρωπο φαίνεται ότι αυξάνει την απέκκριση του φωσφόρου από τους νεφρούς, αλλά η φωσφατουρική της δράση είναι πολύ πιο ήπια απ' αυτή της PTH⁽³⁵⁾. Οι υποδοχείς της καλσιτονίνης βρίσκονται σ' όλα τα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου και η δράση τους είναι ανεξάρτητη και αθροιστική από αυτή της PTH⁽³⁶⁾.

2.6. Ο ρόλος της ινσουλίνης στην ομοιόσταση του φωσφόρου

Οι Butlen και συν. μελέτησαν τη σύνδεση ραδιοσημασμένης ινσουλίνης στο νεφρό ποντικών και διαπίστωσαν τη μεγαλύτερη σύνδεση στο εγγύς και άπω εσπειραμένο σωληνάριο, ενώ μικρότερη σύνδεση παρατηρήθηκε στη φλοιώδη και μυελώδη μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου και στο παχύ τμήμα της ανιόντος τμήματος της αγκύλης του Henle⁽³⁷⁾. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι μελέτες κατανομής του υποδοχέα της ινσουλίνης στο νεφρό, όπου διαπιστώθηκε ότι αυτός εκφράζεται με μεγάλη πυκνότητα στα εγγύς και τα άπω εσπειραμένα σωληνάρια⁽³⁸⁾. Η ινσουλίνη αυξάνει την επαναρρόφηση του νατρίου στο νεφρό και έχει αντιφωσφατουρική δράση. Οι Hammerman και συν. διαπίστωσαν ότι η ινσουλίνη αυξάνει την επαναρρόφηση του φωσφόρου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και η δράση της αυτή επιβεβαιώθηκε και σε OK-cells, όπου όμως φάνηκε να εξαρτάται από τη συγκέντρωση του ασβεστίου⁽³⁹⁾.

2.7. Ο ρόλος της αυξητικής ορμόνης στην ομοιόσταση του φωσφόρου

Η αυξητική ορμόνη επηρεάζει το μέγεθος και τη λειτουργία πολλών ιστών και οργάνων. Στους νεφρούς αυξάνει τη νεφρική ροή πλάσματος,

τη σπειραματική διήθηση και έμμεσα επηρεάζει όλες τις απεκκριτικές και επαναρροφητικές λειτουργίες τους⁽⁴⁰⁾. Η αυξητική ορμόνη αυξάνει την έκφραση του συμμεταφορέα νατρίου/φωσφόρου στους νεφρούς και αυξάνει την επαναρρόφηση του φωσφόρου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Έχει παρόμοια δράση με τον αυξητικό παράγοντα της ινσουλίνης (insulin like growth factor-1, IGF-1), του οποίου διεγείρει την έκκριση από το ήπαρ και το νεφρό⁽⁴¹⁾.

2.8. Ο ρόλος του FRP4 (secreted frizzled related protein 4)

Η πρωτεΐνη αυτή ανήκει στις φωσφατονίνες, ανευρίσκεται σ' όλους τους ιστούς και κυρίως η δράση της είναι στα οστικά κύτταρα όπου αναστέλλει το ερέθισμα των Wnt πρωτεϊνών. Εκκρίνεται σε μεγάλη ποσότητα από μεσεγχυματικούς όγκους και προκαλεί την οστεομαλακία που συνοδεύουν νεοπλάσματα⁽⁴²⁾. Οι Berndt. και συν. διαπίστωσαν ότι ο FRP4 αναστέλλει την πρόσληψη φωσφόρου σε OK-cells in vitro. Επίσης ενδοφλέβια χορήγηση σε παραθυρεοειδεκτομηθέντες ποντικούς προκαλούσε φωσφατουρία, αυξάνοντας την κλασματική απέκκριση του φωσφόρου και υποδηλώνοντας ότι η δράση του είναι ανεξάρτητη από την PTH⁽⁴³⁾. Αντίθετα από τον FGF23 δε φαίνεται να παρεμβαίνει στο μεταβολισμό της βιταμίνης D₃.

2.9. Ο ρόλος του MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein)

Η γλυκοπρωτεΐνη αυτή παράγεται στους οστεοβλάστες και τα οστικά κύτταρα και εμπλέκεται στη μεταλλοποίηση των οστών. Όπως και FRP4 ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα σε μεσεγχυματικούς όγκους. Αναστέλλει

την επαναρρόφηση του φωσφόρου στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα με δοσοσεξαρτώμενο αποτέλεσμα⁽⁴⁴⁾. Ενδοπεριτοναϊκή χορήγησή του οδήγησε σε φωσφατουρία που αποδόθηκε σε αυξημένη συγκέντρωση του ASARM πεπτιδίου στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου⁽⁴⁵⁾. Σε υγιή άτομα δίαιτα πλούσια σε φωσφόρο δεν αύξανε τα επίπεδά του, υποδηλώνοντας ότι δεν είναι τα επίπεδα του φωσφόρου που επηρεάζουν την παραγωγή του. Επίσης δε φαίνεται να έχει αρνητική αλληλορρύθμιση με τη βιταμίνη D₃.

3. Συμπεράσματα

Η ρύθμιση της ομοιόστασης του φωσφόρου γίνεται ταχέως, με μηχανισμούς που δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, αλλά φαίνεται να εξαρτώνται από τα επίπεδα στο αίμα και από την προσφορά του φωσφόρου με τις τροφές. Η βιταμίνη D₃ και η PTH αποτελούν μακροπρόθεσμους μηχανισμούς ρύθμισης του φωσφόρου. Οι φωσφατονίνες παίζουν σημαντικό ρόλο σε παθολογικές καταστάσεις, αλλά ο ρόλος τους στην φυσιολογία του φωσφόρου πρέπει να διευκρινιστεί.

4. Βιβλιογραφία

1. Takeda E, Taketani Y, Sawada N, Sato T, Yamamoto H. The regulation and function of phosphate in the human body. *Biofactors* 2004; 21: 345-355.
2. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 136-148.
3. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phos-

phate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381-387.

4. Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med* 2010; 61: 91-104.

5. Murer H, Forster I, Biber J. The sodium phosphate cotransporter family SLC34. *Pflugers Arch* 2004; 447: 763-767

6. Tenenhouse HS. Recent advances in epithelial sodium-coupled phosphate transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8(4): 407-414.

7. Tenenhouse HS, Roy S, Martel J, Gauthier C. Differential expression, abundance, and regulation of Na⁺-phosphate cotransporter genes in murine kidney. *Am J Renal Physiol* 1998; 275(4): 527-534.

8. Stauber A, Radanovic T, Stange G, Murer H, Wagner CA, Biber J. Regulation of intestinal phosphate transport II. metabolic acidosis stimulates Na-dependent phosphate absorption and expression of the Na-Pi cotransporter NaPi-IIb in small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: 501-506.

9. Katai K, Miyamoto K, Kishida S, et al. Regulation of intestinal Na-dependent phosphate co-transporters by a low-phosphate diet and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochem J* 1999; 343: 705-712.

10. Capuano P, Radanovic T, Wagner CA, et al. Intestinal and renal adaptation to a low-Pi diet of type II NaPi cotransporters in vitamin D receptor- and 1_0Hase-deficient mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C429-C434.

11. Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, et al. Intestinal Na-Pi cotransporter adaptation to dietary Pi content in vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F39-F47.

12. Marks J, Srani S, Biber J, Murer h, Unwin RJ, Dednam E. Intestinal phosphate absorption and the effect of vitamin D: a comparison of rats with

mice. *Exp Physiol* 2007; 72(2): 531-537.

13. Kumar R. Phosphate Sensing. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(4): 281-284.

14. Hernando N, Gisler SM, Pribanic S, et al. NaPi-IIa and interacting partners *J Physiol* 2005; 567(1): 21-26.

15. Bacic D, LeHir M, Biber J, Kaissling B, Murer H, Wagner CA. The renal Na⁺/phosphate cotransporter NaPi-IIa is internalized via the receptor-mediated endocytic route in response to parathyroid hormone. *Kidney Int* 2006; 69(3): 495-503.

16. Capuano P, Bacic D, Roos M, et al. Defective coupling of apical PTH receptors to phospholipase C prevents internalization of the Na-phosphate cotransporter NaPi-IIa in Nherf1-deficient mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C927-C934.

17. Segawa H, Yamanaka S, Onitsuka A, et al. Parathyroid hormone-dependent endocytosis of renal type IIc Na-Pi cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F395-F403.

18. Adhr Consortium «Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23». *Nat Gen* 2000; 26(3): 345-348.

19. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. «Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia» *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(11): 6500-6505.

20. Shiguang L, Darryl Quarles L. How fibroblast growth factor 23 Works” *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(.6): 1637-1647.

21. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. «Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho». *J Biol Chem* 2006; 281(10): 6120-623.

22. Kuro-O M. «Klotho». *Pflugers Archiv* 2010; 459: 333-343.

23. Saito H, Kusano K, Kinoshita M, et al. Human fibroblast growth

factor-23 mutants suppress Na-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem* 2003; 278 (4): 2206-2211.

24. Kuro-O M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int* 2011; 79(Suppl 121): S20-S23.

25. Gattineni J, Bates C, Twombly K, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F282-F291.

26. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(5): 1305-1315.

27. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2006; 91(1): E38-E49.

28. Ito M, Sakai Y, Furumoto M, et al. Vitamin D and phosphate regulate fibroblast growth factor-23 in K-562 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2005; 288(6): E1101-E1109.

29. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, et al. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone* 2007; 40(6): 1565–1573.

30. Ben-Dov I, Galitzer H, Levi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117(12): 4003-4008.

31. Kazama JJ, Sato F, Omari K, et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Intern* 2005; 67(3): 1120-1125.

32. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vi-

tamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78(10): 975-980.

33. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370-1378.

34. Robinson CJ, Martin TJ, Matthews EW, Macintyre I. Mode of action of thyrocalcitonin. *J Endocrinol* 1967; 39: 71-79.

35. Bernt T, Knox FG. Effect of parathyroid hormone and calcitonin on electrolyte excretion in the rabbit. *Kidney Int* 1980; 17: 473-480.

36. Hass HG, Dambacher MA, Guncaga J, Lauffenburger T. Renal effects of calcitonin and parathyroid extract in man. *J Clin Invest* 1971; 50: 2689-2702.

37. Butlen D, Vadrot S, Roseau S, Morel F. Insulin receptors along the rat nephron: [¹²⁵I] insulin binding in microdissected glomeruli and tubules. *Pflugers Arch* 1988; 412: 604-612.

38. Tiwari S, Wade JB, Ecelbarger CA. Insulin receptor localization and regulation in rat kidney (Abstract). *FASEB J* 2006; 20: A1169.

39. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-855.

40. Corvilain J, Abramov M. Growth and renal control of plasma phosphate. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 452-459.

41. Corvilain J, Abramov M. Effect of growth hormone on tubular transport of phosphate in normal and parathyroidectomized dogs. *J Clin Invest* 1964; 43: 1608-1612.

42. Hsieh JC, Kodjabachian LI, Rebbert ML, et al. A new secreted protein that binds to wnt-proteins and inhibits their activities. *Nature* 1999; 398: 431-436.

43. Berndt T, Craig TA, Bowe AE, et al. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest* 2003; 112: 785-794.

44. Rowe PSN, De Zoysa PA, Dong R, et al. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics* 2000; 67: 54-68.

45. Liu S, Brown TA, Zhou J, et al. Role of matrix extracellular phosphoglucoprotein in the pathogenesis of X-linked hypophosphatemia. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1645-1653.

Ερωτήσεις

1. Την ομοιόσταση του φωσφόρου ρυθμίζουν:

- α) Η παραθορμόνη και η βιταμίνη D_3
- β) Οι φωσφατονίνες
- γ) Τα κορτικοειδή
- δ) Η θυροξίνη, η ινσουλίνη και η αυξητική ορμόνη
- ε) Όλα τα παραπάνω

2. Ως προς τον συμμεταφορέα νατρίου/φωσφόρου:

- α) Ο κυρίαρχος τύπος στους νεφρούς είναι ο $NaPi-IIa$;
- β) Ο κυρίαρχος τύπος στους νεφρούς είναι ο $NaPi-IIb$;
- γ) Υπάρχουν και οι δύο σε ίδιο ποσοστό στους νεφρούς;

3. Οι κύριοι ρυθμιστές της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου είναι:

- α) Η διαιτητική πρόσληψη του φωσφόρου;

β) Τα επίπεδα της βιταμίνης D_3 ;

γ) και τα δύο;

4. Ο FGF23:

α) Παράγεται στα οστά από τους διαφοροποιημένους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα;

β) Δρα στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια;

γ) Σε χαμηλές συγκεντρώσεις χρειάζεται για τη δράση του η κlotho;

δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

5. Η επίδραση του FGF23 προκαλεί:

α) Υπερασβεστιαμία;

β) Υποφωσφαταιμία που οφείλεται σε φωσφατουρία;

γ) Αυξημένη απορρόφηση φωσφόρου από το έντερο;

δ) Αυξημένη απορρόφηση φωσφόρου από τα οστά;

Απαντήσεις

1. ε
2. α
3. γ
4. δ
5. β

Υποφωσφαταιμία

Κωνσταντίνος Π. Κατωπόδης
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Άρτας

Κύρια σημεία

- Σοβαρή υποφωσφαταιμία είναι η κατάσταση όπου, η συγκέντρωση του PO_4^{3-} είναι μικρότερη από 1 mg/dl και η οποία συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα
 - Η εμφάνιση υποφωσφαταιμίας δεν σημαίνει απαραίτητα και έλλειψη PO_4^{3-}
 - Η συχνότερη αιτία υποφωσφαταιμίας είναι η μειωμένη απορρόφηση του PO_4^{3-} από το έντερο, εξαιτίας της λήψης μεγάλων ποσοτήτων δεσμευτικών του PO_4^{3-} ως αντιόξινα
 - Η επαναρρόφηση του PO_4^{3-} από τα νεφρικά σωληνάκια γίνεται με συμμεταφορέα μαζί με το Na^+
 - Η αυξημένη PTH προκαλεί αυξημένη παραγωγή γλυκόζης, η οποία οδηγεί σε υπερινσουλιναίμία, η οποία με τη σειρά της μετακινεί τον PO_4^{3-} στον ενδοκυττάριο χώρο
 - Διαστολή του εξωκυττάρου όγκου υγρών, ανεξαρτήτως αιτίας, οδηγεί σε αυξημένη αποβολή PO_4^{3-} διαμέσου των ούρων
 - Υποφωσφαταιμία η οποία να οφείλεται και σε έλλειψη Mg^{2+} παρατηρείται σε αλκοολικούς ασθενείς
 - Υποφωσφαταιμία παρατηρήθηκε σε νοσηλευόμενους αλκοολικούς ασθενείς με ΕΦ χορήγηση διαλυμάτων γλυκόζης
 - Σημαντικού βαθμού υποφωσφαταιμία μπορεί να παρατηρηθεί σε καταστάσεις πανικού
 - Η αυξημένη συγκέντρωση της επινεφρίνης, η οποία παρατηρείται σε διάφορες καταστάσεις, όπως σε υπογλυκαιμία μετά από χορήγηση ινσουλίνης, συνοδεύεται από υποφωσφαταιμία

- Στην διαβητική κετοξέωση, εκτός της μεταβολικής οξέωσης, στην παθογένεια της υποφωσφαταιμίας συμμετέχουν η ωσμωτική διούρηση, εξαιτίας της γλυκοζουρίας και η χορήγηση ινσουλίνης

- Η υποφωσφαταιμία συνοδεύεται από γρήγορο και σοβαρού βαθμού οστικό καταβολισμό, μεγαλύτερο απ' αυτόν που παρατηρείται στην υπασβεσταιμία ή στην έλλειψη της βιταμίνης D_3

- Η υποφωσφαταιμία προκαλεί αναπνευστική ανεπάρκεια

- Η σοβαρού βαθμού υποφωσφαταιμία σχετίζεται με καρδιακή δυσλειτουργία, η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της καρδιακής παροχής και του κλάσματος εξώθησης

- Οι συστηματικές λοιμώξεις αποτελούν μία συχνή επιπλοκή της υποφωσφαταιμίας, η οποία οφείλεται στη μείωση της χημειοταξίας, της φαγοκυττάρωσης και της αντιβακτηριδιακής δραστηριότητας των κοκκιοκυττάρων

- Καταστάσεις στις οποίες αναμένεται να εμφανιστεί υποφωσφαταιμία συνήθως είναι: α) η χορήγηση ΕΦ διαλυμάτων γλυκόζης ή παρεντερικής διατροφής, β) σε αλκοολικούς υποσιτιζόμενους ασθενείς, γ) στη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης, δ) σε ασθενείς οι οποίοι υπερσιτίζονται και τέλος ε) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν δεσμευτικά του PO_4^{3-} (αντιόξινα)

1. Εισαγωγή

Ως υποφωσφαταιμία ορίζεται η μείωση της συγκέντρωσης του ανόργανου φωσφόρου του ορού (PO_4^{3-}) κάτω από 2,5 mg/dl (0,8 mmol/L ή 0,9 mEq/L). Μέτρια υποφωσφαταιμία χαρακτηρίζεται η κατάσταση όπου, η συγκέντρωση του PO_4^{3-} κυμαίνεται από 1-2,5 mg/dl και είναι ασυμπτωματική. Σοβαρή υποφωσφαταιμία είναι η κατάσταση όπου, η συγκέντρωση του PO_4^{3-} είναι μικρότερη από 1 mg/dl και η οποία συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα. Η υποφωσφαταιμία είναι σχετικά συχνή σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε ποσοστό που κυμαίνεται από 0,2-0,4%, ιδίως σ' αυτούς οι

οποίοι νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας⁽¹⁾. Η εμφάνιση υποφωσφαταιμίας δεν σημαίνει απαραίτητα και έλλειψη PO_4^{3-} . Αντίθετα, ως έλλειψη PO_4^{3-} (φωσφοροπενία - phosphorus depletion) χαρακτηρίζεται η κατάσταση εκείνη όπου ο ολικός ανταλλάξιμος φώσφορος του οργανισμού είναι μειωμένος, όπως αυτό παρατηρείται σε καταστάσεις παρατεταμένης νηστείας (starvation), η οποία συνοδεύεται και από κυτταρικές διαταραχές (κυτταρόλυση), εκτός των κλινικών συμπτωμάτων.

Ως ψευδο-υποφωσφαταιμία χαρακτηρίζεται η κατάσταση εκείνη κατά την οποία, η μαννιτόλη, η οποία χορηγείται για θεραπευτικούς λόγους σε μεγάλες δόσεις, έχει την ιδιότητα να συνδέεται με τον μόλυβδο, ο οποίος χρησιμοποιείται στις χρωματομετρικές μεθόδους προσδιορισμού του PO_4^{3-} , με αποτέλεσμα να προσδιορίζονται μόνο τα ελεύθερα μόρια του PO_4^{3-} του ορού, τα οποία προφανώς είναι μειωμένα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, ο βαθμός της υποφωσφαταιμίας δεν θα πρέπει να καθορίζεται από μία απλή μέτρηση του PO_4^{3-} του ορού. Οι Portale και συν. σε υγιείς εθελοντές, έδειξαν ότι, υπάρχει διακύμανση της συγκέντρωσης του PO_4^{3-} του ορού κατά τη διάρκεια της ημέρας και συγκεκριμένα παρατήρησαν χαμηλά επίπεδα το πρωί (8 π.μ.) μετά από 12ωρη νηστεία, φτάνοντας το χαμηλότερο επίπεδο στις 11 π.μ., στη συνέχεια παρατηρήθηκε σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης του PO_4^{3-} φτάνοντας μέχρι τις 4 μ.μ. όπου και διατηρήθηκε σε σχετικά σταθερή τιμή, ενώ στη συνέχεια παρατηρήθηκε μία ακόμη αύξηση αργά το βράδυ (1 π.μ.)⁽²⁾. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις της συγκέντρωσης του PO_4^{3-} του ορού είναι ανεξάρτητες από τις μεταβολές του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, είναι διαφορετικές από τα άλλα ιόντα και δεν επηρεάζονται από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης⁽³⁾.

2. Αιτίες υποφωσφαταιμίας

Οι κυριότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί για την εμφάνιση υποφωσφαταιμίας ή/και φωσφοροπενίας είναι: α) μειωμένη εντερική απορρόφηση PO_4^{3-} , β) αυξημένη νεφρική απέκκριση PO_4^{3-} , γ) μετακίνηση (ανακατανομή) του PO_4^{3-} στον ενδοκυττάριο χώρο και δ) συνδυασμός περισσότερων του ενός από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς (Πίνακας 1). Στους πίνακες 2 και 3 φαίνονται οι κυριότερες αιτίες της μέτριας και σοβαρής υποφωσφαταιμίας αντίστοιχα.

1. Μειωμένη εντερική απορρόφηση του PO_4^{3-}

- α) Μειωμένη πρόσληψη διαμέσου της διατροφής
- β) Δεσμευτικά του PO_4^{3-}
- γ) Σύνδρομο δυσαπορρόφησης

2. Αυξημένη νεφρική απέκκριση του PO_4^{3-}

- α) Υπερπαραθυρεοειδισμός
- β) Σωληναριακή δυσλειτουργία
 - i) Διαστολή του ECV
 - ii) Υποκαλιαιμία-υπομαγνησισαιμία
- γ) Κακοήθη νοσήματα

3. Ανακατανομή του PO_4^{3-}

- α) Χορήγηση ινσουλίνης/γλυκόζης-φρουκτόζης
- β) Αναπνευστική αλκάλωση
- γ) Υπερέκκριση κατεχολαμινών
- δ) Ταχύς κυτταρικός πολλαπλασιασμός

4. Συνδυασμός περισσότερων του ενός μηχανισμών

- α) Μεταβολική οξέωση
- β) Αλκοολισμός
- γ) Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- δ) Ουρική αρθρίτιδα
- ε) Διαταραχές μεταβολισμού βιταμίνης D_3
- στ) Χειρουργικές επεμβάσεις
- ζ) Εγκαύματα

- η) Μετά μεταμόσχευση νεφρού
- θ) Ιδιοπαθή υπέρταση

Πίνακας 1: Αίτια υποφωσφαταιμίας

1. Αυξημένη νεφρική απέκκριση του PO_4^{3-}

- α) Υπερπαραθυρεοειδισμός
- β) Χορήγηση διαλύματος NaHCO_3
- γ) Διαστολή εξωκυττάριου όγκου
- δ) Υποκαλιαιμία
- ε) Υπομαγνησισαιμία
- στ) Χορήγηση γλυκοκορτικοειδών
- ζ) Διουρητικά
- η) Σωληναριακή δυσλειτουργία

2. Μειωμένη εντερική απορρόφηση του PO_4^{3-}

- α) Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- β) Ανεπάρκεια βιταμίνης D_3

3. Ανακατανομή του PO_4^{3-}

- α) Σηψαιμία
- β) Δηλητηρίαση με σαλικυλικά
- γ) Κρίση ουρικής αρθρίτιδας
- δ) Χορήγηση γλυκόζης/φρουκτόζης
- ε) Χορήγηση ινσουλίνης
- στ) Υπερέκκριση κατεχολαμινών

Πίνακας 2: Αίτια μετρίου βαθμού υποφωσφαταιμίας

- α) Αλκοολισμός-απόσυρση από αλκοόλ
- β) Δεσμευτικά του PO_4^{3-}
- γ) Διαβητική κετοξέωση
- δ) Υπερσίτιση
- ε) Αναπνευστική αλκάλωση
- ζ) Υπερέκκριση κατεχολαμινών

Πίνακας 3: Αίτια σοβαρού βαθμού υποφωσφαταιμίας

2.1. Μειωμένη εντερική απορρόφηση φωσφόρου

α) *Μειωμένη πρόσληψη διαμέσου της διατροφής*: Φυσιολογικά άτομα είναι αδύνατο να οδηγηθούν σε σιτογενή υποφωσφαταιμία επειδή ο PO_4^{3-} είναι άφθονος στις τροφές που περιλαμβάνονται στη δίαιτα Δυτικού τύπου (γάλα, κρέας, αβγά κ.ά). Είναι όμως πιθανό υποφωσφαταιμία να εμφανιστεί σε άτομα στα οποία το διαιτολόγιό τους στηρίζεται σε τροφές που δεν περιέχουν PO_4^{3-} σε ικανοποιητικές ποσότητες. Παρατεταμένη διατροφή με συνολική ποσότητα $\text{PO}_4^{3-} < 100 \text{ mg}/24\omega\text{ρο}$ μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υποφωσφαταιμίας και στη συνέχεια στην εγκατάσταση φωσφοροπενίας. Η πλήρης στέρση τροφής - για σύντομο χρονικό διάστημα - δεν προκαλεί υποφωσφαταιμία επειδή συγχρόνως συνυπάρχει: α) έλλειψη ινσουλίνης (μειωμένη μετακίνηση PO_4^{3-} στον ενδοκυττάριο χώρο) και β) αυξημένος κυτταρικός καταβολισμός (απελευθέρωση PO_4^{3-} από τα κύτταρα).

β) *Δεσμευτικά του PO_4^{3-}* : Η συχνότερη αιτία υποφωσφαταιμίας είναι η μειωμένη απορρόφηση του PO_4^{3-} από το έντερο, εξαιτίας της λήψεως μεγάλων ποσοτήτων δεσμευτικών του PO_4^{3-} ως αντιόξινα, τα οποία δεσμεύουν το PO_4^{3-} που περιέχεται στις τροφές σχηματίζοντας αδιάλυτα άλατα, τα οποία στη συνέχεια αποβάλλονται με τα κόπρανα. Οι Lotz και συν. περιέγραψαν ένα σύνδρομο που προκαλείται από την κατάχρηση των δεσμευτικών του PO_4^{3-} , το οποίο χαρακτηρίζεται από: α) σοβαρή υποφωσφαταιμία, β) σημαντική υποφωσφατουρία και γ) υπερασβεστιουρία⁽⁴⁾. Το σύνδρομο αυτό μπορεί ακόμη να παρατηρηθεί και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Τα άτομα αυτά μπορεί να εμφανίσουν μυϊκή αδυναμία, δυσφορία, οστικά άλγη, ραχίτιδα και οστεομαλακία.

Άτομα τα οποία λαμβάνουν μεγάλες ποσότητες ανθρακικού ασβεστίου

για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, είναι δυνατό να εμφανίσουν μικρού βαθμού υποφωσφαταιμία εξαιτίας του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειος (μεταβολική αλκάλωση) σε ποσοστό 40%.

2.2. Αυξημένη νεφρική απέκκριση φωσφόρου

Η επαναρρόφηση του PO_4^{3-} από τα νεφρικά σωληνάκια γίνεται με συμμεταφορέα μαζί με το Na^+ (Na^+ - PO_4^{3-} -co-transporter). Παράγοντες που επιδρούν στη σωληναριακή επαναρρόφηση του PO_4^{3-} είναι: α) η συγκέντρωση του PO_4^{3-} του ορού και β) η παραθορμόνη (PTH).

α) *Υπερπαραθυρεοειδισμός*: Τόσο στον πρωτοπαθή, όσο και στο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, η αυξημένη συγκέντρωση της PTH προκαλεί αναστολή της επαναρρόφησης του PO_4^{3-} από τα νεφρικά σωληνάκια μειώνοντας τη δραστηριότητα του συμμεταφορέα Na^+ - PO_4^{3-} , με αποτέλεσμα υπερφωσφατουρία και υποφωσφαταιμία. Επιπρόσθετα, η αυξημένη PTH προκαλεί αυξημένη παραγωγή γλυκόζης⁽⁵⁾, η οποία οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία, η οποία με τη σειρά της μετακινεί τον PO_4^{3-} στον ενδοκυττάριο χώρο. Παράλληλα, η γλυκοζουρία η οποία παρατηρείται εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας, αναστέλλει την επαναρρόφηση του PO_4^{3-} (με μηχανισμό ανεξάρτητο της PTH), μάλλον διαμέσου της ωσμωτικής διούρησης που προκαλεί.

β) *Σωληναριακή δυσλειτουργία*: Οι διαταραχές στη σωληναριακή λειτουργία, οι οποίες εμπλέκονται στην ομοίωση του PO_4^{3-} , γενικά διαχωρίζονται σε ενδονεφρικές και εξωνεφρικές. Στις ενδονεφρικές περιλαμβάνονται το σύνδρομο Fanconi, η πολυουρική φάση της οξείας σωληναριακής νέκρωσης κ.ά, ενώ στις εξωνεφρικές περιλαμβάνονται, η διαστολή του εξωκυττάρου όγκου (ECV), η γλυκοζουρία (όχι νεφρικής αιτιολογίας), η

αποφρακτική ουροπάθεια, η υπερθερμία, η υποκαλιαιμία η υπομαγνησιαιμία και τέλος διάφορα φάρμακα όπως διουρητικά, οιστρογόνα, κορτικοειδή, χημειοθεραπευτικά, παρακεταμόλη, δοξυκυκλίνη (doxycycline therapy of SIADH) κ.ά.

β1. Διαστολή του ECV: Διαστολή του ECV, ανεξαρτήτως αιτίας, οδηγεί σε αυξημένη αποβολή PO_4^{3-} διαμέσου των ούρων. Οι μηχανισμοί οι οποίοι ευθύνονται γι' αυτό είναι: α) η διέγερση της έκκρισης της PTH (φωσφατουρική δράση), η οποία προκαλείται από τη μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου του ορού εξαιτίας της διαστολής του ECV⁽³⁾, β) η μείωση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών στα περισωληναριακά τριχοειδή, εξαιτίας της διαστολής του ECV, οδηγεί σε μείωση της κολοειδωσμητικής και αύξησης της υδροστατικής πίεσης ενδαγγειακά, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της υδροστατικής πίεσης στο διάμεσο χώρο⁽³⁾. Το τελευταίο έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη επαναρρόφηση του PO_4^{3-} και την εμφάνιση φωσφατουρίας. Ο ρόλος που διαδραματίζουν οι προσταγλαδίνες στην επαναρρόφηση του PO_4^{3-} δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος.

β2. Υποκαλιαιμία - υπομαγνησιαιμία: Η υποκαλιαιμία προκαλεί διαταραχή στη σωληναριακή επαναρρόφηση του PO_4^{3-} , η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε φωσφατουρία και υποφωσφαταιμία. Συγκεκριμένα, στην υποκαλιαιμία παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στους νεφρούς, οι οποίες συμβάλλουν στη διαταραχή της ομοιόστασης του PO_4^{3-} όπως: α) μορφολογικές βλάβες στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια⁽⁶⁾, β) διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών⁽⁷⁾, γ) διαταραχή στην εγγύς επαναρρόφηση των διπτανθρακικών⁽⁸⁾, 4) διαταραχή (αύξηση) στην εγγύς επαναρρόφηση του Na^+ , Cl^- και H_2O (διαστολή του εξωκυττάρου όγκου)⁽⁷⁾. Επιπρόσθετα, η υποκαλιαιμία οδηγεί σε αύξηση της δράσης της PTH - είτε άμεσα, είτε διαμέσου του cAMP - κυρίως στα άπω σωληνάκια, προκα-

λώντας μείωση της επαναρρόφησης του PO_4^{3-} , φωσφατουρία και υποφωσφαταιμία. Μελέτες έχουν δείξει ότι, αύξηση της πρόσληψης K^+ οδηγεί σε μείωση της νεφρικής απέκκρισης PO_4^{3-} και αύξηση της συγκέντρωσης του PO_4^{3-} του ορού^(7,9,10). Τέλος, η υποκαλιαιμία εμπλέκεται στην ομοιόσταση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (καλσιτριόλης) και διαμέσου αυτής και στην ομοιόσταση του PO_4^{3-} ⁽¹¹⁾. Μελέτες έδειξαν ότι, δίαιτα χαμηλή σε K^+ συνοδεύεται από μείωση της συγκέντρωσης του PO_4^{3-} του ορού και αύξηση της συγκέντρωσης της καλσιτριόλης, ενώ αντίθετα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε δίαιτα υψηλή σε K^+ ⁽¹²⁾.

β3. Η υπομαγνησισαιμία: Η υπομαγνησισαιμία επίσης μπορεί να προκαλέσει μείωση του PO_4^{3-} του οργανισμού και ειδικότερα των μυών, αλλά σοβαρού βαθμού υποφωσφαταιμία δεν είναι τόσο συχνή. Υποφωσφαταιμία η οποία να οφείλεται και σε έλλειψη Mg^{2+} παρατηρείται σε αλκοολικούς ασθενείς. Η έλλειψη Mg^{2+} προκαλεί αυξημένη απέκκριση PO_4^{3-} διαμέσου των ούρων, εξαιτίας της μείωσης της επαναρρόφησης του PO_4^{3-} στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, γεγονός το οποίο δεν αναστέλλεται μετά από παραθυρεοειδεκτομή⁽¹³⁾. Οι Knochel και συν. έδειξαν ότι, η απρόσφορη φωσφατουρία η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της υπομαγνησισαιμίας, μπορεί να οδηγήσει σε φωσφοροπενία, ενώ δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή στις δύο από τις τρεις κύριες ορμόνες (καλσιτονίνη και PTH), οι οποίες εμπλέκονται στην ομοιόσταση του PO_4^{3-} ⁽¹⁴⁾. Επιπρόσθετα στους παθογενετικούς μηχανισμούς της υποφωσφαταιμίας στην υπομαγνησισαιμία περιλαμβάνονται και αυτοί της υποκαλιαιμίας, αφού όπως είναι γνωστό η υπομαγνησισαιμία είναι μία από τις κυριότερες αιτίες της υποκαλιαιμίας.

γ) *Κακοήθη νοσήματα:* Η υποφωσφαταιμία, χωρίς συνοδό υπερασβεσταιμία, μπορεί να παρατηρηθεί σε αυξημένη συχνότητα κυρίως σε μεσεγγυματικούς όγκους⁽¹⁵⁾. Ωστόσο, μπορεί επίσης να εμφανιστεί με μικρό-

τερη συχνότητα και σ' άλλους όγκους όπως σε νεοπλασίες των πνευμόνων και του προστάτη, στο οστεοβλάστωμα, στο αιμαγγειοπερικύττωμα, στο αιμαγγειοβλάστωμα, στη νευροϊνωμάτωση, στο οστεοειδές οστέωμα και στο γιγαντοκυτταρικό όγκο⁽¹⁶⁾. Ο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός είναι η αναστολή της δράσης της 1α-υδροξυλάσης, διαμέσου μιας πρωτεΐνης η οποία εκκρίνεται από τα καρκινικά κύτταρα, με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁽¹⁷⁾, ενώ η PTH παραμένει αμετάβλητη. Το σύνδρομο ονομάζεται ογκογενής οστεομαλακία και εμφανίζεται κυρίως με μυϊκή αδυναμία. Βελτίωση της κλινικής εικόνας και των βιοχημικών διαταραχών δεν επιτυγχάνεται με τη χορήγηση υψηλών δόσεων καλσιτριόλης, ενώ αυτή βελτιώνεται σημαντική με την αφαίρεση του όγκου.

2.3. Ανακατανομή του φωσφόρου

Η ανακατανομή του ανόργανου PO_4^{3-} - μετακίνηση από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο - οδηγεί συχνά στην εμφάνιση υποφωσφαταιμίας κυρίως σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

α) *Χορήγηση ινσουλίνης/γλυκόζης-φρουκτόζης*: Η ινσουλίνη, η οποία χορηγείται εξωγενώς ή αυτή που παράγεται ενδογενώς μετά από ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση διαλυμάτων γλυκόζης (δηλαδή καταστάσεις όπου παρατηρείται υπερινσουλιναίμια), προκαλεί μετακίνηση PO_4^{3-} προς τον ενδοκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα μείωση της συγκέντρωσής του στον ορό και την εμφάνιση υποφωσφαταιμίας. Υποφωσφαταιμία παρατηρήθηκε σε νοσηλευόμενους αλκοολικούς ασθενείς με ΕΦ χορήγηση διαλυμάτων γλυκόζης, σε ασθενείς όπου τους χορηγήθηκε διάλυμα γλυκόζης, το οποίο ήταν εμπλουτισμένο με χλωριούχο κάλιο στα πλαίσια πρόληψης εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς επίσης σε ασθενείς με ελονοσία, οι οποίοι

βρίσκονταν σε θεραπεία με κινίνη⁽¹⁶⁾.

Η φρουκτόζη έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης, επειδή προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα και μεταβολίζεται χωρίς να χρειάζεται ινσουλίνη. Προκαλεί υποφωσφαταιμία συχνότερα από τη γλυκόζη και μάλιστα σε σημαντικότερο βαθμό. Στο ηπατοκύτταρο η φρουκτόζη υφίσταται φωσφορυλίωση, διαμέσου της φρουκτοκινάσης, σε φωσφορική-1-φρουκτόζη. Αντίθετα με τη γλυκόζη, [όπου υπάρχει παλίνδρομος (αρνητικός) μηχανισμός αυτορρύθμισης, μεταξύ της γλυκοκινάσης (ενζύμου υπεύθυνου για την φωσφορυλίωση της γλυκόζης) και της συγκέντρωσης της φωσφορικής-1-γλυκόζης], η αυξημένη συγκέντρωση της φωσφορικής-1-φρουκτόζης δεν αναστέλλει τη δράση της φρουκτοκινάσης, με αποτέλεσμα να μη ρυθμίζεται η φωσφορυλίωση της φρουκτόζης και να σχηματίζονται μεγάλες ποσότητες φωσφορυλιωμένης φρουκτόζης, η οποία έχει την ιδιότητα να δεσμεύει τον ανόργανο ενδοκυττάριο PO_4^{3-} ⁽¹⁸⁾. Αποτέλεσμα είναι να αυξάνεται η κλίση συγκέντρωσης μεταξύ εξωκυτταρίου και ενδοκυτταρίου διαμερίσματος και μετακίνηση PO_4^{3-} προς τον ενδοκυττάριο χώρο.

β) *Αναπνευστική αλκάλωση*: Η αναπνευστική αλκάλωση, η οποία παρατηρείται σε αρκετές καταστάσεις, όπως λ.χ. σηψαιμία, παγκρεατίτιδα, ουρική αρθρίτιδα, δηλητηρίαση με σαλικυλικά κ.ά, συνοδεύεται από σοβαρού βαθμού υποφωσφαταιμία (PO_4^{3-} ορού μέχρι και 0,3 mg/dl). Αντίθετα η μεταβολική αλκάλωση χαρακτηρίζεται από πολύ μικρότερου βαθμού υποφωσφαταιμία (PO_4^{3-} ορού μεταξύ 3,0-3,5 mg/dl).

Ο παθογενετικός μηχανισμός της υποφωσφαταιμίας στην αναπνευστική αλκάλωση, φαίνεται να σχετίζεται με το ενδοκυττάριο pH. Η μείωση της συγκέντρωσης της pCO_2 στον εξωκυττάριο χώρο, οδηγεί κατ' επέκταση και σε μείωση της συγκέντρωσης του ενδοκυτταρίου CO_2 , με αποτέλεσμα

αύξηση του ενδοκυττάριου pH. Αυτό συμβαίνει επειδή ο συντελεστής διάχυσης του CO_2 διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, είναι μεγαλύτερος από το συντελεστή διάχυσης των HCO_3^- από το ενδοκυττάριο προς το εξωκυττάριο διαμέρισμα⁽¹⁹⁾. Η αύξηση αυτή του ενδοκυττάριου pH διεγείρει την ενδοκυττάρια γλυκόλυση, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η μετακίνηση PO_4^{3-} προς το ενδοκυττάριο διαμέρισμα, για την φωσφορυλίωση της γλυκόζης και το μεταβολισμό της⁽²⁰⁾.

Σημαντικού βαθμού υποφωσφαταιμία μπορεί να παρατηρηθεί σε καταστάσεις πανικού. Εκτός της υποκαπνίας, εξαιτίας του υπεραερισμού, στην παθογένεια της υποφωσφαταιμίας εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί όπως⁽²¹⁾: α) η αύξηση της συγκέντρωσης των κατεχολαμινών του ορού και β) η μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου του ορού, η οποία οδηγεί σε διέγερση της έκκρισης της PTH και φωσφατουρία.

Η υποφωσφαταιμία η οποία παρατηρείται σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα οφείλεται, εκτός της αναπνευστικής αλκάλωσης σε: α) αύξηση της συγκέντρωσης των κατεχολαμινών του ορού, β) μεταβολές στην έκκριση της ινσουλίνης και του γλουκαγόνου καθώς επίσης και γ) στη χορήγηση ΕΦ διαλυμάτων γλυκόζης⁽²²⁾.

γ) *Κατεχολαμίνες*: Η αυξημένη συγκέντρωση της επινεφρίνης, η οποία παρατηρείται σε διάφορες καταστάσεις, όπως σε υπογλυκαιμία μετά από χορήγηση ινσουλίνης, συνοδεύεται από υποφωσφαταιμία χωρίς συνοδό φωσφατουρία. Η απουσία φωσφατουρίας ενισχύει την άποψη ότι η επινεφρίνη προκαλεί μετακίνηση PO_4^{3-} προς τον ενδοκυττάριο χώρο⁽²³⁾. Η δράση αυτή της επινεφρίνης αναστέλλεται μερικά από τη χορήγηση β-αναστολέων, γεγονός που υποδηλώνει ότι η δράση της επινεφρίνης ασκείται διαμέσου των β-υποδοχέων⁽²⁴⁾. Η δράση της επινεφρίνης στη μετακίνηση του PO_4^{3-} δεν εξαρτάται από την PTH ή την καλσιτονίνη.

δ) *Ταχύς κυτταρικός πολλαπλασιασμός*: Σε καταστάσεις με γρήγορο κυτταρικό πολλαπλασιασμό παρατηρείται κατανάλωση των αποθεμάτων PO_4^{3-} , επειδή αυτός ενσωματώνεται στα νεοσχηματιζόμενα κύτταρα, υπό τη μορφή, τόσο του οργανικού, όσο και του ανόργανου PO_4^{3-} . Έτσι υποφωσφαταιμία παρατηρείται στην ολική παρεντερική διατροφή, στην υπερσίτιση (τροφές φτωχές σε PO_4^{3-} όπως λ.χ. υδατάνθρακες) και στο σύνδρομο επανασίτισης (κυρίως σε υποσιτιζόμενα ή άσιτα άτομα). Υποφωσφαταιμία έχει αναφερθεί και σε καταστάσεις νευρογενούς ανορεξίας και πιθανά να οφείλεται στην υπερέκκριση της ινσουλίνης, η οποία παρατηρείται σ' αυτά τα άτομα⁽²⁵⁾. Επιπρόσθετα, υποφωσφαταιμία μπορεί να παρατηρηθεί στη λευχαιμία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >100.000 κ.κ.χ.), καθώς επίσης και στο λέμφωμα Burkitt. Τέλος, υποφωσφαταιμία μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αναβολικά στεροειδή.

2.4. Συνδυασμός περισσοτέρων του ενός μηχανισμών

Σε αρκετές περιπτώσεις, κυρίως σε νοσηλεύμενους ασθενείς, η υποφωσφαταιμία οφείλεται σε περισσότερους του ενός, από τους κύριους μηχανισμούς, οι οποίοι έχουν περιγραφεί προηγουμένως.

α) *Μεταβολική οξέωση*: Ο συνδυασμός, μεταβολικής οξέωσης και αυξημένης νεφρικής απέκκρισης PO_4^{3-} είναι γνωστός από την 10ετία του '40. Η μεταβολική οξέωση (του εξωκυττάριου και κατ' επέκταση και του ενδοκυττάριου διαμερίσματος) προκαλεί, διάσπαση των οργανικών (ενδοκυττάριων) φωσφορικών ενώσεων, με αποτέλεσμα απελευθέρωση PO_4^{3-} , αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του ανόργανου PO_4^{3-} , αύξηση της κλίσης συγκέντρωσης του ανόργανου PO_4^{3-} μεταξύ ενδο-/εξωκυττάριου διαμερίσματος, μετακίνηση PO_4^{3-} προς τον ενδαγγειακό χώρο, πρόσκαιρη

υπερφωσφαταιμία, φωσφατουρία, η οποία τελικά οδηγεί στην εγκατάσταση υποφωσφαταιμίας⁽²⁶⁾. Στη χρόνια μεταβολική οξέωση, εκτός από το μηχανισμό που προαναφέρθηκε, ένας δεύτερος μηχανισμός συμμετέχει στην εμφάνιση της υποφωσφαταιμίας. Αυτός της αναστολής της επαναρρόφησης του PO_4^{3-} στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (αναστολή λειτουργίας του συμμεταφορέα $\text{Na}^+-\text{PO}_4^{3-}$)⁽²⁷⁾, η παθογένεια του οποίου οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση των γλυκοκορτικοειδών⁽²⁸⁾.

Στη διαβητική κετοξέωση, εκτός της μεταβολικής οξέωσης, στην παθογένεια της υποφωσφαταιμίας συμμετέχουν και άλλοι μηχανισμοί, όπως η ωσμωτική διούρηση, εξαιτίας της γλυκοζουρίας (πολυουρία) και η χορήγηση ινσουλίνης. Παρά όμως την έντονη φωσφατουρία, η συγκέντρωση του PO_4^{3-} του ορού διατηρείται σχετικά σταθερή εξαιτίας της συνεχούς μετακίνησης PO_4^{3-} από τον ενδοκυττάριο χώρο.

β) *Αλκοολισμός*: Η υποφωσφαταιμία η οποία παρατηρείται σε άτομα τα οποία καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ οφείλεται σε^(16,29): α) μειωμένη εντερική απορρόφηση (εκτός της μειωμένης πρόσληψης εξαιτίας της κακής διατροφής) του PO_4^{3-} των τροφών εξαιτίας των εμέτων, της διάρροιας και της καθημερινής χρήσης δεσμευτικών του PO_4^{3-} , β) αυξημένη νεφρική αποβολή φωσφορικών εξαιτίας των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων μεταβολικής οξέωσης (γαλακτικό και β-υδροξυβουτυρικό οξύ) και της συνυπάρχουσας υπομαγνησραιμίας και γ) μετακίνηση του PO_4^{3-} προς τον ενδοκυττάριο χώρο εξαιτίας της χορήγησης διαλυμάτων γλυκόζης και ινσουλίνης καθώς και στη συνυπάρχουσα αναπνευστική αλκάλωση (υπεραερισμός σε κίρρωση ήπατος, απόσυρση οινόπνεύματος).

γ) *Σύνδρομο δυσαπορρόφησης*: Ασθενείς με σύνδρομο δυσαπορρόφησης όπως συμβαίνει λ.χ. σε χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο, σε χρόνια εντερίτιδα, στη νόσο του Crohn, στο σύνδρομο βραχέος εντέρου κ.ά, εμ-

φανίζουν ήπια έως μέτρια υποφωσφαταιμία. Εκτός της μειωμένης εντερικής απορρόφησης του PO_4^{3-} , στα άτομα αυτά παρατηρείται και μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου και βιταμίνης D_3 . Τα δύο τελευταία οδηγούν στην ανάπτυξη υπασβεστιαϊμίας, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Ο τελευταίος έχει αναφερθεί ότι προκαλεί φωσφατουρία και υποφωσφαταιμία.

δ) *Ουρική αρθρίτιδα*: Η υποφωσφαταιμία, η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα χωρίς θεραπεία οφείλεται: α) στη μειωμένη επαναρρόφηση του PO_4^{3-} από τα νεφρικά σωληνάρια, εξαιτίας της αναπνευστικής αλκάλωσης (υπεραερισμός από τον πόνο) καθώς και από τη διαστολή του εξωκυττάριου όγκου υγρών από τη χορήγηση υγρών (αλκαλοποίηση των ούρων) και β) στη μεταβολική αλκάλωση (χορήγηση γαλακτικού νατρίου), η οποία προκαλεί μετακίνηση PO_4^{3-} προς τον ενδοκυττάριο χώρο.

ε) *Διαταραχές της βιταμίνης D_3* : Οι διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης D_3 περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, όπως ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D_3 (VDRR), ραχίτιδα εξαρτώμενη από την βιταμίνη D_3 (VDDR), οικογενής υποφωσφαταιμική υπερασβεστιουρική ραχίτιδα (HHRH) και υποφωσφαταιμική οστική νόσος (HBD).

Η ανεπάρκεια ή η αντίσταση στη δράση της βιταμίνης D_3 οδηγούν σε μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε υπασβεστιαϊμία (μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου του ορού). Ως αποτέλεσμα της μείωσης του ιονισμένου ασβεστίου του ορού, είναι η αύξηση της έκκρισης της PTH, η οποία προκαλεί μείωση της επαναρρόφησης του PO_4^{3-} από τα νεφρικά σωληνάρια. Η μείωση της εντερικής απορρόφησης του PO_4^{3-} , εξαιτίας της μειωμένης καλσιτριόλης, συμβάλλει κι αυτή στην εμφάνιση της υποφωσφαταιμίας, αφού η καλσιτριόλη προκαλεί αύξηση της εντερικής απορρόφησης του PO_4^{3-} (30).

στ) *Χειρουργικές επεμβάσεις*: Η υποφωσφαταιμία, η οποία αναπτύσσεται σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις οφείλεται, στη μειωμένη πρόσληψη διαμέσου της διατροφής και στην ΕΦ χορήγηση υγρών ως ενυδάτωση και παρεντερική διατροφή⁽³¹⁾. Επιπρόσθετα, παρατηρείται μετακίνηση PO_4^{3-} προς τον ενδοκυττάριο χώρο (αναγέννηση ATP), στη μετεγχειρητική περίοδο που ακολουθεί την προηγηθείσα κατά τη διάρκεια της επέμβασης ιστική ισχαιμία⁽³²⁾.

ζ) *Εγκαύματα*: Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σοβαρού βαθμού εγκαύματα, συχνά διαπιστώνεται υποφωσφαταιμία, η οποία φθάνει το μέγιστό της επίπεδο την 4-5^η ημέρα της νοσηλείας. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος, ωστόσο προτείνονται: α) η αναπνευστική αλκάλωση (υπεραερισμός από τον πόνο και την πιθανή λοίμωξη), β) στην υπερσίτιση, γ) στη χορήγηση υγρών αναπλήρωσης (διαλύματα γλυκόζης κ.ά) και δ) στη διαστολή του εξωκυτταρίου όγκου και στη συνυπάρχουσα οξεία σωληναριακή νέκρωση και μεταβολική οξέωση εξαιτίας της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που εν τω μεταξύ έχει αναπτυχθεί. Επιπρόσθετα, η αυξημένη συγκέντρωση των κατεχολαμινών και της κορτιζόλης συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση της υποφωσφαταιμίας σ' αυτούς τους ασθενείς⁽³³⁾.

η) *Μετά μεταμόσχευση νεφρού*: Υποφωσφαταιμία μετρίου βαθμού απαντάται συχνά μετά από μία επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού. Ο επίμονος δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών στο ανοσοκατασταλτικό θεραπευτικό σχήμα και η οξεία σωληναριακή νέκρωση, η οποία αναπτύσσεται τις πρώτες ημέρες μετά τη μεταμόσχευση αποτελούν τον κύριο μηχανισμό υποφωσφαταιμίας⁽³⁴⁾. Ωστόσο, στους μεταμοσχευμένους ασθενείς παρατηρείται και μειωμένη εντερική απορρόφηση PO_4^{3-} εξαιτίας: α) της μειωμένης παραγωγής (ανεπάρκεια) καλσιτριόλης⁽³⁵⁾

και β) της χορήγησης αντιόξινων σκευασμάτων (τα οποία δρουν ως δεσμευτικά του PO_4^{3-}).

θ) *Ιδιοπαθής υπέρταση*: Μετρίου βαθμού υποφωσφαταιμία μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Στους παθογενετικούς μηχανισμούς αναφέρονται: α) η αυξημένη έκκριση της PTH, η οποία προκαλείται από τη μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου του ορού, εξαιτίας της διαστολής του εξωκυττάριου χώρου η οποία προκαλείται από την αυξημένη πρόσληψη $\text{Na}^{+(36)}$, β) η αύξηση της συγκέντρωσης των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών, οι οποίες προκαλούν μετακίνηση PO_4^{3-} προς τον ενδοκυττάριο χώρο⁽³⁷⁾ και γ) η αύξηση της ενδογενώς παραγόμενης ινσουλίνης, η οποία παρατηρείται σ' αυτά τα άτομα να προκαλεί μετακίνηση PO_4^{3-} προς την ίδια κατεύθυνση με τις κατεχολαμίνες, συμβάλλοντας στην εμφάνιση της υποφωσφαταιμίας⁽³⁸⁾.

3. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της υποφωσφαταιμίας είναι αποτέλεσμα της μείωσης του ενδοκυττάριου οργανικού PO_4^{3-} , ο οποίος βρίσκεται κυρίως στις οργανικές ενώσεις ATP και 2,3-διφωσφορογλυκερινικού οξέος (2,3-DPG). Οι κλινικές εκδηλώσεις αφορούν στους νεφρούς, στα οστά-μύες, στο αίμα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο καρδιαγγειακό σύστημα, στο πεπτικό σύστημα και στο μεταβολισμό.

3.1. Νεφρικές εκδηλώσεις

Οι νεφρικές εκδηλώσεις της υποφωσφαταιμίας φαίνονται στο πίνακα 4 και διακρίνονται σε λειτουργικές και μεταβολικές διαταραχές.

1. Λειτουργικές

- α) Μείωση του GFR
- β) Υπερασβεστιουρία
- γ) Υπερμαγνησιουρία
- δ) Υποφωσφατουρία
- ε) Μειωμένη φωσφατουρική δράση της PTH
- στ) Μειωμένη επαναρρόφηση των HCO_3^-
- ζ) Μειωμένη επαναρρόφηση της γλυκόζης
- η) Ουρικοζουρία
- θ) Μειωμένη τιτλοποιήσιμη οξύτητα
- ι) Μειωμένη παραγωγή αμμωνίας
- κ) Μειωμένη εγγύς επαναρρόφησης Na^+

2. Μεταβολικές

- α) Μείωση ανόργανου φώσφορου στους νεφρούς
- β) Μείωση νουκλεοτιδίων στους νεφρούς
- γ) Μείωση της νεφρικής γλυκονεογένεσης
- δ) Μείωση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου H^+ (αλκάλωση)
- ε) Μειωμένη σύνθεση φωσφολιπιδίων (κυτταρικές μεμβράνες)

Πίνακας 4: Νεφρικές εκδηλώσεις υποφωσφαταιμίας

α) *Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR):* Ο GFR ουσιαστικά δεν παρουσιάζει σημαντική μεταβολή. Μικρή μείωση του GFR, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της υποφωσφαταιμίας, είναι αναστρέψιμη μετά τη διόρθωση της υποφωσφαταιμίας. Ως παθογενετικός μηχανισμός πιθανολογείται, η μειωμένη νεφρική αιμάτωση, εξαιτίας της μειωμένης καρδιακής παροχής και της χαμηλής αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται στους ασθενείς με υποφωσφαταιμία.

β) *Υπερασβεστιουρία:* Η υπερασβεστιουρία, που παρατηρείται στην υποφωσφαταιμία, οφείλεται στην προηγηθείσα υπερασβεστιαίμια, η οποία προκαλείται από την αυξημένη απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά, μία διαδικασία η οποία ενεργοποιείται όταν αφαιρεθεί ο PO_4^{3-} από τις

τροφές⁽³⁹⁾. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι, υπάρχει σωληναριακή διαταραχή στην επαναρρόφηση του ασβεστίου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια⁽⁴⁰⁾. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με υποφωσφαταιμία, παρατηρείται και αυξημένη σύνθεση καλσιτριόλης, η οποία συμβάλλει στην κινητοποίηση του ασβεστίου από τα οστά, στην αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο⁽¹⁶⁾, στην πρόκληση υπερασβεστιαϊσμού και στην συνέχεια υπερασβεστιουρία⁽⁴¹⁾. Τέλος, η έλλειψη PO_4^{3-} οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης της PTH, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση υπερασβεστιουρίας⁽⁴²⁾.

Συνοψίζοντας, οι 3 κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί της υπερασβεστιουρίας είναι: α) κινητοποίηση ασβεστίου από τα οστά, β) σωληναριακή διαταραχή στην επαναρρόφηση του ασβεστίου και 3) υποπαραθυρεοειδισμός.

γ) *Υπερμαγνησιουρία*: Η υποφωσφαταιμία συνοδεύεται από υπερμαγνησιουρία, η οποία στην συνέχεια (διαμέσου της υπομαγνησιαιμίας, η οποία εν τω μεταξύ έχει εγκατασταθεί), προκαλεί επιδείνωση της υποφωσφαταιμίας. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την υπερμαγνησιουρία είναι⁽⁴³⁾: α) αυξημένη κινητοποίηση Mg^{2+} από τα οστά και β) σωληναριακή διαταραχή στην επαναρρόφηση του Mg^{2+} στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια.

δ) *Μεταβολική οξέωση*: Η υποφωσφαταιμία όπως προαναφέρθηκε, προκαλεί αυξημένη οστική απορρόφηση, αποτέλεσμα της οποίας είναι μετακίνηση ασβεστίου, Mg^{2+} , PO_4^{3-} και διττανθρακικών ριζών προς τον ενδοαγγειακό χώρο. Αποτέλεσμα αυτής της συνεχούς μεταβολής της συγκέντρωσης των ιόντων του ορού (μία συνεχής αλληλεπίδραση μεταξύ νεφρών και οστών), είναι να επηρεάζεται η οξεοβασική ισορροπία του οργανισμού. Η σχέση μεταξύ της υποφωσφαταιμίας και της οξεοβασικής ισορροπίας

καθορίζεται από δύο παραμέτρους⁽⁴⁴⁾: α) της μείωσης της επαναρρόφησης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο των διπτανθρακικών (μείωση του $Tm/GFR-HCO_3^-$) και β) της συνεχούς μετακίνησης διπτανθρακικών από τα οστά. Επιπρόσθετα στην υποφωσφαταιμία παρατηρείται μειωμένη αμμωνιογένεση, εξαιτίας της μειωμένης δραστηριότητας της ενδοκυττάριας γλουταμινάσης (ενδοκυττάρια μεταβολική αλκάλωση, αποτέλεσμα της αναπνευστικής αλκάλωσης), ενζύμου υπεύθυνου για την παραγωγή αμμωνίας, η οποία συνοδεύεται και από διαταραχή των άπω εσπειραμένων σωληναρίων (εκτός των εγγύς εσπειραμένων), στην οξινοποίηση των ούρων^(45,46). Τέλος η μειωμένη προσφορά (απέκκριση στα ούρα) PO_4^{3-} (ρυθμιστικό σύστημα $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$) έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αποβολής μη πτητικών οξέων (H^+) διαμέσου της τιτλοποιήσιμης οξύτητας.

3.2. Οστά - Μύες

3.2.1. Οστά

Η υποφωσφαταιμία συνοδεύεται από γρήγορο και σοβαρού βαθμού οστικό καταβολισμό (brakedown), μεγαλύτερο απ' αυτόν που παρατηρείται στην υπασβεστιαίμια ή στην έλλειψη της βιταμίνης D_3 . Η απώλεια οστικής μάζας οδηγεί στην ανάπτυξη ραχίτιδας και οστεομαλακίας, βλάβες οι οποίες εκδηλώνονται με οστικά άλγη και κατάγματα. Οι προαναφερθείσες διαταραχές της βιταμίνης D_3 [διέγερση της σύνθεσης της $1,25(OH)_2D_3$] και της λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων (αναστολή έκκρισης της PTH), συμβάλλουν σημαντικά, αλλά ανεξάρτητα από τη δράση της υποφωσφαταιμίας στην οστική απορρόφηση⁽⁴⁷⁾. Επιπρόσθετα, η υποφωσφαταιμία προκαλεί και διαταραχή στην οστεοποίηση των οστών, αφού μειώνει την καθήλωση του ασβεστίου και του PO_4^{3-} στο μέτωπο οστέωσής τους⁽¹⁶⁾.

3.2.2. Μύες

α) *Σκελετικοί*: Η υποφωσφαταιμία προκαλεί εγγύς μυοπάθεια, η οποία εκδηλώνεται με μυαλγίες και αίσθημα αδυναμίας, ενώ παράλληλα παρατηρείται και οίδημα των κυττάρων. Το κυτταρικό οίδημα οφείλεται στην αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Na^+ , Cl^- και H_2O εξαιτίας της διαταραχής της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ άσης, η οποία προκαλείται από τη μείωση του PO_4^{3-} του οργανισμού⁽¹⁶⁾. Επιπρόσθετα, παρατηρείται διαταραχή στο ηλεκτρικό δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης (resting transmembrane zeta-potential) και μικρή αύξηση της αλδολάσης και της φωσφοκινάσης (CPK)⁽¹⁴⁾. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στη μείωση του διαμεμβρανικού φορτίου του κυττάρου (υπολογίζεται από τη σχέση $[\text{ATP}/\text{ADP}] \times [\text{Pi}]$) που παρατηρείται, εξαιτίας της μείωσης τόσο του ενδοκυττάρου ATP και του ADP καθώς και άλλων ενδοκυττάρων φωσφορικών οργανικών ενώσεων (μείωση της ενεργειακής ισχύος των κυττάρων-μείωση των κυτταρικών λειτουργιών)⁽⁴⁸⁾, όσο και των αποθεμάτων του ενδοκυττάρου ανόργανου PO_4^{3-} ⁽⁴⁹⁾.

β) *Αναπνευστικοί*: Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η υποφωσφαταιμία προκαλεί αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι Gravelyn και συν. διαπίστωσαν ότι, συγκέντρωση του PO_4^{3-} του ορού $< 2,5 \text{ mg/dl}$ προκαλεί αδυναμία των αναπνευστικών μυών, η οποία βελτιώνεται με την αποκατάσταση της υποφωσφαταιμίας⁽⁵⁰⁾. Ο παθογενετικός μηχανισμός είναι διαταραχή του μεταβολισμού των αναπνευστικών μυών, η οποία προκαλείται από την απότομη μείωση, τόσο του ενδοκυττάρου pH, όσο και της σχέσης φωσφοκρεατίνης/ (φωσφοκρεατίνης + Pi)⁽⁵¹⁾. Μείωση της συγκέντρωσης του $\text{PO}_4^{3-} < 1,0 \text{ mg/dl}$ μπορεί να οδηγήσει σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, η οποία έχει την ανάγκη διασωλήνωσης και μηχανικής υποστήριξης.

γ) *Καρδιακός*: Η σοβαρού βαθμού υποφωσφαταιμία σχετίζεται με καρ-

διακή δυσλειτουργία, η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της καρδιακής παροχής και του κλάσματος εξώθησης, αύξηση της πίεσης ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας και τέλος αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας (παράμετροι που συνηγορούν υπέρ της καρδιακής ανεπάρκειας)⁽⁵²⁾. Αξίζει να σημειωθεί ότι η βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με το βαθμό της υποφωσφαταιμίας⁽⁵³⁾.

Η υποφωσφαταιμία μπορεί επίσης να σχετίζεται με καρδιακές αρρυθμίες, οι οποίες οφείλονται σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες συνοδεύουν τη μείωση της συγκέντρωσης του PO_4^{3-} του οργανισμού⁽⁵⁴⁾, η σοβαρότητα των οποίων σχετίζεται με τον βαθμό της υποφωσφαταιμίας.

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση η συγκέντρωση του PO_4^{3-} του ορού είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς αρτηριακή υπέρταση. Η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του PO_4^{3-} οδηγεί σε αναστολή της λειτουργίας της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$, αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Na^+ και κατά συνέπεια του ιονισμένου Ca^{2+} , μυϊκή σύσπαση, αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης⁽⁵⁵⁾.

3.3. Αιμοποιητικό σύστημα

α) Ερυθρά αιμοσφαίρια: Η έλλειψη PO_4^{3-} οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε, σε μείωση του ενδοκυττάριου ATP και του ενζύμου 2,3-DPG. Η μείωση αυτή των δύο οργανικών ενώσεων στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αυξάνει τη συγγένεια του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη (Hb), με αποτέλεσμα ιστική υποξία (μετακίνηση της καμπύλης διάσπασης της οξυαιμοσφαιρίνης προς τ' αριστερά)⁽⁵⁶⁾. Η ιστική υποξία μπορεί να οδηγήσει σε, υπεραερισμό/αναπνευστική αλκάλωση και σε γαλακτική οξέωση, καταστάσεις οι οποίες επιτείνουν ακόμη περισσότερο την υποφωσφαταιμία. Επιπρόσθετα, τα ίδια τα

ερυθρά είναι δυνατό να εμφανίσουν δυσκαμψία και επιβάρυνση λειτουργίας της ακτίνης-μυοσίνης (ελάττωση συστατικότητας). Τέλος, μπορεί να προκληθεί αιμόλυση από την αυξημένη καταστροφή των ερυθροκυττάρων (επειδή αυτά παγιδεύονται ευκολότερα) στο σπλήνα, εξαιτίας των μορφολογικών μεταβολών που προκαλούνται στα ερυθροκύτταρα, όπως λ.χ. αλλαγή του σχήματός τους σε σφαιροκύτταρα⁽⁵⁷⁾.

β) Λευκά αιμοσφαίρια: Οι συστηματικές λοιμώξεις αποτελούν μία συχνή επιπλοκή της υποφωσφαταιμίας. Οφείλεται στη μείωση της χημειοταξίας, της φαγοκυττάρωσης και της αντιβακτηριδιακής δραστηριότητας των κοκκιοκυττάρων⁽⁵⁸⁾. Επιπρόσθετα, ο υπεραερισμός και η αναπνευστική αλκάλωση που συνοδεύουν τη λοίμωξη επιτείνουν την υποφωσφαταιμία. Ο παθογενετικός μηχανισμός της δυσλειτουργίας των λευκοκυττάρων δεν είναι ξεκάθαρος. Πιθανολογείται ότι, η μείωση της σύνθεσης του ATP οδηγεί σε καταστολή της παραγωγής πρωτεϊνών και άλλων παραγώγων απαραίτητων για τις μηχανικές και λειτουργικές ιδιότητες των λευκοκυττάρων.

γ) Αιμοπετάλια: Στην υποφωσφαταιμία, τα αιμοπετάλια εμφανίζουν σημαντικές διαταραχές όπως, θρομβοπενία, μείωση του χρόνου επιβίωσης, μεγακαρυοκυττάρωση του μυελού των οστών και μειωμένη συγκολλητικότητα⁽⁵⁷⁾. Οι ως άνω διαταραχές έχουν ως συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

3.4. Μεταβολισμός

α) Υδατάνθρακες: Είναι γνωστό ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του PO_4^{3-} και της πρόσληψης της γλυκόζης από τα κύτταρα. Έτσι λοιπόν, υψηλή συγκέντρωση του PO_4^{3-} έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα, ενώ αντίθετα, χαμηλή συγκέντρωση του PO_4^{3-} οδηγεί σε μειωμένη είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα και την

εμφάνιση υπεργλυκαιμίας με συνοδό υπερινσουλιναιμία⁽⁵⁹⁾. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με υποφωσφαταιμία παρουσιάζουν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης⁽⁶⁰⁾. Μαζί όμως με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης οι ασθενείς με υποφωσφαταιμία εμφανίζουν και μειωμένη παγκρεατική παραγωγή ινσουλίνης⁽⁶¹⁾. Όλοι οι προαναφερθέντες παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, η οποία παρουσιάζεται σε ασθενείς με υποφωσφαταιμία.

β) Λίπη: Στην υποφωσφαταιμία διαπιστώθηκε επίσης και διαταραχή στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Η βιοσύνθεση των φωσφολιπιδίων στο μυοκάρδιο είναι μειωμένη σε ασθενείς με υποφωσφαταιμία⁽⁶²⁾. Παρατηρήθηκε, μειωμένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση της φωσφατιδυλοχολίνης και της φωσφατιδυλεθανολαμίνης ως συνέπεια της διαταραχής στη σύνθεση των φωσφολιπιδίων. Αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στην ψηκτροειδή επιφάνεια των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων^(63,64). Η διαταραχή αυτή στην αρχιτεκτονική κατασκευή των σωληναριακών κυττάρων αντανακλά τη μειωμένη επαναροφητική λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων.

4. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της υποφωσφαταιμίας αρχίζει με την εκτίμηση του PO_4^{3-} των ούρων 24ώρου ή δείγματος ούρων. Επίσης θα πρέπει να συνεκτιμάται και η κλασματική απέκκριση του PO_4^{3-} (FEPO_4^{3-}):

α) Φώσφορος δείγματος ούρων <4 mg/dl ή ολικός αποβαλλόμενος PO_4^{3-} σε ούρα 24ώρου <100 mg/dl και FEPO_4^{3-} <20%, υποδηλώνει ότι η υποφωσφαταιμία οφείλεται σε εξωνεφρικά αίτια.

β) Φώσφορος δείγματος ούρων >4 mg/dl ή ολικός αποβαλλόμενος PO_4^{3-} σε ούρα 24ώρου >100 mg/dl και FEPO_4^{3-} >20%, υποδηλώνει ότι η

υποφωσφαταιμία οφείλεται σε νεφρικά αίτια (απρόσφορη φωσφατουρία για το βαθμό της υποφωσφαταιμίας).

Ανάλογα με τα εργαστηριακά ευρήματα θα γίνει και η διαγνωστική προσέγγιση των αιτιών της υποφωσφαταιμίας, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη το ιστορικό του ασθενούς και την κλινική του εικόνα. Άλλες χρήσιμες στη διαφορική διάγνωση εργαστηριακές εξετάσεις είναι η μέτρηση της 25(OH) D₃ και η PTH. Η συνύπαρξη γλυκοζουρίας, καλιουρίας, ουρικοζουρίας, αμινοξουρίας κ.ά συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης του συνδρόμου Fanconi.

5. Πρόληψη

Καταστάσεις στις οποίες αναμένεται να εμφανιστεί υποφωσφαταιμία συνήθως είναι: α) η χορήγηση ΕΦ διαλυμάτων γλυκόζης ή παρεντερικής διατροφής, β) σε αλκοολικούς υποσιτιζόμενους ασθενείς, γ) στη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης, δ) σε ασθενείς οι οποίοι υπερσιτίζονται και τέλος ε) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν δεσμευτικά του PO₄³⁻ (αντιόξινα). Ανάλογα με την κατάσταση που καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε θα γίνουν και οι κατάλληλες παρεμβάσεις όπως, χορήγηση PO₄³⁻ (ΕΦ), διακοπή των χορηγούμενων δεσμευτικών του PO₄³⁻ και προσθήκη στο διαιτολόγιο τροφών πλούσιες σε PO₄³⁻.

6. Θεραπεία

Αρχικά, πριν την απόφαση για χορήγηση PO₄³⁻, θα πρέπει να απαντηθεί το ερώτημα κατά πόσο είναι αναγκαία η αντιμετώπιση της υποφωσφαταιμίας; Έτσι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ορισμένοι παράγοντες όπως: α) η ύπαρξη ή μη κλινικών εκδηλώσεων της υποφωσφαταιμίας, β) η διάρκεια της ηλεκτρολυτικής διαταραχής, γ) η σοβαρότητά της και δ) η ύπαρξη

ή μη ένδειας σε PO_4^{3-} .

Σε περίπτωση που διαπιστωθεί υποφωσφαταιμία χωρίς όμως να συνυπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις έλλειψης PO_4^{3-} είναι αναγκαία η χορήγηση από του στόματος μεγάλων ποσοτήτων PO_4^{3-} . Αντίθετα, η συμπτωματική υποφωσφαταιμία αντιμετωπίζεται κατά κανόνα με ΕΦ χορήγηση PO_4^{3-} .

Επιπλοκές θεραπείας: Κατά την διάρκεια της θεραπευτικής παρέμβασης για τη διόρθωση της υποφωσφαταιμίας, μπορεί να προκληθούν ορισμένες ανεπιθύμητες καταστάσεις όπως: α) υπερφωσφαταιμία (ιδίως σε ασθενείς με ΧΝΝ), β) έκτοπη εναπόθεση σύμπλοκων αλάτων Ca^{2+} x PO_4^{3-} κυρίως σε μαλακούς ιστούς (τοιχώματα αγγείων) γ) υπερκαλιαιμία (χορήγηση καλιούχων διαλυμάτων PO_4^{3-} και μάλιστα σε ασθενείς με ΧΝΝ ή ολιγουρία, δ) υπασβεστιαίμία (δεσμεύει το ασβέστιο), ε) υπομαγνησιαιμία, ζ) αφυδάτωση (ωσμωτική διούρηση από την διηθούμενη ποσότητα PO_4^{3-} , η) υπερνατρίαίμία, θ) υπόταση και ι) μεταβολική οξέωση (χορήγηση PO_4^{3-} υπό μορφή όξινων αλάτων).

7. Βιβλιογραφία

1. Halevy J, Bulvik S. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. Arch Inter Med 1988; 148: 153-155.
2. Portale AA, Halloran BP, Morris RC. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus: implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. J Clin Invest 1987; 80: 1147-1154.
3. Yanagawa N, Narkoul F, Kiyoshi K, Lee DB. Physiology of phosphorus metabolism. In: Narins RG (ed), Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. Maxwell and Kleemans, 5th edition, Chapter 12, USA, 1994; p.p.: 307-371.

4. Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for phosphorus depletion syndrome in man. *N Eng J Med* 1968; 278: 409-415.
5. Nagata N, Rasmussen H. Parathyroid hormone, cAMP, Ca²⁺ and gluconeogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970; 64: 368-374.
6. Relman AS, Schwartz WB. The kidney in potassium depletion. *N Eng J Med* 1958; 255: 195-203.
7. Beck N, Bernard BB. Impaired renal response to parathyroid hormone in potassium depletion. *Am J Physiol* 1975; 228: 179-183.
8. Rector FC Jr, Bloomer HA, Seldin DW. Effect of potassium deficiency on the reabsorption of bicarbonate in the proximal tubule of the kidney. *J Clin Invest* 1964; 43: 1796-1982.
9. Lemann J Jr, Gray RW, Pleuss JA. Potassium bicarbonate, but not sodium bicarbonate, reduces urinary calcium excretion and improves calcium balance in healthy man. *Kidney Int* 1989; 35: 688-695.
10. Agus ZS, Puschett JB, Senesky D, Goldberg M. Mode of action of parathyroid hormone and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate on renal tubular phosphate reabsorption in the dog. *J Clin Invest* 1970; 50: 617-626.
11. Sebastian A, Hernandez RE, Portale AA, Colman J, Tatsuno J, Morris RC Jr. Normal variations of diet potassium influence set-point at which kidneys maintain serum phosphorus concentration. *Kidney Int* 1989; 35: 387.
12. Sebastian A, Hernandez RE, Portale AA, Colman J, Tatsuno J, Morris RC Jr. Dietary potassium influences kidney maintenance of serum phosphorus concentration. *Kidney Int* 1990; 37: 1341-1349.
13. Ginn HE, Shanbour LL. Phosphaturia in magnesium deficient rats. *Am J Physiol* 1967; 212: 1347-1350.
14. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Inter Med* 1977; 137: 203-220.

15. Bloom WL, Finchum D. Osteomalacia with pseudofractures caused by the ingestion of aluminum hydroxide. *JAMA* 1960; 174(10): 1327-1330.
16. Levine BS, Kleeman CR. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia: clinical and pathophysiological aspects. In: Narins RG (ed), *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. Maxwell and Kleemans, 5th edition, Chapter 33, USA, 1994; p.p. 1045-1097.
17. Miyauchi A, Fukase M, Tsutsumi M, Fugita T. Hemangiopericytoma-induced osteomalacia: Tumor transplantation in nude mice causes hypophosphatemia and tumor extracts inhibit renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 46-53.
18. Bode JC, Zelder O, Rumpolt HJ, Wittkamp U. Depletion of liver adenine phosphates and metabolic effects of intravenous infusion of fructose or sorbitol in man and in the rat. *Eur J Clin Invest* 1973; 3: 436-441.
19. Roos A, Boron WF. Intracellular pH. *Physiol Rev* 1981; 61: 296-434.
20. Brautbar N, Leibovici H, Massry SG. On the mechanism of hypophosphatemia during acute hyperventilation. *Miner Electrolyte Metab* 1983; 9: 45-50.
21. Aalbers C, Emsley RA, Taljaard JJ. Serum phosphate and anxiety in major depression. *Psychiatry Res* 1990; 31: 217.
22. Lachter J, Keidar S, Einelman S. Hypophosphatemia in idiopathic pancreatitis. *N Eng J Med* 1986; 81: 1221-1222.
23. Body JJ, Creyer PE, Offord KP, Heath H 3rd. Epinephrine is a hypophosphatemic hormone in man. Physiological effects of circulating epinephrine on plasma calcium, magnesium, phosphorus, parathyroid hormone and calcitonin. *J Clin Invest* 1983; 71: 572-578.
24. Brautbar N, et al. Effects of phosphate depletion on cell membrane phospholipids and glucose pathways in liver, kidney and skeletal muscle. *Trans Am Soc Nephrol*, 13th annual meeting, 1980; p.p. 2A.

25. Cumming AD, Farquhar JR, Bouchier IA. Refeeding hypophosphatemia in anorexia nervosa and alcoholism. *Br Med J* 1987; 295: 490-491.
26. Guest GM. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am J Dis Child* 1942; 64: 401-412.
27. Levine BS, Ho K, Krant JA, Coburn JW, Kurokawa K. Effects of metabolic acidosis on phosphate transport by the renal brush border membrane. *Biochem Biophys ACTA* 1983; 727: 7-12.
28. Boross M, Kinsella J, Cheng L, Sackto B. Glucocorticoids and metabolic acidosis-induced renal transports of inorganic phosphate, calcium and NH_4 . *Am J Physiol* 1986; 250: F826-F833.
29. Labib M, Marks V. Hypophosphataemic osteomalacia and alcoholism: A possible risk. *Alcohol Alcohol* 1988; 23: 111-114.
30. Levine BS, Walling MW, Coburn JW. The effects of vitamin D sterols and diet magnesium on calcium and phosphorus homeostasis. *Am J Physiol* 1982; 241: E35-E41.
31. Rasmussen H, Kimose HH, Hessov I. Severity of postoperative hypophosphatemia in relation to glucose administration and renal handling of phosphate. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 617-621.
32. Andersen PT, Nielsen LK, Moller-Petarsen J, Henneberg EW, Egeblad K. Severe hypophosphatemia following elective abdominal aortic grafting. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 641-646.
33. Lennquist S, Lindell B, Nordstrom H, Sjoberg HE. Hypophosphatemia in severe burns. *Acta Chir Scand* 1979; 145: 1-6.
34. Higgins RM, Richardson AJ, Endre ZH, Frostick SP, Morris PJ. Hypophosphatemia after renal transplantation: Relationship to immunosuppressive drug therapy and effects on muscle detected by ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 62-68.
35. Walker GS, Peacock M, Marshall DH, Giles GR, Davinson AM.

Factors influencing the intestinal absorption of calcium and phosphorus following renal transplantation. *Nephron* 1980; 26: 225-229.

36. Zemel MB, Bedford BA, Standley PR, Sowers JR. Saline infusion causes rapid increase in parathyroid hormone and intracellular calcium levels. *Am J Hypertens* 1989; 2: 185-187.

37. Kjeldsen SE, Os I, Westheim A, et al. Decreased serum phosphate in essential hypertension related to increased sympathetic tone. *Am J Hypertens* 1988; 1: 403-409.

38. Reaven GM, Hoffman BB. Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1989; 87: S2-S6.

39. Brautbar N, Lee DW, Coburn JW, Kleeman CR. Normophosphatemic phosphate depletion in the growing rat. *Am J Physiol* 1979; 236: E282-E288.

40. Lau K, Agus ZS, Coldberg M, Coldfarb S. renal tubular sites of altered calcium transport in phosphate-depleted rats. *J Clin Invest* 1979; 64: 1681-1687.

41. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984; 73: 1580-1589.

42. Naveh-Many T, Rathamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effect of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 1786-1793.

43. Brautbar N, Lee DB, Coburn JW, Kleeman CR. Influence of dietary magnesium in experimental phosphate depletion: Bone and soft tissue mineral changes. *Am J Physiol* 1979; 237: E152-E157.

44. Emmet M, Coldfarb S, Agus ZS, Narrins RG. The pathophysiology of acid-base changes in chronically phosphate-depleted rats. *Bone-kidney*

interaction. *J Clin Invest* 1977; 59: 291-298.

45. Sajo IM, Goldstein MB, Sonnenderg H, Stinebanch BJ, Wilson DR, Halperin ML. Studies of ammonia addition to tubular fluid in rats with chronic metabolic acidosis. *Kidney Int* 1981; 20: 353-358.

46. Arruda JAL, Alla V, Rubinstein H, et al. Distal acidification defect induced by phosphate deprivation. *Metabolism* 1980; 29: 826-836.

47. Baylink D, Wergedal J, Stanffer M. Formation, mineralization and re-sorption of bone in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest* 1971; 50: 2519-2530.

48. Knochel JP. Does hypophosphatemia play a role in acute liver failure? *Hepatology* 1989; 9: 504-505.

49. Brautbar N, Baczynski R, Carpenter C, et al. Impaired energy metabolism in rat myocardium during phosphate depletion. *Am J Physiol* 1982; 242: F699-F704.

50. Gravelyn TR, Brophy N, Siegert C, Peters-golden M. Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Am J Med* 1988; 84: 870-876.

51. Lewis JF, Hodsman AB, Driedger AA, Thompson RT, McFadden RG. Hypophosphatemia and respiratory failure: Prolonged abnormal energy metabolism demonstrated by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Am J Med* 1987; 83: 1139-1143.

52. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Eng J Med* 1977; 291: 901-903.

53. Davis SV, Olichwier KK, Chakko SC. Reversible depression of myocardial performance in hypophosphatemia. *Am J Med Sci* 1988; 295: 183-187.

54. Venditti FJ, Marotta C, Panezai FR, Oldewurtei HA, Regan TJ. Hypophosphatemia and cardiac arrhythmias. *Miner Electrolyt Metab* 1987; 13: 19-25.

55. Haung W, Askari A. Regulation of (Na⁺-K⁺)-ATPase by inorganic phosphate: pH dependence and physiological implications. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 123: 438-443.

56. Benesch B, Benesch RE. The effects of organic phosphates from human erythrocytes on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem Biophys Res Commun* 1967; 26: 162-167.

57. Yawata Y, Hebbel RP, Silvis S, Howe R, Jacob H. Blood cell abnormalities complicating the hypophosphatemia of hyperalimentation: erythrocyte and platelet ATP deficiency associated with hemolytic anemia and bleeding in hyperalimented dogs. *J Lab Clin Med* 1974; 84: 643-653.

58. Graddock PR, Yawata Y, VanSanten L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS. Acquired phagocyte dysfunction. A complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *N Eng J Med* 1974; 290: 1403-1407.

59. Gold LW, Massry SG, Friedler RM. Effect of phosphate depletion in renal tubular reabsorption of glucose. *J Lab Clin Med* 1977; 89: 554-559.

60. Allon M, Rodriguez M, Llach F. Insulin in the acute renal adaptation to dietary phosphate restriction in the rat. *Kidney Int* 1990; 37: 14-20.

61. Zhou X, Fadda GZ, Perna AF, Massry SG. Phosphate depletion impairs insulin secretion by the pancreatic islets. *Kidney Int* 1991; 39: 120-128.

62. Brautbar N, Tabemero-Romo J, Coats JC, Massry SG. Impaired myocardial lipid metabolism in phosphate depletion. *Kidney Int* 1984; 26: 18-23.

63. Levine BS, Knibloe KA, Golchini K, Hashimoto S, Kurtz I. Renal adaptation to dietary phosphate deprivation: Role of proximal tubule brush-border membrane fluidity. *Am J Physiol* 1991; 260: F613-F618.

64. Molitoris BA, Alfrey AC, Harris RA, Simon FR. Renal apical membrane cholesterol and fluidity in regulation of phosphate transport. *Am J Physiol* 1985; 249: F12-F19.

Ερωτήσεις

1. Ως σοβαρή υποφωσφαταιμία ορίζονται τα επίπεδα φωσφόρου ορού:

- α) $<2 \text{ mg/dl}$;
- β) $<1 \text{ mg/dl}$;
- γ) Μεταξύ $1-2 \text{ mg/dl}$;
- δ) Κανένα δεν είναι σωστό;

2. Η αυξημένη συγκέντρωση της PTH (πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός) προκαλεί:

- α) Αυξημένη επαναρρόφηση PO_4^{3-} στα νεφρικά σωληνάρια;
- β) Αναστολή της επαναρρόφησης του PO_4^{3-} στα νεφρικά σωληνάρια;
- γ) Δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την επαναρρόφηση του PO_4^{3-} στα νεφρικά σωληνάρια;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι λάθος;

3. Η διαστολή του εξωκυττάριου όγκου υγρών, ανεξαρτήτως αιτίας, οδηγεί σε:

- α) Μειωμένη αποβολή PO_4^{3-} διαμέσου των ούρων;
- β) Αυξημένη αποβολή PO_4^{3-} διαμέσου των ούρων;
- γ) Δεν επηρεάζει την αποβολή του PO_4^{3-} στα ούρα;
- δ) Την επηρεάζει υπό ειδικές συνθήκες;

4. Οι κατεχολαμίνες προκαλούν ως προς τον φώσφορο:

- α) Μετακίνηση από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο και υποφωσφαταιμία;
- β) Μετακίνηση από τον ενδοκυττάριο χώρο στον εξωκυττάριο και υπερφω-

σφαιραιμία;

γ) Δεν επηρεάζει τον φώσφορο του;

δ) Όλα τα παραπάνω είναι λάθος;

5. Η ολική παρεντερική διατροφή κατά την επανασίτιση επηρεάζει τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού και προκαλεί;

α) Υπερφωσφαιραιμία;

β) Υποφωσφαιραιμία;

γ) Δεν επηρεάζει τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού;

δ) Όλα τα παραπάνω είναι λάθος;

6. Στη διαβητική κετοξέωση, στην παθολογία της υποφωσφαιραιμίας συμμετέχουν:

α) Η μεταβολική οξέωση;

β) Η ωσμωτική διούρηση, εξαιτίας της γλυκοζουρίας;

γ) Η χορήγηση ινσουλίνης;

δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

Απαντήσεις

1. β

2. β

3. β

4. α

5. β

6. δ

Υπερφωσφαταιμία

Γιώργος Χ. Κουτρούμπας

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

Κύρια σημεία

- Η υπερφωσφαταιμία ορίζεται ως $PO_4^{3-} > 5 \text{ mg/dl}$ στους ενήλικες
- Ψευδοϋπερφωσφαταιμία παρατηρείται σε υπερσφαιριναιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερχολερυθριναιμία, αιμόλυση, λήψη λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β, r-TPA ή ηπαρίνης.
- Τα αίτια της υπερφωσφαταιμίας είναι η εξωγενής φόρτιση με PO_4^{3-} (χορήγηση PO_4^{3-} , λήψη υπακτικών ή ενεμάτων, βιταμίνη D₃), η ενδογενής φόρτιση με PO_4^{3-} (ραβδομύλυση, σύνδρομο λύσης όγκου, αιμόλυση), η ανακατανομή (οξυαιμία, διφωσφονικά) και η μειωμένη νεφρική αποβολή του PO_4^{3-} (νεφρική ανεπάρκεια, υποπαραθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, μεγαλακρία, οικογενής ογκοειδής ασβέστωση). Η συχνότερη αιτία είναι η νεφρική ανεπάρκεια
- Η οξεία νεφροπάθεια από φωσφορικά είναι μορφή οξείας σωληναριακής νέκρωσης που οφείλεται στην ενδοσωληναριακή καθίζηση φωσφορικού ασβεστίου σε ασθενείς με οξεία υπερφωσφαταιμία
- Η κλινική εικόνα της οξείας υπερφωσφαταιμίας χαρακτηρίζεται από τις εκδηλώσεις της υπασβεστιαϊμίας και ΟΝΑ και της χρόνιας από τις εξωσκελετικές επασβετώσεις
- Η θεραπεία της οξείας υπερφωσφαταιμίας περιλαμβάνει την ενυδάτωση, τη διατήρηση του GFR και ίσως τη χορήγηση ακεταζολαμίδης και ασβεστίου. Η θεραπεία της χρόνιας υπερφωσφαταιμίας περιλαμβάνει τον διαιτητικό περιορισμό του PO_4^{3-} , τη χορήγηση δεσμευτικών του και την εξωνεφρική κάθαρση

1. Ορισμός

Η υπερφωσφαταιμία είναι η σπάνια κατάσταση όπου παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των φωσφορικών (PO_4^{3-}) του ορού πάνω από τα 5 mg/dl στους ενήλικες. Στα παιδιά και στους εφήβους παρατηρούνται φυσιολογικά αυξημένα επίπεδα PO_4^{3-} του ορού, που κυμαίνονται από 6-8 mg/dl⁽¹⁾.

2. Ψευδοϋπερφωσφαταιμία

Είναι η κατάσταση κατά την οποία διαπιστώνονται ψευδώς αυξημένα επίπεδα PO_4^{3-} . Αυτά ανευρίσκονται σε καταστάσεις με υπερσφαιριναιμία⁽²⁾, υπερλιπιδαιμία⁽³⁾, υπερχολερυθριναιμία⁽⁴⁾ και αιμόλυση. Στην υπερσφαιριναιμία και ιδιαίτερα στο πολλαπλούν μυέλωμα, στη μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom και στην μονοκλωνική γαμμαπάθεια, η μέτρηση του PO_4^{3-} του ορού με αυτόματους αναλυτές που χρησιμοποιούν φωσφορομολυβδικό οξύ οδηγεί σε ψευδή ανεύρεση αυξημένων επιπέδων PO_4^{3-} . Αυτό οφείλεται πιθανά στη θολερότητα του ορού με τις αυξημένες σφαιρίνες, δεν συμβαίνει με την προσθήκη αλβουμίνης και διορθώνεται αν απομακρυνθούν οι σφαιρίνες από τον ορό με προετοιμασία με σουλφοσαλυκυλικό οξύ, με υπερδιήθηση ή με σημαντική αραίωση⁽⁵⁾. Επίσης, ψευδής αύξηση των επιπέδων του PO_4^{3-} παρατηρείται μετά από θεραπεία με υψηλές δόσεις λιποσωματικής αμφοτερικίνης B⁽⁶⁾, μετά από επιμόλυνση του δείγματος με ανασυνδυασμένο ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (r-TPA)⁽⁷⁾ ή με ηπαρίνη⁽⁸⁾. Σε αιμόλυση τέλος του δείγματος, παρατηρείται ψευδής αύξηση του PO_4^{3-} ορού, εξαιτίας της εξόδου του από τα αιμολυμένα αιμοσφαίρια PO_4^{3-} .

3. Αιτίες

Οι σημαντικότερες αιτίες υπερφωσφαταιμίας φαίνονται στον παρακάτω πίνακα^(1,9)

1. Εξωγενής φόρτιση με PO_4^{3-}
 - Χορήγηση αγελαδινού γάλακτος πλούσιου σε PO_4^{3-} σε πρόωρα νεογνά
 - Δηλητηρίαση με βιταμίνη D_3
 - Ενδοφλέβια χορήγηση PO_4^{3-}
 - Υποκλυσμοί με PO_4^{3-} διαλύματα
 - Οξεία δηλητηρίαση από PO_4^{3-}
 - Εγκαύματα από λευκό PO_4^{3-}
2. Ενδογενής φόρτιση με PO_4^{3-} (ιστική βλάβη)
 - Ραβδομύλυση
 - Υπερθερμία
 - Θερμοπληξία
 - Καταβολικές καταστάσεις
 - Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα
 - Σύνδρομο καταχώσεως
 - Σύνδρομο λύσης όγκου
 - Οξεία λευχαιμία
 - Λέμφωμα
 - Αιμόλυση
 - Εντερικό έμφρακτο
3. Ανακατανομή
 - Χορήγηση διφωσφονικών
 - Μεταβολική οξέωση
 - Οξεία αναπνευστική οξέωση
4. Μειωμένη νεφρική αποβολή
 - Νεφρική ανεπάρκεια ($\text{GFR} < 25\text{-}30 \text{ ml/min}$)
 - Υπερθυρεοειδισμός
 - Υποπαραθυρεοειδισμός
 - Ψευδοπαραθυρεοειδισμός
 - Μεγαλακρία - αύξηση IGF-1
 - Έλλειψη οιστρογόνων - εμμηνόπαυση

- Χορήγηση διφωσφονικών
- Δηλητηρίαση με βιταμίνη D₃
- Απόσυρση από κορτικοειδή
- Ανεπάρκεια Mg²⁺
- Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση
- Οικογενής ογκοειδής ασβέστωση (Tumoral calcinosis)

5. Άλλες αιτίες

- Αιμοσυμπύκνωση
- Δηλητηρίαση από φθόριο
- Θεραπεία με β-αναστολείς
- Θεραπεία με βεραπαμίλη
- Στέρηση ύπνου

Πίνακας: Αιτίες υπερφωσφαταιμίας

Εξωγενής φόρτιση με PO₄³⁻: Σε σταθερή κατάσταση, τα επίπεδα PO₄³⁻ του ορού αντικατοπτρίζουν την ικανότητα των νεφρών να αποβάλλουν τον PO₄³⁻ των τροφών. Οι νεφροί είναι ικανοί να αποβάλλουν καθημερινά μέχρι και 4 gr (130 mmol) PO₄³⁻⁽¹⁰⁾. Τα επίπεδα του φωσφόρου όμως μπορεί να αυξηθούν αν μία σημαντική ποσότητα PO₄³⁻ χορηγηθεί σε λίγες ώρες⁽¹⁰⁾. Οι περιπτώσεις αυτές όπου η εξωγενής φόρτιση με PO₄³⁻ μπορεί να οδηγήσει σε υπερφωσφαταιμία αναλύονται παρακάτω.

Αυξημένη διαιτητική πρόσληψη PO₄³⁻: Η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων αγελαδινού γάλακτος από ασθενείς με πεπτικό έλκος, που προτεινόταν παλαιότερα, μπορεί να οδηγήσει σε υπερφωσφαταιμία, τουλάχιστον παροδική, όταν ξεπεράσει τα 4 L την ημέρα. Η εμφάνιση υπερφωσφαταιμίας διευκολύνεται αν συνυπάρχει και ένας βαθμός νεφρικής ανεπάρκειας⁽¹¹⁾. Επίσης διευκολύνεται η εμφάνισή της σε νεογνά και βρέφη που λαμβάνουν αγελαδινό γάλα, που είναι πλούσιο σε PO₄³⁻ σε σχέση με το μητρικό γάλα. Αυτό οφείλεται εν μέρει και στην αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης (PTH) που παρατηρείται στην ηλικία αυτή⁽¹⁾.

Λήψη υπακτικών από το στόμα: Ήπια συνήθως υπερφωσφαταιμία και ήπια υπασβεστιαϊμία μπορεί να παρατηρηθεί σε χορήγηση από το στόμα υπακτικών όπως το γάλα μαγνησίας (PO_4^{3-} =6-7 mg/dl). Σε χρόνια λήψη των σκευασμάτων αυτών, έχει διαπιστωθεί ότι οι νεφροί προσαρμόζονται και με έντονη φωσφατουρία διατηρούν το ισοζύγιο του PO_4^{3-} , εκτός από τις περιπτώσεις συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειος και δηλητηρίασης από βιταμίνη D_3 . Η χορήγηση καθαρικών από το στόμα που περιέχουν PO_4^{3-} , συνήθως στους ηλικιωμένους, εμπλέκονται με υπερφωσφαταιμία, υπασβεστιαϊμία και υποκαλιαιμία που μερικές φορές μπορεί να είναι σοβαρή, κυρίως όταν συνυπάρχει και κάποιος βαθμός νεφρικής ανεπάρκειας^(12,13). Η λήψη καθαρικών πλούσιων σε PO_4^{3-} από το στόμα για την προετοιμασία για κολονοσκόπηση κ.ά, οδηγεί ορισμένες φορές στην εμφάνιση ΟΝΑ, που χαρακτηρίζεται ως οξεία νεφροπάθεια από φωσφορικά. Γι' αυτή θα γίνει λόγος παρακάτω.

Υποκλυσμοί με διαλύματα φωσφορικών αλάτων: Η συχνότερη κατάσταση όπου διαπιστώνεται υπερφωσφαταιμία από εξωγενή πρόσληψη PO_4^{3-} , είναι η χορήγηση υποκλυσμών με υπέρτονα διαλύματα PO_4^{3-} . Τα διαλύματα αυτά περιέχουν σημαντικές ποσότητες PO_4^{3-} . Το Fleet's phospho-soda λ.χ. έχει 130 mg ή 4,25 mmol PO_4^{3-} ανά ml διαλύματος. Επειδή σε φυσιολογικές συνθήκες ο PO_4^{3-} απορροφάται ελάχιστα από το βλεννογόνο του παχέος εντέρου, φαίνεται ότι δύσκολα θα μπορούσε να προκληθεί σημαντική τουλάχιστον υπερφωσφαταιμία. Σπανιότατα όμως έχει παρατηρηθεί σε φυσιολογικά άτομα αυξημένη απορρόφηση PO_4^{3-} από το παχύ έντερο (11 περιπτώσεις αναφέρονται στη βιβλιογραφία)^(11,14-16). Αυξημένη απορρόφηση έχει παρατηρηθεί σε κολίτιδες, σε νόσο του Hirschsprung, σε παιδιά⁽¹⁷⁾ και υπερήλικες⁽¹¹⁾.

Η κλινική εικόνα της δηλητηρίασης από PO_4^{3-} μετά από υποκλυσμούς

περιλαμβάνει και την υπογκαιμία από τις διάρροιες, την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, την αύξηση του χάσματος ανιόντων από τη μεγάλη αύξηση του PO_4^{3-} , την υπερνατριαιμία και την υπασβεστιαίμια. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται και υποκαλ αιμία.

Ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση PO_4^{3-} : Η ΕΦ χορήγηση PO_4^{3-} δεν είναι συνηθισμένη. Χρησιμοποιείται σπάνια για την αντιμετώπιση ασθενών με οξεία υπερασβεστιαίμια και μπορεί να οδηγήσει σε υπερφωσφαταιμία κυρίως στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια⁽¹⁹⁾. Υπερφωσφαταιμία μπορεί ακόμη να παρατηρηθεί και κατά τη θεραπεία υποφωσφαταιμικών ασθενών με ΕΦ PO_4^{3-} , εφόσον όμως δεν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία είναι παροδική και αυτοπεριορίζεται. Υπερφωσφαταιμία έχει παρατηρηθεί και σε παιδιά που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή⁽¹⁹⁾.

Εγκαύματα λευκού φωσφόρου: Παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά στον πόλεμο της Κορέας. Είναι βαθιά εγκαύματα και οδηγούν σχεδόν πάντοτε σε υπερφωσφαταιμία από την απορρόφηση από το δέρμα και υπασβεστιαίμια⁽²⁰⁾.

Δηλητηρίαση από βιταμίνη D_3 : Η βιταμίνη D_3 αυξάνει την απορρόφηση του Ca^{2+} αλλά και του PO_4^{3-} από το λεπτό έντερο. Για την υπερφωσφαταιμία στην περίπτωση αυτή ευθύνεται εν μέρει και η μειωμένη νεφρική απέκκριση του PO_4^{3-} , εξαιτίας της καταστολής της βιταμίνης D_3 στην ΡΤΗ και τη φωσφατουρική της δράση, αλλά και της μείωσης του GFR διαμέσου αγγειοσύσπασης από την υπερασβεστιαίμια⁽²¹⁾. Συνήθως τα επίπεδα Ca^{2+} είναι ιδιαίτερα αυξημένα, ενώ τα επίπεδα του PO_4^{3-} είναι στα ανώτερα φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα και εξαρτώνται από την παράλληλη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται αύξηση του γινομένου $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-}$ και εξωσκελετική εναπόθεση συμπλόκων άμορφου φωσφορικού ασβεστίου αλλά και υδροξυαπατίτη. Αυτή η εναπόθεση

μπορεί να περιλαμβάνει τα μεγάλα αγγεία, το ενδοκάρδιο, το μυοκάρδιο, τις καρδιακές βαλβίδες, τους πνεύμονες, τους νεφρούς, τους μύες και τα περιαρθρικά μαλακά μόρια. Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημιζωής της βιταμίνης D₃ αυτές όλες οι διαταραχές μπορεί να συνεχίζονται για μήνες μετά τη διακοπή της.

Ενδογενής φόρτιση με PO₄³⁻ (ιστική βλάβη): Η μεγάλη ενδοκυττάρια συγκέντρωση του PO₄³⁻ μπορεί να οδηγήσει σε υπερφωσφαταιμία σε οποιαδήποτε ιστική καταστροφή (αιμόλυση, ραβδομύλυση, σύνδρομο λύσης όγκου κ.ά).

Αιμολυτική αναιμία: Στην αιμολυτική αναιμία παρατηρείται καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων και έξοδος από αυτά μεγάλης ποσότητας PO₄³⁻ που οδηγεί σε υπερφωσφαταιμία. Εξαιτίας της νεφρικής απέκκρισης του PO₄³⁻, η υπερφωσφαταιμία έχει άμεση σχέση με την ταχύτητα και τη μαζικότητα της αιμόλυσης. Έτσι υπερφωσφαταιμία και συχνά επικίνδυνη υπερκαλιαιμία συνήθως εμφανίζεται σε περιπτώσεις οξείας ενδαγγειακής αιμόλυσης, όπως σε νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία, ασύμβατη μετάγγιση, αιμόλυση από ανεπάρκεια G-6-PD, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αιμόλυση από δηλητήρια φιδιών κ.ά⁽²¹⁾.

Ραβδομύλυση: Μπορεί να παρατηρηθεί σε αρκετές περιπτώσεις όπως σε σύνδρομο καταχώσεως, υπερπυρεξία, θερμοπληξία, ναρκωτικά, λοιμώξεις, υπερκαταβολικά σύνδρομα κ.ά⁽²²⁾. Εξαιτίας της μαζικής καταστροφής των μυϊκών κυττάρων, απελευθερώνονται μεγάλες ποσότητες PO₄³⁻ από τον ενδοκυττάριο χώρο στον εξωκυττάριο, με αποτέλεσμα την υπερφωσφαταιμία και την υπασβεστιαίμια⁽²³⁾. Εξαιτίας της οξείας σωληναριακής νέκρωσης που συνοδεύει τη μαζική ραβδομύλυση παρατηρείται περεταίρω αύξηση του PO₄³⁻, εξαιτίας της ανεπαρκούς νεφρικής αποβολής του. Στους ασθενείς αυτούς η διόρθωση της νεφρικής λειτουργίας, οδηγεί σε

διόρθωση της υπερφωσφαταιμίας, αλλά πολλές φορές σε υπερασβεστιαϊμία εξαιτίας της κινητοποίησής του από τις εναποθέσεις φωσφορικού ασβεστίου⁽²⁴⁾. Ραβδομύλυση όμως μπορεί να προκαλέσει και η σοβαρή υποφωσφαταιμία⁽²⁵⁾.

Σύνδρομο λύσης όγκου: Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται μετά από χημειοθεραπεία διάφορων ειδών κακοήθων νεοπλασιών που χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλό μεταβολισμό. Παραδείγματα αποτελούν τα λεμφώματα (ιδιαίτερα το λέμφωμα Burkitt, non-Hodgkin λεμφώματα) και κάποιες λευχαιμίες (οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία)⁽²⁶⁾. Χαρακτηρίζεται από τη μαζική καταστροφή νεοπλασματικών κυττάρων και την έξοδο απ' αυτά όλων των κυτταρικών συστατικών. Έτσι παρατηρείται υπερουριχαιμία, υπερφωσφαταιμία, υπερκαλιαιμία και ως επακόλουθο υπασβεστιαϊμία. Εξαιτίας της υπερουριχαιμίας και της υπερφωσφαταιμίας προκαλείται οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) που εμποδίζει περαιτέρω την απομάκρυνση των ανιόντων αυτών⁽²⁷⁾. Οι άωροι λεμφοβλάστες περιέχουν μέχρι και 4πλάσια ποσότητα PO_4^{3-} σε σχέση με άλλα κύτταρα και δεδομένης της ευαισθησίας τους στα χημειοθεραπευτικά, εύκολα οδηγούν σε σύνδρομο λύσης όγκου⁽²⁸⁾. Το σύνδρομο μπορεί να συμβεί αυτόματα, είτε μετά από χημειοθεραπεία. Στις περιπτώσεις που συμβαίνει αυτόματα συνήθως δεν υπάρχει σημαντική υπερφωσφαταιμία. Αυτό συμβαίνει επειδή εκτός από τη νεφρική απομάκρυνση, ένα μεγάλο μέρος του PO_4^{3-} που απελευθερώνεται από τα κατεστραμμένα κύτταρα, επαναχρησιμοποιείται για τη δημιουργία νέων νεοπλασματικών κυττάρων, αφού υπάρχει έντονη κυτταρική δραστηριότητα⁽²⁹⁾. Αντίθετα μετά την εφαρμογή των κυτταροστατικών δεν υπάρχει έντονη κυτταρική δραστηριότητα.

Για τη διάγνωση χρησιμοποιούνται τα κριτήρια των Cairo-Bishop⁽³⁰⁾: μέσα σε 7 μέρες από την εφαρμογή της χημειοθεραπείας να εμφανιστούν

περισσότερα από 2 από τα παρακάτω κριτήρια:

- Ουρικό οξύ ορού ≥ 8 mg/dl ή αύξηση $>25\%$ από την αρχική τιμή
- K^+ ορού ≥ 6 mEq/L ή αύξηση $>25\%$ από την αρχική τιμή
- PO_4^{3-} ορού $\geq 4,5$ mg/dl ή αύξηση $>25\%$ από την αρχική τιμή
- Ca^{2+} ορού ≤ 7 mg/dl ή μείωση $<25\%$ από την αρχική τιμή.

Άλλα χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι η μεγάλη αύξηση της γαλακτική δεϋδρογονάσης (LDH) και η σοβαρή μεταβολική οξέωση με αύξηση του χάσματος ανιόντων, εξαιτίας της σημαντικής υπερφωσφαταιμίας, υπερουριχαιμίας, της ONA και της υπασβεστιαϊμίας. Χαρακτηριστική εικόνα παρουσιάζουν και τα ούρα εξαιτίας της υπερφωσφατουρίας, τα οποία είναι θολά και γαλακτώδη⁽¹⁾.

Προληπτικά για την αποφυγή του συνδρόμου, είναι καλό να χορηγούνται υγρά, μεγάλες δόσεις αλλοπουρινόλης (600-900 mg/24ωρο) και ρασβουρικάση. Η ακεταζολαμίδα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φωσφατουρικός παράγοντας. Ιδιαίτερη όμως σημασία έχει η επαγρύπνιση για τη διάγνωση του συνδρόμου και η γρήγορη μεταφορά σε ΜΕΘ, όπου τελικά μπορεί να εφαρμοστεί, είτε αιμοκάθαρση, είτε συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση⁽³¹⁾.

Οξεία νεφροπάθεια από φωσφορικά (acute phosphate nephropathy):

Ο όρος αυτός χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει μία οντότητα που εμφανίστηκε αρχικά μετά τη χορήγηση από του στόματος διαλυμάτων πλούσιων σε PO_4^{3-} για τον καθαρισμό του εντέρου για κολονοσκόπηση κ.ά⁽³²⁾. Η αιτιοπαθογένεια της νόσου δεν είναι γνωστή, αλλά γίνονται υποθέσεις δια της ιστολογικής εικόνας. Η υπερφωσφαταιμία οδηγεί σε φωσφατουρία, δηλαδή στην αύξηση της συγκέντρωσης του PO_4^{3-} στο σωληναριακό αυλό, όπου και εναποτίθεται ως σύμπλοκο με Ca^{2+} . Έτσι παρατηρείται εναπόθεση φωσφορικού ασβεστίου στο σωληναριακό αυλό, που μπορεί

και να τον αποφράζει, στα σωληναριακά κύτταρα και λιγότερο στο διάμεσο ιστό. Στη συνέχεια φαίνεται να προκαλείται οξεία σωληναριακή νέκρωση και τοπική φλεγμονή⁽³³⁾. Στην πρόκληση της βλάβης φαίνεται να συμμετέχει η υπογκαιμία (εξαιτίας των διαρροιών), η προϋπάρχουσα νεφρική νόσος (υπερήλικες) και η χρήση φαρμάκων που μπλοκάρουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης⁽³⁴⁾.

Τελευταία, μετά την είσοδο της ρασβουρικής και τον καλύτερο έλεγχο της υπερουριχαιμίας του συνδρόμου λύσης όγκου, αναφέρεται η οξεία νεφροπάθεια από φωσφορικά και ως αιτία της ONA του συνδρόμου αυτού, αν και έχει περιγραφεί από πολύ παλαιότερα⁽³⁵⁾.

Θα πρέπει να ειπωθεί ότι η χρήση υπακτικών διαλυμάτων πλούσιων σε PO_4^{3-} μπορεί να οδηγήσει σε νεφρασβέστωση και χρόνια νεφρική νόσο⁽³⁶⁾.

Ανακατανομή: α) *Χορήγηση διφωσφονικών:* Τα διφωσφονικά που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας των κακοηθειών και στη νόσο Paget μπορεί να προκαλέσουν μέτρια υπερφωσφαταιμία (<7 mg/dl). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι: α) η ανακατανομή μεταξύ ενδοκυτταρίου και εξωκυτταρίου χώρου (κυρίως έχουν μελετηθεί τα ερυθρά αιμοσφαίρια), β) η αναστολή της αποδόμησης και ανακατασκευής του οστού και γ) η μείωση της νεφρικής αποβολής του (διεγείρουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση του PO_4^{3-})^(1,37)

β) *Μεταβολική οξέωση:* Η μεταβολική οξέωση συνοδεύεται αρκετά συχνά από υπερφωσφαταιμία. Αυτή φαίνεται εκ πρώτης όψεως να οφείλεται στην αναστολή της γλυκόλυσης που προκαλεί η οξέωση. Άρα εφόσον αναστέλλεται η γλυκόλυση δε χρησιμοποιείται PO_4^{3-} για την παραγωγή ATP, κι έτσι αυξάνεται η συγκέντρωσή του ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια⁽³⁸⁾.

Στη *γαλακτική οξέωση* τα επίπεδα του PO_4^{3-} είναι περισσότερο αυξημένα από τις άλλες οξέώσεις. Αυτό οδηγεί στην άποψη ότι η αύξηση του

γαλακτικού οδηγεί στην υπερφωσφαταιμία και όχι μόνο η πτώση του pH. Φαίνεται η ιστική υποξία, που οδηγεί στη γαλακτική οξέωση, να αυξάνει τα επίπεδα του PO_4^{3-} διαμέσου της αύξησης της διάσπασης ATP σε AMP + 2PO_4^{3-} και της απελευθέρωσης με αυτό το μηχανισμό PO_4^{3-} (39,40).

Στη *διαβητική κετοξέωση* επίσης παρατηρείται υπερφωσφαταιμία σημαντικότερη απ' ό τι αν οφειλόταν μόνο στη μεταβολή του pH. Εξαιτίας της ανεπάρκειας της ινσουλίνης, αλλά και της αντίστασης στη δράση της, μειώνεται η είσοδος γλυκόζης στα κύτταρα και έτσι δε διασπάται για το σχηματισμό ATP με τη χρήση του PO_4^{3-} , του οποίου αυξάνεται η συγκέντρωση ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν συνήθως σημαντικό ολικό έλλειμμα PO_4^{3-} και παρότι μπορεί να εμφανίζουν υπερφωσφαταιμία κατά τη διαβητική κετοξέωση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινσουλίνη μπορεί εύκολα να μετατραπεί αυτή η υπερφωσφαταιμία σε σημαντική υποφωσφαταιμία⁽⁴¹⁾.

γ) *Οξεία αναπνευστική οξέωση*: Τα επίπεδα του PO_4^{3-} του ορού αυξάνονται στην οξεία αναπνευστική οξέωση, αλλά επανέρχονται στα φυσιολογικά στη χρόνια αναπνευστική οξέωση. Αυτό οφείλεται στην αναστολή της γλυκόλυσης από την οξυαιμία, οπότε δε χρησιμοποιείται PO_4^{3-} για την παραγωγή ATP και έτσι αυξάνεται η συγκέντρωσή του ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια. Στη χρόνια αναπνευστική οξέωση επέρχεται η νεφρική αντιρρόπηση και η διόρθωση της σημαντικής οξυαιμίας, οπότε δεν παρατηρείται αναστολή της γλυκόλυσης⁽³⁸⁾.

Μειωμένη νεφρική αποβολή: α) *Νεφρική ανεπάρκεια*: Η νεφρική ανεπάρκεια είναι κατά πολύ η συχνότερη αιτία υπερφωσφαταιμίας.

α1) *Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA)*: Στην ONA παρατηρείται κατακράτηση PO_4^{3-} που οδηγεί σε σημαντική υπερφωσφαταιμία με επίπεδα PO_4^{3-} συνήθως >8 mg/dl. Τα επίπεδα της υπερφωσφαταιμίας εξαρτώνται

από την ποσότητα των ούρων, αλλά και την αιτιολογία της ONA. Σε ONA από ραβδομύωση ή από σύνδρομο λύσης όγκου τα επίπεδα του PO_4^{3-} είναι υψηλότερα. Γενικά η υπερφωσφαταιμία στην ONA είναι σημαντικά εντονότερη από αυτή της ΧΝΑ για το ίδιο επίπεδο GFR⁽⁴²⁾.

α2) *Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ)*: Η ποσότητα του PO_4^{3-} που διηθείται καθημερινά από τα νεφρικά σπειράματα είναι 4-8 gr. Αν δηλαδή ο GFR είναι 120 ml/min και ο PO_4^{3-} του ορού είναι 4 mg/dl, τότε η διηθούμενη καθημερινή ποσότητα του PO_4^{3-} είναι 7,2 gr. Από αυτό η μεγαλύτερη ποσότητα επαναρροφάται και εκκρίνεται το 5-20% μόνο⁽⁴³⁾. Όταν η νεφρική μάζα και ο GFR μειώνονται, αυξάνεται η ανά νεφρώνα αποβαλλόμενη ποσότητα PO_4^{3-} και έτσι τα επίπεδα PO_4^{3-} του ορού μεταβάλλονται ελάχιστα. Αυτό συμβαίνει μέχρι ο GFR να φτάσει στα 25 ml/min περίπου, οπότε στη συνέχεια κατακρατείται PO_4^{3-} και εμφανίζεται υπερφωσφαταιμία⁽⁴³⁾. Έτσι στη ΧΝΑ η κλασματική απέκκριση του PO_4^{3-} μπορεί να φτάσει τα 60-70%, ενώ φυσιολογικά δεν ξεπερνά το 20%, όπως προαναφέρθηκε⁽¹⁾.

Οι παράγοντες που οδηγούν στην αυξημένη αποβολή PO_4^{3-} στη ΧΝΑ και έτσι στη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων PO_4^{3-} μέχρι ο GFR να είναι 25ml/min^(1,44,45):

- Η αύξηση του FGF23 και ίσως και άλλων φωσφατονινών
- Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (αύξηση της PTH εξαιτίας υπερφωσφαταιμίας, υπασβεστιαϊμίας και μείωση επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)
- Η μεταβολική οξέωση (χρήση του PO_4^{3-} για έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας)
- Η μείωση των επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (μείωση της εντερικής απορρόφησης PO_4^{3-})
- Η διαστολή του εξωκυτταρίου όγκου υγρών

Η υπερφωσφαταιμία αποτελεί ίσως το πρώτο ερέθισμα διαμέσου του οποίου αρχίζουν οι αλληλεπιδράσεις που καταλήγουν τελικά στο φάσμα εκείνο των διαταραχών που ονομάζουμε τελευταία οστική νεφρική νόσο.

α3) Αιμοκάθαρση: Στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση η υπερφωσφαταιμία αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα, αφού συσχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η υπερφωσφαταιμία συντελεί στην ανάπτυξη εξωσκελετικών επασβεστώσεων.

Υπερθυρεοειδισμός: Η θυρεοτοξίκωση μπορεί να προκαλέσει ήπια υπερφωσφαταιμία (<6 mg/dl) διαμέσου αύξησης της οστικής απορρόφησης και της διέγερσης της επαναρρόφησης του στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια^(46,47).

Υποπαραθυρεοειδισμός: Η PTH αυξάνει το cAMP στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, μειώνει τη δραστικότητα του συμμεταφορέα $\text{Na}^+/\text{PO}_4^{3-}$ κι έτσι τελικά μειώνει την επαναρρόφηση του PO_4^{3-} . Σε έλλειψη της PTH παρατηρείται υπασβεστιαϊμία και υπερφωσφαταιμία ($\leq 8,5$ mg/dl).

Οι συχνότερες αιτίες υποπαραθυρεοειδισμού είναι η χειρουργική αφαίρεση του θυρεοειδούς ή και των παραθυρεοειδών, ο ριζικός καθαρισμός του τραχήλου σε κακοήθειες, η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ή L-ασπαραγινάση, η αιμοχρωμάτωση όπως σε ασθενείς με ομόζυγο μεσογειακή αναιμία, τα μεταστατικά καρκινώματα, η ακτινοβολία αλλά και ο ιδιοπαθής υποπαραθυρεοειδισμός⁽⁴⁸⁾.

Μετά από αρκετά χρόνια με υποπαραθυρεοειδισμό οι ασθενείς παρουσιάζουν καταρράκτη, επασβεστώσεις στα βασικά γάγγλια και μείωση της οστικής μάζας. Τα συμπτώματα και σημεία των ασθενών οφείλονται κυρίως στην υπασβεστιαϊμία και περιλαμβάνουν νευρομυϊκή ευερεθιστότητα, τετανία, μυϊκές κράμπες, δυσφαγία, παραισθησίες, ψυχιατρικές εκδηλώσεις κ.ά.

Η θεραπεία περιλαμβάνει χορήγηση αλάτων ασβεστίου που αυξάνουν το Ca^{2+} και μειώνουν την εντερική απορρόφηση του PO_4^{3-} , μειώνοντας έτσι την υπερφωσφαταιμία και χορήγηση βιταμίνης D_3 που, χωρίς να είναι γνωστός ο μηχανισμός, βοηθά στη διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η ακεταζολαμίδη αυξάνει τη νεφρική αποβολή του PO_4^{3-} στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό και σε μερικές περιπτώσεις υποπαραθυρεοειδισμού^(1,48).

Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός: Χαρακτηρίζεται από αντίσταση στη δράση της PTH στα όργανα-στόχου (σωληναριακά κύτταρα και οστεοκλάστες). Χωρίζεται σε τύπους 1a, 1b, 1c, 2 και στον ψευδο-ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό. Στους τύπους 1 και 2 η χορήγηση PTH δεν οδηγεί σε φωσφατουρία αλλά στον τύπο 2 αυξάνεται το cAMP των ούρων. Οι τύποι 1a, 1c και ο ψευδο-ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζονται από τον φαινότυπο του Albright: στρογγυλό πρόσωπο, βραχύς αυχένας, μικρό ύψος, κεντρική παχυσαρκία, κοντά μετακάρπια και μετατάρσια και υποδόριες επασβεστώσεις. Ο τύπος 1 είναι κληρονομικός ενώ ο τύπου 2 είναι επίκτητος. Ο ψευδο-ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από τον φαινότυπο του Albright αλλά χωρίς αντίσταση στην PTH, δηλαδή χωρίς εργαστηριακές και κλινικές διαταραχές⁽⁴⁸⁾.

Μεγαλακρία - αύξηση IGF-1: Η αυξητική ορμόνη αυξάνει την επαναρρόφηση του PO_4^{3-} στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια διαμέσου του IGF-1 και έτσι οδηγεί σε υπερφωσφαταιμία. Τα επίπεδα του PO_4^{3-} είναι ελαφρά αυξημένα (σπάνια $>5,5$ mg/dl) και είναι ανάλογα της αύξησης της αυξητικής ορμόνης⁽⁴⁹⁾. Τα φυσιολογικά πιο αυξημένα επίπεδα PO_4^{3-} των παιδιών και εφήβων φαίνεται να οφείλονται σ' αυτή την αύξηση της αυξητικής ορμόνης και του IGF-1.

Οιστρογόνα: Η έλλειψη οιστρογόνων οδηγεί σε υπερφωσφαταιμία. Έχει παρατηρηθεί ήπια υπερφωσφαταιμία σε γυναίκες μετά την αφαίρεση

των ωοθηκών και στην εμμηνόπαυση. Αυτό εξηγείται από τη μείωση της οστικής μάζας αλλά και από την αύξηση της επαναρρόφησης του PO_4^{3-} . Το τελευταίο φαίνεται να γίνεται διαμέσου της μεταβολής των επιπέδων της PTH και της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁽⁴¹⁾.

Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση: Η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση φαίνεται να προκαλεί ήπια υπερφωσφαταιμία και ήπια υπασβεστιαίμια διαμέσου μείωσης της ανταπόκρισης των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων στη δράση της PTH⁽⁵⁰⁾.

Ανεπάρκεια Mg^{2+} : Η ανεπάρκεια Mg^{2+} φαίνεται να οδηγεί σε υπερφωσφαταιμία και υπασβεστιαίμια, διαμέσου μείωσης της έκκρισης της PTH, αλλά και της αντίστασης στη φωσφατουρική δράση της στο νεφρικό σωληνάριο⁽⁵¹⁾.

Οικογενής ογκοειδής ασβέστωση (tumoral calcinosis): Είναι μία σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερφωσφαταιμία εξαιτίας αυξημένης σωληναριακής επαναρρόφησης, αν και συχνά παρατηρούνται και αυξημένα επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁽⁵²⁾. Η γενετική διαταραχή αρχικά θεωρούνταν ότι βρισκόταν στο γονίδιο GALNT3 που κωδικοποιεί μία γλυκοζυλτρανσφεράση⁽⁵³⁾. Τελευταία έχειδειχτεί ότι συμμετέχουν και μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τον FGF23⁽⁵⁴⁾ και τον klotho⁽⁵⁵⁾. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την ελλιπή λειτουργικότητα του FGF23 που μειώνει την επαναρρόφηση του PO_4^{3-} στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και μειώνει τη δραστηριότητα της 1 α -υδροξυλάσης στο νεφρό, με αποτέλεσμα τη μείωση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Η γλυκοζυλτρανσφεράση GALNT3 γλυκοζυλιώνει τον FGF23 και τον καθιστά ενεργό, ενώ ο FGF23 για να ενωθεί στον υποδοχέα του έχει ανάγκη την klotho⁽⁵⁶⁾.

Η νόσος που οφείλεται στο γονίδιο GALNT3 είναι ο καθρέπτης της φυλοσύνδετης και αυτοσωμικής κυρίαρχης υποφωσφαταιμικής ραχίτιδας.

Φαίνεται να υπάρχει μειωμένη λειτουργικότητα των φωσφατονινών, αν και κάποια αναπάντητα ερωτήματα δείχνουν ότι μπορεί να υπάρχει και άλλος μηχανισμός⁽⁵³⁾.

Το Ca^{2+} και η PTH συνήθως είναι μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα. Η τάση του PO_4^{3-} να δημιουργεί σύμπλοκα με το Ca^{2+} και να προκαλεί έτσι υπασβεστιαϊμία, φαίνεται να υπερκαλύπτεται από την αύξηση της παραγωγής καλσιτριόλης (που αυξάνει την εντερική απορρόφηση του Ca^{2+}) και από την αύξηση της επαναρρόφησης του Ca^{2+} που προκαλεί η υπερφωσφαταιμία στον άπυ νεφρώνα. Ο συνδυασμός της υπερφωσφαταιμίας και της νορμασβεστιαϊμίας έχει ως συνέπεια την αύξηση του γινομένου $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-}$ και την εναπόθεση τελικά σε μαλακά μόρια φωσφορικού ασβεστίου⁽⁵⁷⁾. Έτσι εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές της νόσου εξωσκελετικές επασβετώσεις σε περιαρθρικά μαλακά μόρια (ισχία, αγκώνες, καρπούς, ώμους κ.ά)⁽⁵⁸⁾.

Ως θεραπεία συστήνεται ο διαιτητικός περιορισμός του PO_4^{3-} , η μείωση της απορρόφησης του από το έντερο και τελικά η χρόνια χρήση ακεταζολαμίδης που αυξάνει την αποβολή του PO_4^{3-} στα ούρα^(59,60).

Άλλες αιτίες: *Αιμοσυμπύκνωση:* Δεν είναι γνωστό πως οδηγεί σε υπερφωσφαταιμία. Πιστεύεται ότι εκτός από την αύξηση της συγκέντρωσης του PO_4^{3-} εξαιτίας της μείωσης του πλάσματος, η μείωση του ενδαγγειακού όγκου οδηγεί σε μείωση του GFR και ακόμη σε αυξημένη επαναρρόφηση PO_4^{3-} .

Δηλητηρίαση από φθόριο: Η χορήγηση μικρών δόσεων οδηγεί σε υπασβεστιαϊμία και υπερφωσφαταιμία, ενώ μεγάλες δόσεις προκαλούν εκτός από τη μεγάλη καταστροφή ιστών και ONA⁽⁶¹⁾.

Στέρηση ύπνου: Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός, αλλά φαίνεται να οδηγεί σε τρανσαμινασαιμία και 37,5% αύξηση του PO_4^{3-} του ορού⁽⁶²⁾.

4. Κλινική εικόνα

Οι περισσότερες κλινικές εκδηλώσεις της οξείας υπερφωσφαταιμίας είναι δευτεροπαθείς και σχετίζονται με τις διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η υπερφωσφαταιμία εξαιτίας της δημιουργίας συμπλόκων με το ασβέστιο οδηγεί σε υπασβεστιαιμία. Αντίθετα οι εξωσκελετικές επασβεστώσεις και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι χαρακτηριστικά ευρήματα σε χρόνια υπερφωσφαταιμία και εμφανίζονται σε ΧΝΑ.

Υπασβεστιαιμία: Αυτή εμφανίζεται σε υπερφωσφαταιμία εξαιτίας:

α) μείωσης της παραγωγής $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (μείωση δραστηριότητας της 1α -υδροξυλάσης) που οδηγεί σε μείωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου,

β) κατακρήμνιση συμπλόκων φωσφορικού ασβεστίου στα μαλακά μόρια και

γ) αύξησης της αντίστασης των οστών στη δράση της PTH και μείωσης της κινητοποίησης του ασβεστίου από τα οστά διαμέσου και της μείωσης της καλσιτριόλης.

Η οξεία υπασβεστιαιμία εκδηλώνεται με τετανία, υπόταση και οξεία δυσλειτουργία οργάνων όπως του νεφρού (νεφρική ανεπάρκεια, νεφρασβέστωση), της καρδιάς (μείωση συσταλτικότητας, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, ανακοπή) κ.ά. Συνήθως, υπασβεστιαιμία με τετανία εμφανίζεται στην ολιγουρική φάση της μυοσφαιρινικής ΟΝΑ ή στην ΟΝΑ του συνδρόμου λύσης όγκου, που το Ca^{2+} είναι ιδιαίτερα χαμηλό. Όταν η υπασβεστιαιμία εκδηλώνεται σταδιακά, δεν εμφανίζεται τετανία, εκτός αν συνυπάρχει οξεοβασική διαταραχή που αυξάνει απότομα το pH (λ.χ. πολύωρη αιμοκάθαρση σε ασθενή με ΟΝΑ και σημαντική υπασβεστιαιμία)^(1,63).

ΟΝΑ-ΧΝΑ: Έχει αναφερθεί στην προηγούμενη ενότητα η οξεία νεφρο-

πάθεια από φωσφορικά. Πρόκειται για εναπόθεση φωσφορικού ασβεστίου στα σωληνάρια και την πρόκληση οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Η οξεία νεφροπάθεια από φωσφορικά ορισμένες φορές οδηγεί σε ΧΝΑ τελικού σταδίου.

Χρόνια υπερφωσφαταιμία: *Εξωσκελετικές επασβεστώσεις:* αποτελούν σημαντικές εκδηλώσεις της υπερφωσφαταιμίας και εμφανίζονται κυρίως σε ΧΝΑ. Παράγοντες που διευκολύνουν την εξωσκελετική εναπόθεση φωσφορικού ασβεστίου^(64,65):

- Υψηλό γινόμενο $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-} > 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$
- Ουραιμία
- Φλεγμονή
- Ιστικές νεκρώσεις ή βλάβες
- Υψηλή αλλά και η πολύ χαμηλή PTH
- Αλκαλαιμία
- Βιταμίνη D₃
- Κουμαρινικά
- Υπερλιπιδαιμία
- AGE's
- Οξειδωτικό stress

Αντίθετα οι παράγοντες που προστατεύουν από τις εξωσκελετικές επασβεστώσεις είναι:

- Φετουΐνη A
- Πυροφωσφορικά
- Οστεοπροτεγερίνη
- Πρωτεΐνη GLA της θεμέλιας ουσίας
- Βιταμίνη K
- Αύξηση του λόγου PTH/PTHrP

Calciophylaxis: Πρόκειται για ένα σύνδρομο εξωσκελετικής επασβέστωσης αγγείων. Εμφανίζεται σε ασθενείς με ΧΝΑ, με πολύ υψηλά ή πολύ χαμηλά επίπεδα PTH, που λαμβάνουν συχνά κουμαρινικά. Πρόκειται για επασβέστωση των αρτηριολίων του δέρματος και υποδορίου, που οδηγεί τελικά σε απόφραξη τους, φλεγμονή, νέκρωση και εξέλκωση. Είναι ιδιαίτερα επώδυνη και τείνει να εμφανίζεται στα άκρα και κυρίως στα κάτω και μπορεί να οδηγήσει σε ακρωτηριασμό ή και θάνατο. Θεραπευτικά, συστήνεται η ρύθμιση του γινομένου $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-}$, η διόρθωση των διαταραχών της PTH και η χορήγηση θειο-θειικού Na^{+} ⁽⁶⁶⁾.

Οστά: Η υπερφωσφαταιμία οδηγεί στην αύξηση της PTH, είτε απ'ευθείας, είτε διαμέσου της υπασβεστιαϊμίας. Αυτός ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός οδηγεί στην ανάπτυξη της υπερθυρεοειδικής οστικής νόσου που παλιά ονομαζόταν ινώδης κυστική οστεΐτιδα.

Άλλες εκδηλώσεις: *Ερυθρά αιμοσφαίρια:* Η υπερφωσφαταιμία είναι γνωστό από παλιά ότι αυξάνει τα επίπεδα του 2,3 διφωσφορογλυκερικού οξέος στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυτό όμως δε φαίνεται να επιδρά στην καμπύλη απελευθέρωσης του οξυγόνου στους ιστούς⁽⁶⁷⁾.

5. Διάγωση - Διαφορική διάγνωση⁽¹⁾

Αρχικά σε ασθενείς με υπερφωσφαταιμία πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ εξωγενούς φόρτισης και ενδογενούς ανακατανομής του. Το ιστορικό και η φυσική εξέταση συνήθως κατευθύνουν τη διάγνωση. Σημαντικές αυξήσεις του $\text{PO}_4^{3-} > 12 \text{ mg/dl}$ συνήθως εμφανίζονται σε ΟΝΑ ή ΧΝΑ τελικού σταδίου ή σε ραβδομύωση ή σύνδρομο λύσης όγκου.

Αν η υπερφωσφαταιμία οφείλεται σε λήψη υπακτικών ή ενέματος συνοδεύεται από υπασβεστιαϊμία και υπογκαιμία. Σε ραβδομύωση αρκεί ο

προσδιορισμός της CPK του ορού.

Χρόνια μέτρια αύξηση του PO_4^{3-} συνήθως οφείλεται σε ΧΝΑ ή νεφρική διαταραχή της μεταφοράς του, που η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον υποπαραθυρεοειδισμό, τη θυρεοτοξίκωση, τη μεγαλακρία και την ογκοειδή ασβέστωση.

Αν τα επίπεδα ασβεστίου είναι φυσιολογικά, τότε η υπερφωσφαταιμία πιθανά οφείλεται σε υπερθυρεοειδισμό, μεγαλακρία ή ογκοειδή ασβέστωση.

6. Θεραπεία

Στη ΧΝΑ σκοπός της θεραπείας είναι τα επίπεδα $\text{PO}_4^{3-} < 5,5 \text{ mg/dl}$ ^(1,68). Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με:

α) δίαιτα χαμηλή σε PO_4^{3-} ,

β) μείωση της εντερικής απορρόφησης PO_4^{3-} με χορήγηση δεσμευτικών του και

γ) χορήγηση ασβεστίου.

Δεσμευτικά του PO_4^{3-} χορηγούνται στις καταστάσεις όπου οι νεφροί δεν μπορούν να αποβάλλουν την περίσσεια του PO_4^{3-} όπως στη ΧΝΑ, στον υποπαραθυρεοειδισμό και την ογκοειδή ασβέστωση. Ειδικότερα θα πρέπει να προτιμάται το ανθρακικό ασβέστιο (CaCO_3) στον υποπαραθυρεοειδισμό και στην ογκοειδή ασβέστωση το $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ μαζί με $\text{Al}^{(1)}$.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ενδείκνυται η χορήγηση ακεταζολαμίδης, ως φωσφατουρικό. Η αιμοκάθαρση συστήνεται σε νεφρική ανεπάρκεια, όταν τα άλλα μέτρα δεν αποδίδουν.

Δίαιτα: Ο διαιτητικός περιορισμός του PO_4^{3-} είναι αρκετά δύσκολος επειδή βρίσκεται σ' όλες σχεδόν τις τροφές. Ο περιορισμός που προτείνε-

ται και πιστεύεται ότι δεν επηρεάζει τη θρέψη είναι 900 gr PO_4^{3-} την ημέρα. Τροφές πλούσιες σε PO_4^{3-} είναι τα γαλακτοκομικά, τα αβγά, τα ψάρια (ιδιαίτερα τα λιπαρά όπως οι σαρδέλες, το σκουμπρί κ.ά), κάθε είδος κρέατος (ιδιαίτερα τα εντόσθια), τα οστρακοειδή, ο αρακάς, τα φασόλια, οι φακές, η σόγια, τα σιτηρά και η coca-cola. Επειδή είναι σημαντική η διατήρηση της καλής θρέψης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά τις απαραίτητες θερμίδες και λευκώματα από τροφές με λευκώματα υψηλής αξίας (όπως το κρέας και τα αυγά, ιδιαίτερα το ασπράδι) και να περιορίσουν ορισμένες τροφές πολύ πλούσιες σε PO_4^{3-} , όπως τα γαλακτοκομικά, τα ψάρια, τα φυτικά που προαναφέρθηκαν και κυρίως τις τροφές με πρόσθετα PO_4^{3-} όπως η coca-cola και πολλές έτοιμες πακεταρισμένες τροφές και ροφήματα των fast food^(1,68,69).

Δεσμευτικά του PO_4^{3-} : Τα δεσμευτικά του PO_4^{3-} που κυκλοφορούν είναι πολλά και διάφορα.

Το *υδροξύλιο του αλουμινίου* $[\text{Al}(\text{OH})_3]$ είναι από τα παλαιότερα και το αποτελεσματικότερο. Η χρόνια χρήση του όμως προκαλεί οστεομαλακία, εγγύς μυοπάθεια, μικροκυτταρική αναιμία και γαστρεντερικές διαταραχές. Μία σοβαρή παρενέργεια είναι η εγκεφαλοπάθεια που προκαλείται συνήθως όταν το αλουμίνιο (Al) λαμβάνεται μαζί με φάρμακα που περιέχουν κιτρικά, που αυξάνουν πολύ την απορρόφηση του Al από το έντερο. Η χρόνια χρήση του Al δεν προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες⁽⁷⁰⁾ για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αν και υπάρχουν κάποιοι που διαφωνούν με την πρακτική αυτή⁽⁷¹⁾.

Τα *άλατα ασβεστίου* που χρησιμοποιούνται ως δεσμευτικά είναι το οξικό ασβέστιο, το ανθρακικό ασβέστιο και το κιτρικό ασβέστιο. Το οξικό ασβέστιο είναι το πιο αποτελεσματικό στη δέσμευση του PO_4^{3-} , αφού δρα και σε όξινο και σε αλκαλικό pH και έχει τη μικρότερη απορρόφηση ασβεστίου⁽⁷²⁾.

Το ανθρακικό ασβέστιο δρα μόνο σε όξινο pH και γι' αυτό είναι λιγότερο αποτελεσματικό και χάνει τη δράση του σε αχλωρυδρία ή όταν χορηγούνται φάρμακα που μειώνουν το pH του στομάχου, όπως οι H₂-αναστολείς της ισταμίνης και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων⁽⁷²⁾. Γενικά τα άλατα ασβεστίου πρέπει να χορηγούνται με το φαγητό επειδή στην αντίθετη περίπτωση αυξάνεται η απορρόφηση του ασβεστίου. Τα προβλήματα που δημιουργούν τα άλατα του ασβεστίου είναι η υπερασβεστιαμία, η πτώση της PTH και οι γαστρεντερικές διαταραχές που είναι γενικά λιγότερες από τα υπόλοιπα δεσμευτικά και πιο συχνές για το οξικό ασβέστιο.

Γενικά υπάρχει μία τάση που διευκολύνθηκε από τις κατευθυντήριες οδηγίες⁽⁷⁰⁾ να μη χρησιμοποιούνται τα άλατα ασβεστίου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια παρά μόνο στην αρχή και μέχρι να επιτευχθεί ισοζύγιο ασβεστίου. Αυτό βέβαια δεν έχει αποδειχτεί από καλής ποιότητας τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες. Στις περιπτώσεις υποπαραθυρεοειδισμού το ανθρακικό ασβέστιο αποτελεί την καλύτερη επιλογή εξαιτίας της παράλληλης διόρθωση της υπασβεστιαμίας.

Οι ρητίνες που χρησιμοποιούνται ως δεσμευτικά είναι η υδροχλωρική και η ανθρακική σεβελαμέρη. Υπάρχουν και άλλες ρητίνες, που ίσως έχουν καλύτερο προφίλ από τη σεβελαμέρη, όμως δε χρησιμοποιούνται ως δεσμευτικά του PO₄³⁻ (όπως η φαινυλπολυαμίνη, η πολυαμίνη και η κολεσιπόλη)⁽⁷³⁾. Η σεβελαμέρη είναι ένα δυσαπορρόφητο κατιονικό πολυμερές που δεσμεύει το PO₄³⁻ και απελευθερώνει, είτε υδροχλωρικό οξύ, είτε διανθρακικά. Στα θετικά περιλαμβάνεται η αποφυγή της υπερασβεστιαμίας, η μείωση της LDL-χοληστερόλης, που επίσης δεσμεύει και η βελτίωση της νεφρικής οστικής νόσου^(74,75). Στα αρνητικά περιλαμβάνεται η τιμή, η κακή συμμόρφωση (εξαιτίας ανάγκης λήψης μεγάλου αριθμού χαπιών) και οι έντονες γαστρεντερικές διαταραχές που πολλές φορές αναγκάζουν τους

ασθενείς σε διακοπή της θεραπείας⁽⁷⁶⁾.

Το *ανθρακικό λανθάνιο* είναι μία σπάνια γαία που δεσμεύει το PO_4^{3-} . Έχει καλή δεσμευτική ικανότητα, φαίνεται να βελτιώνει την οστική νόσο των ασθενών, αλλά χαρακτηρίζεται από χαμηλή συμμόρφωση εξαιτίας των έντονων γαστρεντερικών διαταραχών που προκαλεί⁽⁷⁷⁾. Εξαιτίας της μικρής απορρόφησής του από το γαστρεντερικό υπάρχουν ακόμη κάποια ερωτηματικά για τη μακροχρόνια ασφάλειά του⁽⁷⁸⁾.

Άλλα δεσμευτικά που χρησιμοποιούνται είναι τα *άλατα του Mg^{2+}* και τα *άλατα του σιδήρου*. Αν και παλαιότερα υπήρχε ένας φόβος για τη χρήση του Mg^{2+} σε ασθενείς με ΧΝΑ και την υπερμαγνησισαίμια που μπορεί να προκαλέσουν, τελευταία υπάρχουν ενδείξεις για θετικές δράσεις του Mg^{2+} στους ασθενείς αυτούς, όπως στις αγγειακές επασβεστώσεις⁽⁷⁹⁾.

Μία ακόμη κατηγορία φαρμάκων που δεν δεσμεύουν το PO_4^{3-} αλλά μειώνουν τη δραστηριότητα του συμμεταφορέα $\text{Na}^+/\text{PO}_4^{3-}$ στους νεφρούς και το έντερο είναι και τα παράγωγα του νικοτινικού οξέος *νιασίνη*, *νικοτιναμίδη* και *νιασιναμίδη*. Τελευταία γίνονται μελέτες για τη χρήση τους σε ασθενείς με ΧΝΑ⁽⁸⁰⁾ και όχι μόνο⁽⁸¹⁾.

Ασβέστιο: Σε ασθενείς με ΧΝΑ μπορεί να παρατηρηθούν συχνά, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου σε συνδυασμό με υπερφωσφαταιμία. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην υπερφωσφαταιμία, αλλά και στη μειωμένη απορρόφηση του ασβεστίου από το γαστρεντερικό εξαιτίας μείωσης της ενεργού βιταμίνης D_3 και στη φτωχή σε ασβέστιο δίαιτα που ακολουθούν κάποιοι ασθενείς. Σ' αυτούς επιβάλεται η αναπλήρωση του ασβεστίου με χορήγηση αλάτων, κυρίως ανθρακικού ασβεστίου. Όταν η υπερφωσφαταιμία είναι σημαντική ($\text{PO}_4^{3-} > 8 \text{ mg/dl}$), τότε θα πρέπει να αποφεύγονται τα άλατα ασβεστίου επειδή αυξάνεται ο κίνδυνος εξωσκελετικών επασβεστώσεων. Είναι προτιμότερο να ελεγχθεί η υπερφωσφαταιμία με άλλο δεσμευτικό και στη συνέχεια

να καλυφθεί το αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου⁽¹⁾.

Αλλοπουρινόλη και ρασβουρικάση: Σε ασθενείς με σύνδρομο λύσης όγκου η χορήγηση αυτών των φαρμάκων εμποδίζει την υπέρμετρη αύξηση του ουρικού οξέος και εμποδίζει έτσι την εμφάνιση ΟΝΑ από οξεία ουρική νεφροπάθεια. Έτσι διασφαλίζεται η αποβολή του PO_4^{3-} από τους νεφρούς.

Ακεταζολαμίδη: Αυξάνει την αποβολή του PO_4^{3-} από τους νεφρούς διαμέσου αναστολής της επαναρρόφησής του στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Σε ΧΝΑ παρουσιάζει μειωμένη δραστηριότητα και αυξημένο κίνδυνο παρενεργειών και γι' αυτό δεν χρησιμοποιείται. Χορηγείται σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό, ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό και ασθενείς με οικογενή ογκοειδή ασβέστωση.

Παραθορμόνη: Η χορήγηση ΡΤΗ στους ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό είναι λογική και αυξάνει την απέκκριση του PO_4^{3-} στα ούρα. Συχνά όμως η μακροχρόνια χορήγηση οδηγεί στη δημιουργία αντισωμάτων ενάντια στη ΡΤΗ, που την αδραντοποιούν. Η ΡΤΗ είναι απαραίτητη για τη διαφορική διάγνωση του υποπαραθυρεοειδισμού από τον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό και μεταξύ των τύπων του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού.

Εξωνεφρική κάθαρση: Η αιμοκάθαρση από μόνη της, σπάνια επιφέρει ένα ικανοποιητικό έλεγχο της υπερφωσφαταιμίας των ασθενών με ΤΣΧΝΑ. Η κλασική αιμοκάθαρση αποβάλλει περίπου 2,3 gr PO_4^{3-} ανά εβδομάδα, η μετά φίλτρο αιμοδιαδιήθηση 3,5 gr PO_4^{3-} ανά εβδομάδα και η περιτοναϊκή κάθαρση 2,8 gr PO_4^{3-} ανά εβδομάδα⁽⁸²⁾. Κατά την αιμοκάθαρση μόνο την 1^η ώρα αφαιρείται μία ικανοποιητική ποσότητα PO_4^{3-} , ενώ στη συνέχεια, εξαιτίας της αργής μεταφοράς του διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, επιβραδύνεται πολύ η απομάκρυνσή του. Έτσι η μοναδική αποτελεσματική μέθοδος είναι η πολύωρη νυχτερινή αιμοκάθαρση που επιτυγχάνει αποβο-

λή περίπου 8 gr PO_4^{3-} ανά εβδομάδα⁽⁶²⁾.

Οξεία υπερφωσφαταιμία: Η οξεία υπερφωσφαταιμία που συνοδεύεται από υπασβεστιαϊμία μπορεί να είναι επικίνδυνη ακόμη και για τη ζωή του ασθενούς. Αν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική τα επίπεδα του PO_4^{3-} αποκαθίστανται σε 6-12 ώρες. Η έντονη ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό αυξάνει την αποβολή του PO_4^{3-} στα ούρα και βοηθά στη διατήρηση ενός ικανοποιητικού GFR, αλλά φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα του ασβεστίου από αραίωση (κίνδυνος τετανίας). Η ακεταζολαμίδη σε δόση 15 mg/kgBΣ ανά 3-4 ώρες μπορεί να αυξήσει τη νεφρική αποβολή του PO_4^{3-} . Η χορήγηση ασβεστίου ενδοφλεβίως έχει τον κίνδυνο των εξωσκελετικών επασβεστώσεων. Όταν συνυπάρχει ΧΝΑ, η μόνη αποτελεσματική θεραπεία είναι η αιμοκάθαρση. Ο κίνδυνος υφίσταται όταν υπάρχει έντονη οξυαιμία, η απότομη διόρθωσή της με την αιμοκάθαρση να μειώσει τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου και να προκαλέσει τετανία.

7. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Υπερφωσφαταιμία. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ. Θεσ/νίκη, University Studio Press; 2006: σελ. 368-382.
2. Lerner AJ. Pseudohyperphosphatemia. Clin Biochem 1995; 28(4): 391-393.
3. Leehey DJ, Daugirdas JT, Ing TS, Reid RW. Spurious hyperphosphatemia due to hyperlipidemia. Arch Intern Med 1985; 145(4): 743-744.
4. Randall AG, Garcia-Webb P, Beilby JP. Interference by haemolysis, icterus and lipaemia in assays on the Beckman Synchron CX5 and methods for correction. Ann Clin Biochem 1990; 27(Pt 4): 345-352.

5. Adler SG, Laidlaw SA, Lubran MM, Kopple JD. Hyperglobulinemia may spuriously elevate measured serum inorganic phosphate levels. *Am J Kidney Dis* 1988; 11(3): 260-263.

6. Lane JW, Rehak NN, Hortin GL, Zaoutis T, Krause PR, Walsh TJ. Pseudohyperphosphatemia associated with high-dose liposomal amphotericin B therapy. *Clin Chim Acta* 2008; 387(1-2): 145-149.

7. Schiller B, Virk B, Blair M, Wong A, Moran J. Spurious hyperphosphatemia in patients on hemodialysis with catheters. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 617-620.

8. Ball CL, Tobler K, Ross BC, Connors MR, Lyon ME. Spurious hyperphosphatemia due to sample contamination with heparinized saline from an indwelling catheter. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(1): 107-108.

9. Knochel JP, Agarwal R: Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. In *The Kidney*, edn 5. Edited by Brenner BM. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

10. Murer H, Lötscher M, Kaissling B, Levi M, Kempson SA, Biber J. Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney Int* 1996; 49(6): 1769-1773.

11. Fine A, Patterson J. Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: two cases and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(1): 103-105.

12. Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, Grosman B, Gafter U, Chagnac A. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003; 163(7): 803-808.

13. Curran MP, Plosker GL. Oral sodium phosphate solution: a review

of its use as a colorectal cleanser. *Drugs* 2004; 64(15): 1697-1714.

14. Gutiérrez E, González E, Hernández E, et al. Acute hyperphosphatemia secondary to phosphate administration for bowel preparation. *Nefrologia* 2004; 24(3): 283-287.

15. Aydogan T, Kanbay M, Uz B, et al. Fatal hyperphosphatemia secondary to a phosphosoda bowel preparation in a geriatric patient with normal renal function. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(2): 177.

16. Ullah N, Yeh R, Ehrinpreis M. Fatal hyperphosphatemia from a phosphosoda bowel preparation. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34(4): 457-458.

17. Biebl A, Grillenberger A, Schmitt K. Enema-induced severe hyperphosphatemia in children. *Eur J Pediatr* 2009; 168(1): 111-112.

18. Condon JR, Cross JA, Yones A. Prevention of hypercalcaemic nephropathy and tissue calcification by glucagon during phosphate infusion. *Med Hypotheses* 1999; 53(1): 45-47.

19. Biarent D, Brumagne C, Steppe M, Bouton JM. Acute phosphate intoxication in seven infants under parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16(6): 558-560.

20. Al Barqouni LN, Skaik SI, Shaban NR, Barqouni N. White phosphorus burn. *Lancet* 2010; 376(9734): 68.

21. Agus ZS. Causes and treatment of hyperphosphatemia. *UpToDate* 19.1; 2011.

22. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve* 2002; 25(3): 332-347.

23. Grossman RA, Hamilton RW, Morse BM, Penn AS, Goldberg M. Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. *N Engl J Med* 1974; 291(16): 807-811.

24. Llach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR. The pathophysiology of al-

tered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *N Engl J Med* 1981; 305(3): 117-123.

25. Kumar D, McAlister FA. Rhabdomyolysis complicating unrecognized hypophosphatemia in an alcoholic patient. *Can J Gastroenterol* 1999; 13(2): 165-167.

26. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767-2778.

27. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993; 13(3): 273-280.

28. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993; 94(2): 133-139.

29. Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60(3): 218-229.

30. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127(1): 3-11.

31. Larson RA, Pui CH. Tumor lysis syndrome. *UpToDate* 19.1; 2011.

32. Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med* 2003; 349(10): 1006-1007.

33. Heher EC, Thier SO, Rennke H, Humphreys BD. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1494-1503.

34. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11): 3389-3396.

35. Boles JM, Dutel JL, Briere J, Mialon P, Robasckiewicz M, Garre M, Briere J. Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1984; 53(11): 2425-2429.
36. Gonlusen G, Akgun H, Ertan A, Olivero J, Truong LD. Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing: clinical patterns and renal biopsy findings. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(1): 101-106.
37. Challa A, Noorwali AA, Bevington A, Russell RG. Cellular phosphate metabolism in patients receiving bisphosphonate therapy. *Bone* 1986; 7(4): 255-259.
38. Oster JR, Alpert HC, Vaamonde CA. Effect of acid-base status on plasma phosphorus response to lactate. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 62(8): 939-942.
39. O'Connor LR, Klein KL, Bethune JE. Hyperphosphatemia in lactic acidosis. *N Engl J Med* 1977; 297(13): 707-709.
40. Sternbach GL, Varon J. Severe hyperphosphatemia associated with hemorrhagic shock. *Am J Emerg Med* 1992; 10(4): 331-332.
41. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1985; 79(5): 571-576.
42. Prough DS. Physiologic acid-base and electrolyte changes in acute and chronic renal failure patients. *Anesthesiol Clin North America* 2000; 18(4): 809-833.
43. Murer H. Cellular mechanisms in proximal tubular Pi reabsorption: some answers and more questions. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2(12): 1649.
44. Murer H, Lötscher M, Kaissling B, Levi M, Kempson SA, Biber J. Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: molecular aspects

in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney Int* 1996; 49(6): 1769-1773.

45. Juppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int* 2011; 79(Suppl 121): S24-S27.

46. Iqbal AA, Burgess EH, Gallina DL, Nanes MS, Cook CB. Hypercalcemia in hyperthyroidism: patterns of serum calcium, parathyroid hormone, and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels during management of thyrotoxicosis. *Endocr Pract* 2003; 9(6): 517-521.

47. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58(3): 529-534.

48. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(4): 664-673.

49. Quigley R, Baum M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on rabbit proximal convoluted tubule transport. *J Clin Invest* 1991; 88(2): 368-374.

50. Krapf R, Jaeger P, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int* 1992; 42(3): 727-734.

51. Mihara M, Kamikubo K, Hiramatsu K, Itaya S, Ogawa T, Sakata S. Renal refractoriness to phosphaturic action of parathyroid hormone in a patient with hypomagnesemia. *Intern Med* 1995; 34(7): 666-669.

52. Mitnick PD, Goldfarb S, Slatopolsky E, et al. Calcium and phosphate metabolism in tumoral calcinosis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 482-487.

53. Topaz O, Shurman DL, Bergman R, et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tu-

moral calcinosis. *Nat Genet* 2004; 36: 579-581.

54. Araya K, Fukumoto S, Backenroth R, et al. A novel mutation in fibroblast growth factor 23 gene as a cause of tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5523-5527.

55. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007; 117(9): 2684-2691.

56. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006; 281(10): 6120-6123.

57. Slavin RE, Wen J, Kumar D, Evans EB. Familial tumoral calcinosis. A clinical, histopathologic, and ultrastructural study with an analysis of its calcifying process and pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(8): 788-802.

58. Olsen KM, Chew FS. Tumoral calcinosis: pearls, polemics, and alternative possibilities. *Radiographics* 2006; 26(3): 871-885.

59. Prié D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2399-2409.

60. Yamaguchi T, Sugimoto T, Imai Y, Fukase M, Fujita T, Chihara K. Successful treatment of hyperphosphatemic tumoral calcinosis with long-term acetazolamide. *Bone* 1995; 16(4 Suppl): S247-S250.

61. Adachi K, Dote T, Dote E, Mitsui G, Kono K. Strong acute toxicity, severe hepatic damage, renal injury and abnormal serum electrolytes after intravenous administration of cadmium fluoride in rats. *J Occup Health* 2007; 49(3): 235-241.

62. Ilan Y, Martinowitz G, Abramsky O, Glazer G, Lavie P. Prolonged sleep-deprivation induced disturbed liver functions serum lipid levels, and hyperphosphatemia. *Eur J Clin Invest* 1992; 22(11): 740-743.

63. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol*

Metab Clin North Am 1993; 22(2): 363-375.

64. Checheriță IA, David C, Stoica L, Popescu P, Ciocâlțeu A, Lascăr I. New mediators of vascular damage in dialysed patients. Rom J Morphol Embryol 2011; 52(2): 533-536.

65. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2008; 19(2): 213-216.

66. Goel SK, Bellovich K, McCullough PA. Treatment of severe metastatic calcification and calciphylaxis in dialysis patients. Int J Nephrol 2011; 2011: 701603.

67. Farber MO, Manfredi F, Atkinson KF, Passo TC. Oxygen transport during acute alkalosis and hyperphosphatemia in dogs. Anesthesiology 1974; 40(6): 525-530.

68. Ketteler M. Phosphate Metabolism in CKD Stages 3-5: Dietary and Pharmacological Control. Int J Nephrol 2011; 2011: 970245.

69. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009; 301(6): 629-635.

70. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42: S1-S201.

71. Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, et al. Do aluminium-based phosphate binders continue to have a role in contemporary nephrology practice? BMC Nephrol 2011; 12: 20.

72. Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, et al. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical, in vitro, and in vivo study. J Clin Invest 1989; 83(1): 66-73.

73. Wrong O, Harland C. Sevelamer and other anion-exchange resins in the prevention and treatment of hyperphosphataemia in chronic renal failure. Nephron Physiol 2007; 107(1): p.p. 17-33.

74. Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-441.
75. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 405-412.
76. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952-965.
77. Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol* 2008; 70: 284-295.
78. Lacour B, Lucas A, Auchère D, et al. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 2005; 67:1062-1069.
79. Kanbay M, Goldsmith D, Uyar ME, Turgut F, Covic A. Magnesium in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Blood Purif* 2010; 29(3): 280-292.
80. Young DO, Cheng SC, Delmez JA, Coyne DW. The effect of oral niacinamide on plasma phosphorus levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2009; 29(5): 562-567.
81. Maccubbin D, Tipping D, Kuznetsova O, Hanlon WA, Bostom AG. Hypophosphatemic effect of niacin in patients without renal failure: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(4): 582-589.
82. Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010; 29(2): 137-44.

Ερωτήσεις

1. Η συχνότερη αιτία υπερφωσφαταιμίας είναι:

- α) Η ραβδομυόλυση;
- β) Η νεφρική ανεπάρκεια;
- γ) Ο υπερθυρεοειδισμός;
- δ) Ο υπερπαραθυρεοειδισμός;

2. Ένας ασθενής με υπερφωσφαταιμία, ποια άλλη ηλεκτρολυτική διαταραχή συνήθως έχει:

- α) Υπερμαγνησισαιμία;
- β) Υπερνατριαιμία;
- γ) Υπασβεστιαίμια;
- δ) Υποκαλιαιμία;

3. Η ένωση του PO_4^{3-} με το Ca^{2+} , σε έναν ασθενή με υπερφωσφαταιμία μπορεί να οδηγήσει σε:

- α) Απελευθέρωση Ca^{2+} από τους νεφρούς;
- β) Μείωση της εντερικής απορρόφησης Ca^{2+} ;
- γ) Αύξηση της παραγωγής PTH;
- δ) Εκτεταμένες εξωσκελετικές επασβεστώσεις;

4. Σε έναν ασθενή με ΧΝΑ και υπερφωσφαταιμία, ποιο φάρμακο δε θα χορηγήσετε:

- α) Βιταμίνη D_3 ;
- β) Ανθρακικό ασβέστιο;
- γ) Υδροξύλιο του αλουμινίου;
- δ) Σεβελαμέρη;

5. Ποιό από τα παρακάτω δεν ισχύει για την οξεία νεφροπάθεια από φωσφορικά:

α) Προκαλεί ΟΝΑ;

β) Προκαλεί ΧΝΑ;

γ) Είναι μορφή οξείας σωληναριακής νέκρωσης;

δ) Έχει σχέση με τις αγγειακές επασβεστώσεις;

Απαντήσεις

1. β

2. γ

3. δ

4. α

5. δ

Φάρμακα και υπασβεστιαμία ή υποφωσφαταιμία

Γεώργιος Λιάμης

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κύρια σημεία

- Στην κλινική πράξη η φαρμακευτική αγωγή συχνά εμπλέκεται στην αιτιολογία των ηλεκτρολυτικών διαταραχών

- Η υπασβεστιαμία που οφείλεται σε φάρμακα συνήθως είναι ήπια και ασυμπτωματική

- Τα ακτινοσκιαστικά που έχουν βάση το γαδολίνιο (*gadodiamide and gadoversetamide*) μπορεί να παρεμβαίνουν στις χρωματομετρικές μεθόδους προσδιορισμού του ασβεστίου και συνεπώς προκαλούν ψευδοϋπασβεστιαμία

- Η υπασβεστιαμία που αποδίδεται σε υπομαγνησισαμία δε μπορεί να διορθωθεί με τη χορήγηση ασβεστίου αν ταυτόχρονα δε χορηγηθεί μαγνήσιο

- Τα πιο συχνά αίτια φαρμακογενούς υπομαγνησισαμίας είναι η χορήγηση σιπλατίνης, αμινογλυκοσιδών και αμφοτερικίνης

- Η κατάχρηση αλκοόλ συνοδεύεται από υπασβεστιαμία (καταστέλλει την έκκριση της PTH)

- Τα διφωσφονικά μειώνουν την εκροή ασβεστίου από τα οστά μειώνοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα και προκαλούν συχνά ήπια υπασβεστιαμία, ενώ η συμπτωματική υπασβεστιαμία είναι σπάνια

- Τα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν αυξημένη νεφρική αποβολή ασβεστίου και κατά συνέπεια υπασβεστιαμία

- Τα οιστρογόνα προκαλούν υπασβεστιαμία αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα

- Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και οι ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων

μειώνοντας τη γαστρική έκκριση μπορεί να οδηγήσουν σε υπασβεστιαϊμία

- Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την εντερική απορρόφηση ασβεστίου, αυξάνουν τη νεφρική αποβολή ασβεστίου και μειώνουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα

- Η υποφωσφαταιμία αποτελεί μία ηλεκτρολυτική διαταραχή που συχνά εμφανίζεται σε νοσηλεύμενους ασθενείς ιδιαίτερα σε μονάδες εντατικής θεραπείας, αλλά και σε αλκοολικούς, σοβαρά τραυματισμένους ή σηπτικούς ασθενείς

- Η υποφωσφαταιμία που οφείλεται σε φάρμακα, αν και συνήθως είναι ασυμπτωματική, μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα

- Η μαννιτόλη σε μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσει ψευδοϋποφωσφαταιμία παρεμβαίνοντας στις χρωματομετρικές μεθόδους προσδιορισμού του P

- Η μακροχρόνια χορήγηση δεσμευτικών του φωσφόρου (αντιόξινων) θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υποφωσφαταιμίας, ακόμη και σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο

- Η ακεταζολαμίδη είναι το πιο ισχυρό φωσφατουρικό διουρητικό, επειδή η επαναρρόφηση του P λαμβάνει χώρα κυρίως στο εγγύς σωληνάριο

- Ήπια, παροδική και συνήθως ασυμπτωματική υποφωσφαταιμία συχνά συνοδεύει τη θεραπεία με διφωσφονικά

- Υποφωσφαταιμία διαμέσου αυξημένης νεφρικής αποβολής P μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου

- Η δηλητηρίαση με ακεταμινοφαίνη έχει περιγραφεί επανειλημμένα ως αίτιο υποφωσφαταιμίας

- Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου έχει ενοχοποιηθεί ως αίτιο υποφωσφαταιμίας, διαμέσου αυξημένης νεφρικής αποβολής P

1. Υπασβεστιαϊμία

Η υπασβεστιαϊμία είναι σχετικά συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή και παρατηρείται σε ευρύ φάσμα ασθενών από ασυμπτωματικούς έως βαριά πά-

σχοντες. Ωστόσο, η συχνότητά της είναι σημαντικά υψηλότερη σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Υπασβεστιαιμία ορίζεται ως η συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου του ορού <math>< 8,5 \text{ mg/dl}</math> ($2,12 \text{ mmol/l}$). Το ασβέστιο είναι το τρίτο σε αφθονία ιόν του οργανισμού και διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο σε μία σειρά λειτουργιών, όπως στη σταθερότητα της κυτταρικής μεμβράνης, στη μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων, στη δομή των οστών, στην πήκτικότητα του αίματος και εν γένει στη κυτταρική λειτουργία. Η μείωση του ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο προκαλεί την αύξηση έκκρισης της παραθορμόνης (PTH), διεργασία που επιτελείται διαμέσου της ενεργοποίησης του υποδοχέα που ανιχνεύει τις μεταβολές της συγκέντρωσης του ασβεστίου (calcium sensor receptor-CaSR) στα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων. Η PTH αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου, αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου από τα οστά και διεγείρει το σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη της βιταμίνης D₃ [1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃)] στους νεφρούς. Η βιταμίνη D₃ αυξάνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου, ρυθμίζει την απελευθέρωση PTH καθώς και την εξαρτώμενη από την PTH οστική απορρόφηση. Συμπερασματικά, αυτοί οι μηχανισμοί διατηρούν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού εντός φυσιολογικών ορίων. Έτσι, υπασβεστιαιμία μπορεί να συμβεί όταν η εκροή ασβεστίου από τον εξωκυττάριο χώρο είναι μεγαλύτερης ποσότητας απ' αυτή που μπορεί να αναπληρωθεί από το έντερο και τα οστά εξαιτίας οποιασδήποτε διαταραχής στους προαναφερθέντες ομοιοστατικούς μηχανισμούς.

Στην κλινική πράξη η φαρμακευτική αγωγή συχνά εμπλέκεται στην αιτιολογία των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Συνεπώς, η προσεκτική λήψη του ιστορικού σχετικά με τα λαμβανόμενα φάρμακα είναι εξαιρετικής σημασίας στη διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών μ' αυτές τις διαταραχές. Ωστόσο, η υπασβεστιαιμία συχνά μπορεί να καλύπτεται από άλλες ανεπιθύμη-

τες ενέργειες των φαρμάκων ή από τις εκδηλώσεις των υποκείμενων νοσολογικών οντοτήτων και έτσι η συμμετοχή των φαρμάκων στην παθογένεση της υπασβεστιαϊμίας μπορεί να παραβλεφθεί. Η υπασβεστιαϊμία που οφείλεται σε φάρμακα συνήθως είναι ήπια και ασυμπτωματική. Ωστόσο, μπορεί να είναι κλινικά σοβαρή και να σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Τα πιο συχνά αίτια και οι υπεύθυνοι υποκείμενοι μηχανισμοί της υπασβεστιαϊμίας που συσχετίζεται με φάρμακα συνοψίζονται στον πίνακα 1.

1. Ψευδοϋπασβεστιαϊμία

- Ακτινοσκιαστικά που έχουν βάση το γαδολίνιο (gadodiamide και gadoversetamide)

2. Χαμηλά επίπεδα παραθορμόνης (υποπαραθυρεοειδισμός)

- Διήθηση των παραθυρεοειδών αδένων (υπερφόρτωση με σίδηρο): Μακροχρόνιες μεταγγίσεις, άσκοπη σιδηροθεραπεία
 - Ακτινοβολία τραχήλου
 - Φάρμακα που προκαλούν υπομαγνησισαϊμία: Cisplatin, διουρητικά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη
 - Φάρμακα που προκαλούν υπερμαγνησισαϊμία: Αντιόξινα και υπακτικά που περιέχουν μαγνήσιο, θειικό μαγνήσιο ως τοκολυτική θεραπεία
 - Cinacalcet
 - Αλκοόλ

3. Υψηλά επίπεδα παραθορμόνης (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός)

- Χηλικοί παράγοντες: Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), citrate, foscarnet
- Φάρμακα που προκαλούν ανεπάρκεια της βιταμίνης D₃ ή αντίσταση στη δράση της: Φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, ισονιαζίδη, θεοφυλλίνη, ριφαμπικίνη
 - Αναστολείς της οστεοκλαστικής δραστηριότητας: Διφωσφονικά, οιστρογόνα
 - Διουρητικά της αγκύλης
 - Φάρμακα που προκαλούν υπερμαγνησισαϊμία
 - Φάρμακα που προκαλούν υπερφωσφαταιμία: Υπακτικά που περιέχουν φω-

σφόρο, χημειοθεραπευτικά

- Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) και αναστολείς των H₂ υποδοχέων
- Γλυκοκορτικοειδή
- Διάφορα: Διφωσφονικά, δοβουταμίνη, προπυλθουρακίλη, αναστολείς διαύ-

λων ασβεστίου

Πίνακας 1: Αίτια και υποκείμενοι μηχανισμοί υπασβεστιαϊμίας που οφείλεται σε φάρμακα

1.1. Ψευδοϋπασβεστιαϊμία

Τα ακτινοσκιαστικά που έχουν βάση το γαδολίνιο (gadodiamide and gadoversetamide) μπορεί να παρεμβαίνουν στις χρωματομετρικές μεθόδους προσδιορισμού του ασβεστίου και συνεπώς προκαλούν ψευδοϋπασβεστιαϊμία. Τιμές ασβεστίου μέχρι 6 mg/dl (1,5 mmol/l) έχουν παρατηρηθεί αν η μέτρηση του ασβεστίου γίνει αμέσως μετά τη μαγνητική τομογραφία (MRI). Η υπασβεστιαϊμία είναι ταχέως αναστρέψιμη αφού το γαδολίνιο αποβάλλεται διαμέσου των ούρων (προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία που μπορεί να κατακρατήσουν παρατεταμένα το γαδολίνιο). Θα πρέπει να τονιστεί ότι αυτή η μορφή υπασβεστιαϊμίας είναι ασυμπτωματική και δε χρειάζεται θεραπευτική αντιμετώπιση, ενώ δεν έχει παρατηρηθεί με άλλα σκιαγραφικά που έχουν επίσης βάση το γαδολίνιο (dimeglumine gadopentetate, gadoteridol, ή gadoterate meglumine).

1.2. Υπασβεστιαϊμία με χαμηλή PTH

Διήθηση ή καταστροφή των παραθυρεοειδών αδένων ως συνέπεια της υπερφόρτωσης με σίδηρο (μακροχρόνιες μεταγγίσεις αίματος, άσκοπη σιδηροθεραπεία) ή ακτινοβολία του τραχήλου μπορεί να προκαλέσει υπα-

σβεστιαμία με χαμηλή PTH.

Η υπαμαγνησισμια καθώς και η οξεία σοβαρή υπερμαγνησισμια μπορεί να οδηγήσουν σε λειτουργικό υποπαραθυρεοειδισμό. Η ένδεια μαγνησίου προκαλεί υπασβεστιαμία κυρίως διαμέσου διαταραχής στην απελευθέρωση της PTH και της αντίστασης του σκελετού στη δράση της. Αξίζει να τονιστεί ότι η υπασβεστιαμία που αποδίδεται σε υπομαγνησισμια δε μπορεί να διορθωθεί με τη χορήγηση ασβεστίου αν ταυτόχρονα δε χορηγηθεί μαγνήσιο. Τα πιο συχνά αίτια φαρμακογενούς υπομαγνησισμιας είναι η χορήγηση σισπλατίνης, αμινογλυκοσιδών και αμφοτερικίνης.

Η υπερμαγνησισμια καταστέλλοντας την έκκριση της PTH και αμβλύνοντας την περιφερική της δράση μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαμία. Επιπρόσθετα, το μαγνήσιο ανταγωνίζεται το ασβέστιο σχετικά με την επαναρρόφησή του στην αγκύλη του Henle, με αποτέλεσμα οι νεφρικές απώλειες ασβεστίου να συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπασβεστιαμιας. Η υπερμαγνησισμια οφείλεται σχεδόν αποκλειστικά στη μακροχρόνια χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν μαγνήσιο (αντιόξινα, υπακτικά) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συμπτωματική υπασβεστιαμία, ωστόσο, είναι σπάνια σ' αυτές τις περιπτώσεις, εξαιτίας της ανταγωνιστικής νευρομυικής δράσης της υπερμαγνησισμιας. Επιπρόσθετα, η μεταβολική οξέωση της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) παίζει προστατευτικό ρόλο αυξάνοντας το ιονισμένο ασβέστιο. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι υπασβεστιαμία (συνήθως ασυμπτωματική) είναι σχετικά συχνή σε χορήγηση μαγνησίου ως τοκολυτική θεραπεία.

Η κατάχρηση αλκοόλ συνοδεύεται από υπασβεστιαμία. Πράγματι, σε μία σειρά 127 αλκοολικών ασθενών που εισήχθησαν στην κλινική μας η επίπτωση της αληθούς υπασβεστιαμιας ήταν 14,2%. Είναι γνωστό ότι η οξεία κατανάλωση μεγάλης ποσότητας αλκοόλ καταστέλλει την έκκριση της

PTH και μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας. Επιπρόσθετα, η αναπνευστική αλκάλωση (προκαλώντας αντίσταση στη δράση της PTH στους νεφρούς) καθώς και η υπομαγνησισαϊμία που συχνά παρατηρούνται σε αλκοολικούς ασθενείς συμβάλλουν στην εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας.

Τέλος, το cinacalcet (που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια για τον έλεγχο του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού) έχει συσχετιστεί με την πρόκληση υπασβεστιαϊμίας διαμέσου οξείας αναστολής της απελευθέρωσης της PTH. Πράγματι, παροδική και συνήθως ασυμπτωματική υπασβεστιαϊμία έχει περιγραφεί σε ποσοστό περίπου 5% των ασθενών που λαμβάνουν cinacalcet.

1.3. Υπασβεστιαϊμία με υψηλή PTH

Χηλικοί παράγοντες: Χηλικοί παράγοντες όπως τα κιτρικά (που χρησιμοποιούνται για την αναστολή της πήξης σε συντηρημένο αίμα ή πλάσμα), αλλά και το foscarnet, fluoride και ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) δεσμεύουν το ασβέστιο στον ορό, προκαλώντας μείωση του ιονισμένου ασβεστίου χωρίς όμως να επηρεάζεται η συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου. Πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα ότι συμπτωματική υπασβεστιαϊμία κατά τη διάρκεια μετάγγισης αίματος ή πλάσματος που περιέχουν κιτρικά είναι σπάνια σε ασθενείς που μεταβολίζουν ταχύτατα τα κιτρικά στο ήπαρ και τους νεφρούς. Αντίθετα, κλινικά συμπτωματική μείωση του ιονισμένου ασβεστίου μπορεί να παρατηρηθεί όταν διαταράσσεται ο μεταβολισμός των κιτρικών (ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια) ή όταν μεγάλες ποσότητες κιτρικών χορηγούνται ταχύτατα (λ.χ. πλασμαφαίρεση, μαζικές μεταγγίσεις αίματος).

Διφωσφονικά: Τα διφωσφονικά είναι η κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπερασβεστιαϊμίας, των οστικών μεταστάσεων, της νόσου Paget και της οστεοπόρωσης. Τα διφωσφονικά μειώνουν την εκροή ασβεστίου από τα οστά μειώνοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Προκαλούν συχνά ήπια υπασβεστιαϊμία, ενώ η συμπτωματική υπασβεστιαϊμία είναι σπάνια. Ο κίνδυνος και ο βαθμός της υπασβεστιαϊμίας συσχετίζεται κύρια με τη δραστικότητα του χορηγούμενου φαρμάκου και την παρουσία παραγόντων που ενισχύουν την υπασβεστιαϊμική του δράση. Πράγματι, η υπασβεστιαϊμία λαμβάνει χώρα συχνότερα όταν υψηλές δόσεις ενός ισχυρού διφωσφονικού (λ.χ. ζολεδρονικό οξύ) λαμβάνονται από ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D₃, αδιάγνωστο υποπαραθυρεοειδισμό, υπομαγνησισαϊμία ή νεφρική ανεπάρκεια. Η θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με λανθάνουσα έλλειψη βιταμίνης D₃ συχνά οδηγεί σε συμπτωματική υπασβεστιαϊμία. Θα πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα ότι η επίπτωση της ανεπάρκειας βιταμίνης D₃ είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ηλικιωμένους ή σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας από διφωσφονικά αφού σ' αυτές τις περιπτώσεις παρατηρείται μείωση στο σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη της βιταμίνης D₃ [(1,25(OH)₂D₃] στους νεφρούς, καθώς και αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου, εξαιτίας της μειωμένης νεφρικής αποβολής του.

Φάρμακα που προκαλούν έλλειψη βιταμίνης D₃ ή αντίσταση στη δράση της: Υπασβεστιαϊμία και οστεομαλακία έχουν περιγραφεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως είναι η φαινοϊνίνη και η φαινοβαρβιτάλη. Τα φάρμακα αυτά είναι επαγωγείς του κυττοχρώματος P450 (CYP450) προκαλώντας αυξημένη διάσπαση της βιταμίνης D₃, ενώ παράλληλα μειώνουν την εντερική απορρόφηση ασβεστίου. Αυξη-

μένη μετατροπή της βιταμίνης D₃ σε ανενεργούς μεταβολίτες έχει επίσης αποδοθεί σε θεραπεία με καρβαμαζεπίνη, ισονιαζίδη, θεοφυλλίνη και ριφαμπικίνη (διαμέσου επαγωγής του CYP450).

Διουρητικά της αγκύλης: Τα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν αυξημένη νεφρική αποβολή ασβεστίου και κατά συνέπεια υπασβεστιαϊμία. Είναι γνωστό ότι η επαναρρόφηση ασβεστίου στην αγκύλη του Henle επιτελείται παθητικά δια της παρακυτταρικής οδού, εξαιτίας της ευνοϊκής βαθμιδωσης που προκαλεί η επαναρρόφηση NaCl. Έτσι, η αναστολή της επαναρρόφησης NaCl που οφείλεται στα διουρητικά της αγκύλης οδηγεί σε παράλληλη μείωση της απορρόφησης ασβεστίου. Επιπρόσθετα, η συστολή του εξωκυττάριου όγκου και η αλκάλωση που προκαλούν αυτά τα φάρμακα αυξάνουν τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών του ορού, με αποτέλεσμα τη μείωση του ιονισμένου ασβεστίου, αφού αυξάνεται η σύνδεση του ασβεστίου με τις πρωτεΐνες. Τέλος, η υπομαγνησισαιμία μπορεί επίσης να συμβάλει στην ανάδειξη της υπασβεστιαϊμίας από τη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης.

Οιστρογόνα: Τα οιστρογόνα προκαλούν υπασβεστιαϊμία αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Για παράδειγμα, η επίπτωση της υπασβεστιαϊμίας ήταν 20% σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη που έλαβαν estamustine σύμφωνα με μία μελέτη.

1.4. Φάρμακα που προκαλούν υπερφωσφαταιμία

Είναι γνωστό ότι η υπερφωσφαταιμία προκαλεί υπασβεστιαϊμία διαμέσου της εναπόθεσης ασβεστίου, κυρίως στα οστά αλλά και σε άλλους ιστούς. Παράλληλα, το τελικό βήμα του σχηματισμού του δραστικού μεταβολίτη της βιταμίνης D₃ στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια αναστέλλεται από

την υπερφωσφαταιμία. Ο συνδυασμός υπερφωσφαταιμίας, υπερκαλιαιμίας, υπερουριχαιμίας και υπασβεστιαϊμίας παρατηρείται μετά από χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων για τη θεραπεία κυρίως αιματολογικών κακοηθειών (tumor lysis syndrome). Επιπρόσθετα, υπακτικά ή υποκλυσμοί που περιέχουν φωσφόρο προκαλούν υπασβεστιαϊμία ιδίως σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Αναφορικά με τη θεραπεία της οφειλόμενης σε υπερφωσφαταιμία υπασβεστιαϊμίας θα πρέπει να επισημανθεί ότι η χορήγηση ασβεστίου αμφισβητείται εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου καθίζησής του μαζί με φώσφορου σε ζωτικά όργανα. Αιμοκάθαρση που αποσκοπεί στην άμεση αφαίρεση του φωσφόρου και ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου ενδείκνυται και μπορεί να αποβεί σωτήρια σε ασθενείς με συμπτωματική υπασβεστιαϊμία, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

1.4.1. Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων

Είναι γνωστό ότι το όξινο περιβάλλον είναι απαραίτητο για την απορρόφηση του ασβεστίου, ενώ αντίθετα σε περιπτώσεις αχλωρυδρίας η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου μειώνεται περίπου 80%. Συνεπώς, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (λ.χ. ομεπραζόλη) και οι ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων (λ.χ. ρανιτιδίνη) μειώνοντας τη γαστρική έκκριση μπορεί να οδηγήσουν σε υπασβεστιαϊμία. Έχει επίσης προταθεί ότι η ομεπραζόλη (ένας αναστολέας της γαστρικής $H^+-K^+-ATPάσης$) προκαλεί υπασβεστιαϊμία αναστέλλοντας την $H^+-ATPάση$ των οστεοβλαστών και συνεπώς την οστική απορρόφηση. Τέλος, υπασβεστιαϊμία που οφείλεται σε υπομαγνησισαϊμία μετά από μακροχρόνια χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτο-

νίων έχει πρόσφατα επανειλημμένα περιγραφεί. Στις περιπτώσεις αυτές η υπομαγνησραιμία πιθανότατα οφείλεται σε μειωμένη εντερική απορρόφηση μαγνησίου εξαιτίας μειωμένης έκφρασης των καναλιών TRPM6 (transient receptor potential melastatin 6).

1.4.2. Γλυκοκορτικοειδή

Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την εντερική απορρόφηση ασβεστίου, αυξάνουν τη νεφρική αποβολή ασβεστίου και μειώνουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Έτσι, μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα του ασβεστίου σε καταστάσεις υπερασβεστιαϊμίας, για τη θεραπεία της οποίας έχουν επιτυχώς χρησιμοποιηθεί. Σε νορμοασβεστιαϊμικές καταστάσεις προκαλούν αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου, ωστόσο, αληθής υπασβεστιαϊμία είναι σπάνια. Φαίνεται ότι ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D₃ ή υποπαραθυρεοειδισμό είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας από γλυκοκορτικοειδή.

1.4.3. Διάφορα

Έχει περιγραφεί ότι η χορήγηση διπτανθρακικών προκαλώντας ταχεία αλκαλοποίηση του πλάσματος μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαϊμία. Τέλος, διάφορες φαρμακευτικές ουσίες (λ.χ. προπυλθουρακίλη, δοβουταμίνη, ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου) έχουν σπάνια ενοχοποιηθεί ως αίτια υπασβεστιαϊμίας.

1.5. Συμπερασματικά

Η υπασβεστιαμία είναι μία ηλεκτρολυτική διαταραχή που σχετικά σπάνια εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αγωγής με φάρμακα που χρησιμοποιούμε στην καθημερινή κλινική πράξη. Ωστόσο, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν φάρμακα με υπασβεστιαμική δράση χορηγούνται σε ομάδες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση υπασβεστιαμίας (λ.χ. έλλειψη βιταμίνης D₃, υπομαγνησισμιά, υποπαραθυροειδισμός). Διακοπή των υπεύθυνων φαρμάκων και χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D₃ αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης της υπασβεστιαμίας που αποδίδεται σε φάρμακα. Αξίζει να αναφερθεί ότι η υπασβεστιαμία που οφείλεται σε υποκείμενη υπομαγνησισμιά δε διορθώνεται μόνο με τη χορήγηση ασβεστίου (απαιτείται αναπλήρωση και του ελλείμματος μαγνησίου). Επιπρόσθετα, η ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου σε καταστάσεις υπασβεστιαμίας ή όταν ο ασθενής λαμβάνει δακτυλίτιδα μπορεί να πυροδοτήσουν δυνητικά θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες. Τέλος, όπως ήδη αναφέρθηκε, το ασβέστιο πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με υπασβεστιαμία και συνοδό υπερφωσφαταιμία. Σε περιπτώσεις συμπτωματικής υπασβεστιαμίας μπορεί να χρειαστεί αιμοκάθαρση.

1.6. Βιβλιογραφία

1. Desai TK, Carlson RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med* 1988; 84: 209-214.
2. Reber PM, Heath HIII. Hypocalcemic emergencies. *Med Clin N Am* 1995; 79: 93-106.
3. Boden SD, Kaplan FS Calcium homeostasis. *Orthop Clin N Am* 1990; 21: 31-42.

4. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, Croce MA, Brown RO Accuracy of methods to estimate ionized and “corrected” serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 133-141.
5. Byrnes MC, Huynh K, Helmer SD, Stevens C, Dort JM, Smith RS. A comparison of corrected serum calcium levels to ionized calcium levels among critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2005; 189: 310-314.
6. Carmeliet G, Van Cromphaut S, Daci E, Maes C, Bouillon R Disorders of calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 529-546.
7. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E Vitamin D. *Am J Physiol* 1999; 277: F157-F175.
8. Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem* 1999; 45: 1347-1352.
9. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. Drug induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009; 27(6): 635-642.
10. Williams SF, Meek SE, Moraghan TJ. Spurious hypocalcemia after gadodiamide administration. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1655-1657.
11. Moore CD, Newman RC, Caridi JG. Spurious hypocalcemia after gadodiamide-enhanced magnetic resonance imaging: a case report and review of the literature. *Rev Urol* 2006.
12. Elisaf M, Milionis H, Siamopoulos KC. Hypomagnesemic hypokalemia and hypocalcemia: clinical and laboratory characteristics. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 105-112.
13. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23: 460-464.
14. Elisaf M, Liamis G, Liberopoulos E, Siamopoulos KC. Mechanisms

of hypocalcemia in alcoholic patients. *Nephron* 2001; 89: 459-460.

15. Dong BJ. Cinacalcet: an oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther* 2005; 27: 1725-1751.

16. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005; 135: 310-316.

17. Hahn TJ Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 107-127.

18. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int* 1991; 39: 336-352.

2. Υποφωσφαταιμία

Η υποφωσφαταιμία αποτελεί μία ηλεκτρολυτική διαταραχή που συχνά εμφανίζεται σε νοσηλευόμενους ασθενείς ιδιαίτερα σε μονάδες εντατικής θεραπείας, αλλά και σε αλκοολικούς, σοβαρά τραυματισμένους ή σηπτικούς ασθενείς. Τα φυσιολογικά επίπεδα του φωσφόρου στον ορό των ενηλίκων κυμαίνονται 2,5-4,5 mg/dl (0,81-1,45 mmol/l). Η υποφωσφαταιμία ορίζεται ως ήπια (2-2,5 mg/dl ή 0,65-0,81 mmol/l), μέτρια (1-2 mg/dl ή 0,32-0,65 mmol/l) ή σοβαρή (<1 mg/dl ή 0,32 mmol/l) ανάλογα με τη συγκέντρωση του φωσφόρου του ορού. Ο φωσφόρος (P) είναι ζωτικής σημασίας ιόν για τη λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών, ενζυμικών συστημάτων, νουκλεϊνικών οξέων και διαφόρων πυρηνοπρωτεϊνών. Τα συμπτώματα της υποφωσφαταιμίας σχετίζονται με τη βαρύτητα και τη χρονιότητά της, με τη συγκέντρωση του φωσφόρου να είναι συνήθως <1 mg/dl σε συμπτωματικούς ασθενείς. Η συνολική ποσότητα του P στον οργανισμό ανέρχεται σε 700 g (10 g/kgΣΒ), από την οποία το 85% βρίσκεται στον σκελετό, 14% στους μαλακούς ιστούς και μόνο 1 % στον εξωκυττάριο χώρο (Σχήμα 1). Συνεπώς στον ορό περιέχεται το 0,2% του ολικού P. Οι νεφροί και σε μι-

κρότερο βαθμό το λεπτό έντερο είναι τα υπεύθυνα κύρια όργανα για την ομοιοστασία του P. Ο P βρίσκεται σε αφθονία στην τροφή. Μία φυσιολογική δίαιτα παρέχει περίπου 1000 mg P/24ωρο το 65% της οποίας απορροφάται κυρίως στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου, ακόμη και επί απουσίας της βιταμίνης D₃. Αντίθετα, η δίαιτα πολύ πτωχή σε P και η βιταμίνη D₃ αυξάνουν την εντερική απορρόφηση P (85-90%). Ο P διηθείται ελεύθερα στο νεφρικό σπείραμα με περισσότερο του 80% του διηθούμενου P να επαναρροφάται κυρίως στο εγγύς σωληνάριο και σε μικρή ποσότητα στο άπω. Η κλασματική απέκκριση του P είναι γενικά 10-15%, ποικίλλει ωστόσο υπό την επίδραση της διαιτητικής πρόσληψης P. Έτσι, δίαιτα πτωχή σε P οδηγεί σε σχεδόν πλήρη επαναρρόφηση του διηθούμενου P, ενώ το αντίθετο αποτέλεσμα έχει η πρόσληψη αυξημένης ποσότητας P. Επιπρόσθετα, η νεφρική και η εντερική απορρόφηση του P επηρεάζονται από πολλαπλούς ορμονικούς και μη παράγοντες. Για παράδειγμα, η παραθορμόνη (PTH) και ο fibroblast growth factor-23 (FGF-23) μειώνουν την επαναρρόφηση P στα εγγύς σωληνάρια, ενώ αντίθετα η 1,25(OH)₂D₃ την αυξάνει. Η βιταμίνη D₃ επίσης αυξάνει και την εντερική απορρόφηση του P (Σχήμα1).

Η υποφωσφαταιμία οφείλεται σε μετακίνηση του P από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο, σε αυξημένη νεφρική αποβολή P ή σε μειωμένη εντερική απορρόφηση P. Ο πρώτος μηχανισμός είναι συνήθως υπεύθυνος για υποφωσφαταιμία βραχείας διάρκειας, ενώ η μακροχρόνια υποφωσφαταιμία αποδίδεται σε αυξημένη νεφρική και εντερική απώλεια P. Τα φάρμακα είναι από τα πιο συχνά αίτια υποφωσφαταιμίας στην κλινική πράξη (Πίνακας 2). Η υποφωσφαταιμία που οφείλεται σε φάρμακα, αν και συνήθως είναι ασυμπτωματική, μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

1. Ψευδοϋποφωσφαταιμία

- Μαννιτόλη

2. Μετακίνηση του P από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο

- Δηλητηρίαση με σαλικυλικά
- Χορήγηση γλυκόζης, φρουκτόζης, ινσουλίνης, επιπνεφρίνης, ντοπαμίνης, σαλβουταμόλης, θεοφυλλίνης και αυξητικών παραγόντων

3. Μειωμένη εντερική απορρόφηση P

- Αντιόξινα που δεσμεύουν το P

4. Αυξημένη νεφρική αποβολή P

- Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης
- Διουρητικά (θειαζιδικά, φουροσεμίδη)
- Θεοφυλλίνη, κορτικοστεροειδή
- Φάρμακα που προκαλούν Fanconi syndrome
- Έκπτυξη όγκου
- Διφωσφονικά
- Οιστρογόνα, mestranol
- Ακυκλοβίρη
- Imatimib mesylate

5. Υποφωσφαταιμία που οφείλεται σε περισσότερους του ενός μηχανισμούς

- Φάρμακα που προκαλούν ανεπάρκεια της βιταμίνης D₃ ή αντίσταση στη δράση της
- Δηλητηρίαση με ακεταμινοφαίνη
- Ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου

Πίνακας 2: Κύρια αίτια και υποκείμενοι μηχανισμοί της υποφωσφαταιμίας που οφείλεται σε φάρμακα

2.1. Ψευδοϋποφωσφαταιμία

Η μαννιτόλη σε μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσει ψευδοϋποφωσφαταιμία παρεμβαίνοντας στις χρωματομετρικές μεθόδους προσδιορισμού του Ρ. Η αυξημένη νεφρική αποβολή Ρ είναι απίθανο να προκαλεί, ως μοναδικός υποκείμενος μηχανισμός υποφωσφαταιμία, λαμβάνοντας υπόψη την ήπια φωσφατουρική δράση της μαννιτόλης.

2.2. Υποφωσφαταιμία εξαιτίας μετακίνησης Ρ από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο

Υποφωσφαταιμία εξαιτίας της διακίνησης Ρ από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο είναι συχνή και αποδίδεται στο σχηματισμό ενδιάμεσων προϊόντων του γλυκολυτικού μεταβολισμού που περιέχουν Ρ. Η πηγή αυτού του Ρ είναι το εξωκυττάριο διαμέρισμα, με συνέπεια την ταχεία μείωση της συγκέντρωσης του Ρ του ορού. Αυτή η εσωτερική αναδιανομή του Ρ παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις, όπως σε αναπνευστική αλκάλωση εξαιτίας δηλητηρίασης από σαλυκιλικά, σε χορήγηση γλυκόζης, φρουκτόζης, ινσουλίνης, επινεφρίνης, ντοπαμίνης, σαλβουταμόλης, θεοφυλλίνης και αυξητικών παραγόντων (ερυθροποιητίνη και granulocyte-macrophage colony-stimulating factors). Είναι προφανές ότι ο κίνδυνος υποφωσφαταιμίας αυξάνει με τα προαναφερθέντα φάρμακα όταν ταυτόχρονα συνυπάρχει ένδεια Ρ (υποθρεπτικοί ασθενείς, αλκοολικοί ή με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζουν νεφρικές απώλειες Ρ εξαιτίας ωσμωτικής διούρησης).

2.3. Υποφωσφαταιμία εξαιτίας μειωμένης εντερικής απορρόφησης P

Υποφωσφαταιμία έχει επανειλημμένα σχετιστεί με τη χορήγηση αντιόξινων (δεσμευτικών του φωσφόρου). Τα φάρμακα αυτά όχι μόνο δεσμεύουν το P που περιέχεται στις τροφές, αλλά επιπρόσθετα συμβάλλουν στην αποβολή του ενδογενούς P που εκκρίνεται από το λεπτό έντερο στα πλαίσια της απορροφητικής διεργασίας. Θα πρέπει να τονιστεί ότι ήπια-μέτρια χρήση αυτών των σκευασμάτων δεν επηρεάζει συνήθως την ομοιοστασία του P, αφού η διαιτητική πρόσληψη υπερβαίνει κατά πολύ τις ανάγκες. Πράγματι, σε μία μελέτη με υγιείς εθελοντές απαιτήθηκαν 3 μήνες για το συνδυασμό δίαιτας πτωχής και λήψης αντιόξινων ώστε να μειωθεί ο P του ορού στα επίπεδα 1 mg/dl. Έτσι, η μακροχρόνια χορήγηση δεσμευτικών του φωσφόρου (αντιόξινων) θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υποφωσφαταιμίας, ακόμη και σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (οντότητα που χαρακτηρίζεται από κατακράτηση P).

2.4. Υποφωσφαταιμία εξαιτίας αυξημένης νεφρικής αποβολής P

Διουρητικά: Υποφωσφαταιμία εξαιτίας απρόσφορης φωσφατουρίας παρατηρείται μετά από αναστολή της καρβονικής ανυδράσης με ακεταζολαμίδη. Πράγματι, η ακεταζολαμίδη είναι το πιο ισχυρό φωσφατουρικό διουρητικό, επειδή όπως ήδη αναφέρθηκε η επαναρρόφηση του P λαμβάνει χώρα κυρίως στο εγγύς σωληνάριο. Τα θειαζιδικά διουρητικά και η ινδαπαμίδη αυξάνουν τη νεφρική αποβολή του P διαμέσου άμεσης επίδρασης στην άπω σωληναριακή επαναρρόφηση του P, αναστολής της καρβονικής ανυδράσης ή τέλος διαμέσου υποκαλιαιμίας ή υπομαγνησισαιμίας. Τα διουρητικά της αγκύλης έχουν ήπια φωσφατουρική δράση, αφού δρουν στην

αγκύλη του Henle όπου η επαναρρόφηση του P είναι ελάχιστη.

Διφωσφονικά: Ήπια, παροδική και συνήθως ασυμπτωματική υποφωσφαταιμία συχνά συνοδεύει τη θεραπεία με διφωσφονικά. Η μείωση των επιπέδων του P αποδίδεται στη σημαντική αύξηση της PTH, που προκαλεί η απότομη πτώση της συγκέντρωσης του ασβεστίου του ορού που ακολουθεί τη χορήγηση διφωσφονικών.

Φάρμακα που προκαλούν σύνδρομο Fanconi: Το σύνδρομο Fanconi χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην απορρόφηση διπτανθρακικών, P, γλυκόζης, αμινοξέων και ουρικού οξέος στο εγγύς σωληνάριο. Συνεπώς, σε αυτές τις περιπτώσεις μεταβολική οξέωση, υποφωσφαταιμία, γλυκοζουρία, αμινοξουρία και υποουριχαιμία μπορεί να παρατηρηθεί. Τα φάρμακα που προκαλούν σύνδρομο Fanconi και υποφωσφαταιμία είναι τα αντινεοπλασματικά (ifosfamide, streptozocin, azacitidine, suramin), τα αντιβιοτικά (τετρακυκλίνη, αμινογλυκοσίδες) και τα αντιεπιληπτικά (βαλπροϊκό οξύ).

Διάφορα: Υποφωσφαταιμία διαμέσου αυξημένης νεφρικής αποβολής P μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου (λ.χ. εξαιτίας φαρμάκων που προκαλούν SIADH ή χορήγηση νατριούχων ορών), αλλά και ως επιπλοκή της θεραπείας με οιστρογόνα, mestranol, ακυκλοβίρη ή imatinib mesylate.

2.5. Υποφωσφαταιμία που οφείλεται σε περισσότερους του ενός μηχανισμούς

Φάρμακα που προκαλούν ένδεια βιταμίνης D₃ ή αντίσταση στη δράση της: Η ανεπάρκεια βιταμίνης D₃ μπορεί να οδηγήσει σε υποφωσφαταιμία μειώνοντας την εντερική απορρόφηση P, αλλά και διαμέσου της πρόκλησης υπασβεστιαϊμίας και δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού

που προκαλεί αυξημένη νεφρική αποβολή P. Συνεπώς, φάρμακα που προκαλούν ανεπάρκεια της βιταμίνης D₃ ή αντίσταση στη δράση της (φαινοϋΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, ισονιαζίδη, θεοφυλλίνη, ριφαμπικίνη) είναι δυνητικά αίτια υπασβεσταιμίας.

Υπερδοσολογία ακεταμινοφαίνης: Η δηλητηρίαση με ακεταμινοφαίνη έχει περιγραφεί επανειλημμένα ως αίτιο υποφωσφαταιμίας. Φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση του βαθμού της υποφωσφαταιμίας και της βαρύτητας της ηπατικής βλάβης που προκαλεί η ακεταμινοφαίνη. Έχουν προταθεί η διακίνηση του P εντός των κυττάρων (εξαιτίας του υπεραερισμού ή της χορήγησης γλυκόζης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια) και η αυξημένη νεφρική απώλεια P (εξαιτίας μείωσης στον ουδό σωληναριακής επαναρρόφησης του P) ως υπεύθυνοι μηχανισμοί για την πρόκληση της υποφωσφαταιμίας από υπερδοσολογία ακεταμινοφαίνης.

Παρεντερική χορήγηση σιδήρου: Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου έχει ενοχοποιηθεί ως αίτιο υποφωσφαταιμίας, διαμέσου αυξημένης νεφρικής αποβολής P (τοξική δράση του σιδήρου στα νεφρικά σωληνάκια ή αναστολή της διάσπασης του FGF-23 που όπως ήδη αναφέρθηκε μειώνει την επαναρρόφηση P στα εγγύς σωληνάκια). Η αναστολή της 1α-υδροξυλίωσης της βιταμίνης D₃ επίσης έχει προταθεί ως υποκείμενος μηχανισμός υποφωσφαταιμίας μετά από παρεντερική χορήγηση σιδήρου.

2.6. Θεραπεία υποφωσφαταιμίας που οφείλεται σε φάρμακα-συμπεράσματα

Η υποφωσφαταιμία εμφανίζεται συχνά ως επιπλοκή φαρμακευτικής αγωγής που χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις αυτή είναι ασυμπτωματική και δεν απαι-

τεί ιδιαίτερη θεραπεία πλην της διακοπής του υπεύθυνου φαρμάκου (εάν είναι εφικτό) και της διόρθωσης άλλων πιθανών υποκείμενων αιτίων (λ.χ. χορήγηση βιταμίνης D₃ σε περιπτώσεις ανεπάρκειάς της). Χορήγηση P ενδείκνυται σε συμπτωματικούς ασθενείς ή όταν συνυπάρχουν παράγοντες που οδηγούν σε χρόνια ένδεια P (λ.χ. σωληναριοπάθειες). Ο ασφαλέστερος τρόπος χορήγησης P είναι από του στόματος, αφού η ενδοφλέβια αγωγή (ιδιαίτερα σε μεγάλες ποσότητες) μπορεί να προκαλέσει συμπτωματική υπασβεστιαϊμία οδηγώντας σε τετανία, υπόταση και δυνητικά θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες. Η ενδοφλέβια χορήγηση P απαιτείται σε περιπτώσεις σοβαρής (<1 mg/dl) συμπτωματικής υποφωσφαταιμίας μέχρι τα επίπεδα του P του ορού υπερβούν το κριτικό όριο του 1 mg/dl, οπότε συνεχίζεται η perOs αγωγή. Η συγκέντρωση του P του ορού θα πρέπει να υπολογίζεται κάθε 6 ώρες αφού συχνά είναι απρόβλεπτη η ανταπόκριση στη χορήγηση P.

2.7. Βιβλιογραφία

1. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005; 118: 1094-101.
2. Knochel JP. The clinical status of hypophosphatemia: an update. *N Engl J Med* 1985; 313: 447-449.
3. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008; 35: 215-237.
4. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977; 137: 203-220.
5. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lan-*

cet 1998; 352: 391-396.

6. Tejeda A, Saffarian N, Uday K, Dave M. Hypophosphatemia in end stage renal disease. *Nephron* 1996; 73: 674-678.

7. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 365-368.

8. Halevy J, Bulvik S. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 153-155.

9. Takeda E, Taketani Y, Sawada N, Sato T, Yamamoto H. The regulation and function of phosphate in the human body. *Biofactors* 2004; 21: 345-355.

10. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80: 1373-1409.

11. Tenenhouse HS. Phosphate transport: molecular basis, regulation and pathophysiology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 572-577.

12. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F1170-F1182.

13. Yan X, Yokote H, Jing X, et al. Fibroblast growth factor 23 reduces expression of type IIa Na⁺/Pi co-transporter by signaling through a receptor functionally distinct from the known FGFRs in opossum kidney cells. *Genes Cells* 2005; 10: 489-502.

14. Levi M, Kempson SA, Lotscher M, Biber J, Murer H. Molecular regulation of renal phosphate transport. *J Membr Biol* 1996; 154: 1-9.

15. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, et al. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 2002; 277: 19665-196672.

16. Hilfiker H, Hattenhauer O, Traebert M, Forster I, Murer H, Biber

J. Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 14564-14569.

17. Polderman KH, Bloemers FW, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. Crit Care Med 2000; 28: 2022-2025.

18. Paterson CR. Hypophosphataemia: a dangerous disorder. Nutrition 1996; 12: 540-541.

19. Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. J Intensive Care Med 2005; 20: 155-159.

20. Santana e Meneses JF, Leite HP, de Carvalho WB, Lopes E Jr. Hypophosphatemia in critically ill children: prevalence and associated risk factors. Pediatr Crit Care Med 2009; 10: 234-238.

21. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review QJM 2010; 103(7): 449-459.

Ερωτήσεις

1. Για την υπασβεστιαμία όλα τα παρακάτω είναι σωστά εκτός από:

α) Τα ακτινοσκοπικά που έχουν βάση το γαδολίνιο (gadodiamide and gadoversetamide) προκαλούν συμπτωματική υπασβεστιαμία;

β) Η υπασβεστιαμία που αποδίδεται σε υπομαγνησισαμία δε μπορεί να διορθωθεί με τη χορήγηση ασβεστίου αν ταυτόχρονα δεν χορηγηθεί μαγνήσιο;

γ) Η υπερμαγνησισαμία μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαμία;

δ) Η κατάχρηση αλκοόλ συνοδεύεται συχνά από υπασβεστιαμία;

2. Όλα τα παρακάτω φάρμακα προκαλούν υπασβεστιαϊμία εκτός από:

- α) Cinacalcet;
- β) Διφωσφονικά;
- γ) Διουρητικά της αγκύλης;
- δ) Λίθιο;
- ε) α + δ;

3. Το πιο ισχυρό φωσφατουρικό διουρητικό είναι:

- α) Φουροσεμίδα;
- β) Υδροχλωροθειαζίδα;
- γ) Σπειρονολακτόνη;
- δ) Ακεταζολαμίδη;

4. Για την υποφωσφαταιμία όλα τα παρακάτω είναι σωστά εκτός από:

- α) Η μαννιτόλη προκαλεί συχνά υποφωσφαταιμία εξαιτίας της ισχυρής φωσφατουρικής δράσης της;
- β) Υποφωσφαταιμία διαμέσου αυξημένης νεφρικής αποβολής P μπορεί να παρατηρηθεί σε έκπτυξη του εξωκυττάρου όγκου;
- γ) Η δηλητηρίαση με ακεταμινοφαίνη έχει περιγραφεί επανειλημμένα ως αίτιο υποφωσφαταιμίας;
- δ) Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου προκαλεί υποφωσφαταιμία διαμέσου αυξημένης νεφρικής αποβολής P;

5. Όλα τα παρακάτω φάρμακα προκαλούν σύνδρομο Fanconi και υποφωσφαταιμία εκτός από:

- α) Ifosfamide;
- β) Πιογλιταζόνη;
- γ) Αμινογλυκοσίδες;
- δ) Καρβαμαζεπίνη;
- ε) β + δ;

Απαντήσεις

- 1. α
- 2. δ
- 3. δ
- 4. α
- 5. ε

**Στρογγυλό τραπέζι V: Ασβέστιο και φώσφορος
σε ειδικές καταστάσεις**

Προεδρείο: Νικόλαος Νικολακάκης, Ιωάννης Παπαδάκης

Μεταβολισμός ασβεστίου και φωσφόρου σε χρόνια νεφρική νόσο
(πριν το τελικό στάδιο)

Ελένη Μάνου

Αιμοκάθαρση και φώσφορος (δίαιτα, δεσμευτικά, κάθαρση)

Ιωάννης Γριβέας

Αδυναμική οστική νόσος

Πλουμής Πασαδάκης, Τάτια Πασαδάκη

Διαταραχές ασβεστίου και φωσφόρου στη ΜΕΘ

Αλεξάνδρα Γαβαλά

Η υποφωσφαταιμία ως δείκτης σοβαρών παθολογικών καταστάσεων
(σήψη, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, επανασίτιση, αλκοολισμός)

Χρήστος Μπαντής

Σχόλια - Παραδείγματα: Γεώργιος Φιλντίσης

Μεταβολισμός ασβεστίου και φωσφόρου στη χρόνια νεφρική νόσο (πριν το τελικό στάδιο)

Ελένη Μάνου

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

Κύρια σημεία

- Η εξέλιξη της ΧΝΝ συνδέεται άρρηκτα μ' ένα σύνολο αλληλοεπηρεαζόμενων μεταξύ τους παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην εγκατάσταση της οντότητας που ονομάζεται διεθνώς *Chronic kidney disease - mineral and bone disorder*, *CKD-BMD* και ξεκινά ήδη από τα πρώτα στάδια της νεφρικής δυσπραγίας

- Η πρώιμη ύπαρξη της *CKD-BMD* έχει σε μεγάλο βαθμό υποεκτιμηθεί και κυρίως υποδιαγνωστεί εξαιτίας του ότι οι υποκείμενες βλάβες δεν είναι συχνά ορατές ή αντιληπτές, ούτε από τους ασθενείς, αλλά ούτε από τους θεράποντες ιατρούς τους

- Ο μεταβολισμός *Ca* και *P* στην πρώιμη ΧΝΝ καθορίζεται από πολλές παραμέτρους, οι βασικές από τις οποίες είναι: α) η προσπάθεια αποφυγής της κατακράτησης του *P*, β) η μειωμένη παραγωγή της ενεργού μορφής της *vit D*, γ) η τάση για πρόκληση υπασβεστιαιμίας και δ) η ορμονική απάντηση του οργανισμού «απέναντι» στις μεταβολές αυτές

- Σε μία «φωσφορο-κεντρική» θεώρηση ο ίδιος ο *P* και ο μεταβολισμός του στην πρώιμη ΧΝΝ αποτελεί τον ισχυρό κρίκο που συνδέει μεταξύ τους τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάπτυξης της *BMD-CKD*, ενώ η διατήρηση της επιζητούμενης νορμοφωσφαταιμίας επιτυγχάνεται δια των αντισταθμιστικά αυξημένων επιπέδων των φωσφατουρικών ορμονών

- Ο ρόλος των *VDRs* και των *CaSRs* αποκτά ιδιαίτερη σημασία στην παθογένεια της *BMD-CKD* στην πρώιμη ΧΝΝ, αφού οι υποδοχείς αυτοί συνδέονται τόσο με τη μειονεκτική δράση της ενεργού $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, όσο και με το διαταραγμένο μεταβολισμό του *Ca*

- Η PTH και ο FGF23 αποτελούν τις 2 βασικές ορμονικές οδούς με τις οποίες ο οργανισμός προσπαθεί να αποβάλλει πρώιμα, διαμέσου των νεφρών, το πλεονάζον φορτίο του P που αθροίζεται με την εξέλιξη της ΧΝΝ, η σχέση της αύξησης του FGF23 και του P, όπως και εκείνη της PTH, είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη μείωση του GFR, με τη διαφορά ότι ο P στα πρώιμα στάδια ΧΝΝ κυμαίνεται μέσα στα φυσιολογικά όρια

- Ο διαιτητικός και ίσως και φαρμακευτικός περιορισμός του P με φωσφοροδεσμυτικά σκευάσματα ενδείκνυται στην πρώιμη ΧΝΝ επιφέροντας θετικά αποτελέσματα εξαιτίας της σημαντικής νεφρικής λειτουργίας που διαθέτουν οι ασθενείς αυτοί, ενώ οι υπόλοιπες πιο ειδικές θεραπείες απαιτούν συχνή παρακολούθηση και μετρήσεις των απαραίτητων παραμέτρων για τη διασφάλιση της σωστής αντιμετώπισης και την αποφυγή της «υπερ-θεραπείας»

1. Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) συνοδεύεται από ένα μεγάλο φάσμα διαταραχών που αφορούν, τόσο στο μεταβολισμό του ασβεστίου (Ca) και του φωσφόρου (P), όσο και στις σχετιζόμενες με αυτά κλασικές ορμόνες όπως η παραθορμόνη (PTH) και η βιταμίνη D₃ (vit D) καθώς και νεώτεροι πολύ σημαντικοί δείκτες, με κύριο εκπρόσωπο τον ινοβλαστικό αυξητικό παράγοντα 23 (Fibroblast Growth Factor, FGF23). Οι παραπάνω παράμετροι συμμετέχουν σ' ένα πολύπλοκο σύστημα αλληλοεπηρεαζόμενων μεταξύ τους παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που συνδέονται άρρηκτα με την εξέλιξη της ίδιας της νεφρικής νόσου. Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών αυτών, έχουν αναθεωρηθεί παλαιότερες απόψεις, ενώ η έγκαιρη διάγνωση των διαταραχών σε πρωιμότερα στάδια μπορεί να βοηθήσει στην ορθότερη και ασφαλέστερη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΧΝΝ⁽¹⁾.

Διεθνώς έχει επικρατήσει ο όρος «Chronic kidney disease - mineral and bone disorder, CKD-BMD» ή σε μετάφραση «Διαταραχή των οστών και των μετάλλων στη ΧΝΝ», αντικαθιστώντας τους παλαιότερους όρους της νεφρικής οστεοδυστροφίας ή της νεφρικής οστικής νόσου. Είναι πλέον σαφές ότι δεν πρόκειται για μία οστική απλώς διαταραχή, αλλά για μία νόσο με συστηματικό χαρακτήρα που αφορά και εξωσκελετικούς ιστούς όπως το καρδιαγγειακό σύστημα, συμβάλλοντας στη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών⁽²⁾ (Πίνακας 1).

Ορισμός της CKD-BMD: Συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών που οφείλεται στη ΧΝΝ και εκδηλώνεται με ένα από τα παρακάτω ή συνδυασμό αυτών:

-
- Διαταραχές Ca, P, PTH ή vit D
 - Διαταραχές της οστικής ανακατασκευής, μεταλλοποίησης, οστικού όγκου, ανάπτυξης και ισχύος
 - Καρδιακές, αγγειακές ή μαλακών μορίων επασβεστώσεις
-

Πίνακας 1: Ορισμός της οντότητας CKD-BMD⁽²⁾

2. ΧΝΝ και επίπεδα Ca και P

2.1. Γενικές αρχές

Είναι αλήθεια ότι οι διαταραχές του Ca και P στη ΧΝΝ έχουν μελετηθεί ευρέως σε ασθενείς που βρίσκονται, στη συντριπτική τους πλειοψηφία, σε τελικό στάδιο και σε θεραπεία υποκατάστασης, είτε με αιμοκάθαρση, είτε με περιτοναϊκή κάθαρση. Αντίθετα, η μελέτη ασθενών σε πρωιμότερα στάδια ΧΝΝ (στάδιο II, III, ή IV) είναι σαφώς πιο περιορισμένη, ενώ οι συστάσεις ή οι κατευθυντήριες οδηγίες γι' αυτά τα στάδια προκύπτουν κατά

κύριο λόγο από τις γνώμες των ειδικών (expert opinions), καθώς και από προέκταση (extrapolation) των όσων ήδη ισχύουν στο τελικό στάδιο και έχουν σε μεγάλο βαθμό καθιερωθεί⁽³⁾. Ίσως τελικά η πρόωγη ύπαρξη όλων αυτών των διαταραχών να έχει σε μεγάλο βαθμό υποεκτιμηθεί και κυρίως υποδιαγνωστεί εξαιτίας του ότι οι υποκείμενες βλάβες δεν είναι συχνά ορατές ή αντιληπτές, ούτε από τους ασθενείς, αλλά δυστυχώς ούτε από τους θεράποντες ιατρούς τους. Αυτό βέβαια έχει ως επακόλουθο την έκθεση των ασθενών σε κινδύνους που αφορούν κατά κύριο λόγο την καρδιά και τα αγγεία, όπως οι αγγειακές επασβεστώσεις, οι βαλβιδοπάθειες, η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, οι καρδιακές αρρυθμίες, αλλά και το μυοσκελετικό σύστημα, όπως η οστεοπόρωση και ο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων, η παρουσία επασβεστώσεων στα μαλακά μόρια και τα οστικά άλγη.

Ένα εύλογο ερώτημα που προκύπτει σχετίζεται με το ποιά συνήθως είναι καθώς και το ποιά θα έπρεπε να είναι τα επίπεδα Ca και P στους ασθενείς με ΧΝΝ «πριν το τελικό στάδιο». Ας σημειωθεί ότι ως προτελικό ορίζεται σαφώς το στάδιο IV που με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) αντιστοιχεί σε επίπεδα $GFR \leq 30$ ml/min και ≥ 15 ml/min. Στην καθημερινή όμως πρακτική, στον όρο αυτό συμπεριλαμβάνεται συχνά και το στάδιο III, ενώ οι αναφορές αρχίζουν ακόμη πιο νωρίς, αφού ήδη από το στάδιο II περιγράφονται στοιχεία ύπαρξης της προαναφερθείσας οντότητας CKD-BMD. Για να γίνει αναφορά και πάλι με αριθμούς, τα παραπάνω μεταφράζονται σε επίπεδα $GFR \leq 60$ ml/min και ≥ 15 ml/min, ενώ όσον αφορά στο στάδιο II ($GFR \leq 90$ ml/min και ≥ 60 ml/min), αν και σαφώς σπανιότερες, οι διαταραχές στο μεταβολισμό Ca και P είναι υπαρκτές.

2.2. Στοιχεία παθοφυσιολογίας

Η απώλεια των νεφρώνων κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ επηρεάζει άμεσα, αλλά και έμμεσα το μεταβολισμό του Ca και P. Έχουν προταθεί πολλοί μηχανισμοί για το ποιά είναι χρονικά η σειρά με την οποία εξελίσσονται οι διαταραχές, τι προηγείται και τι έπεται, πόσο «φωσφορο-κεντρική» ή «ασβεστιο-κεντρική» είναι η πρωταρχική βλάβη, πάντοτε βέβαια υπό την επίδραση του σύμφυτου με τα παραπάνω ορμονικού περιβάλλοντος, είτε αυτό αφορά στη vit D και στην PTH, είτε στο νεώτερο FGF23.

Οι βασικές συνιστώσες που καθορίζουν τον παραπάνω μεταβολισμό στη ΧΝΝ πριν το τελικό στάδιο διαφέρουν σε αρκετά σημεία από τις αντίστοιχες στο τελικό και μπορούν να συνοψιστούν ως εξής: α) η προσπάθεια αποφυγής της κατακράτησης του P, β) η μειωμένη παραγωγή της ενεργού μορφής της vit D, δηλαδή της καλσιτριόλης ή $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, γ) η τάση για πρόκληση υπασβεστιαϊμίας και δ) η ορμονική απάντηση του οργανισμού «απέναντι» στις μεταβολές αυτές. Στις κατηγορίες αυτές εμπεριέχεται όλη η παθογένεια των διαφόρων μορφών οστικής νόσου, από το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (ΔΥΠΘ) ως την αδυναμική νόσο, καθώς και η πολύ σημαντική καρδιαγγειακή νοσηρότητα, για τα οποία όμως δεν θα γίνει εκτενής αναφορά, αφού αποτελούν συγκεκριμένα κεφάλαια στο παρόν σύγγραμμα. Στη συνέχεια οι αναφορές που θα γίνουν αφορούν κυρίως στο σκέλος του ΔΥΠΘ που αποτελεί την κύρια και περισσότερο μελετημένη μορφή οστικής νόσου στα πλαίσια της CKD-BMD στα πρώιμα στάδια ΧΝΝ.

Ας γίνει αναφορά ενδεικτικά σε κάποια σημεία για καθεμία από τις παραπάνω παραμέτρους, εστιάζοντας στα 2 στοιχεία (Ca και P) και ξεκινώντας πρώτα από το σκέλος του P που φαίνεται ότι αποτελεί τον ακρογωνι-

αίο λίθο στην εγκατάσταση της CKD-BMD.

α) Προσπάθεια αποφυγής της κατακράτησης του P: Φυσιολογικά, τα 2/3 της καθημερινής πρόσληψης του P με την τροφή αποβάλλονται διαμέσου των υγιών νεφρών, ενώ το υπόλοιπο 1/3 απομακρύνεται διαμέσου των κοπράνων, με την ανόργανη μορφή του και στις 2 περιπτώσεις. Βασικό σημείο της ομοιοστασίας του αποτελεί η συνεχής ενδομετακίνησή του (3 mg/kgBΣ/24ωρο) μεταξύ μιας εξωκυττάριας δεξαμενής (pool) και του σκελετού που όπως είναι γνωστό κατέχει το 85% του συνολικού ποσού P των 700 gr περίπου στον οργανισμό, με τη μορφή του υδροξυαπατίτη⁽⁴⁾. Η παραπάνω αμοιβαία ανταλλαγή εξυπηρετεί αφενός τους πολλαπλούς ρόλους του P σε επίπεδο κυτταρικής λειτουργίας και αφετέρου το φυσιολογικό οστικό μεταβολισμό (bone turnover). Νεότερες απόψεις υποστηρίζουν την ύπαρξη ειδικών «αισθητήρων P» (P sensors) σε κυτταρικό επίπεδο, τόσο του εντερικού, όσο και του νεφρικού επιθηλίου που φαίνεται να καθορίζουν την ομοιόσταση του P, ίσως και ανεξάρτητα από τους ως τώρα αποδεκτούς ορμονικούς μηχανισμούς ρύθμισης, χωρίς βέβαια κάτι τέτοιο να έχει μελετηθεί στη ΧΝΝ⁽⁵⁾.

Είναι γνωστό ότι το πάσχον σωληνάριο χάνει προοδευτικά πολλές από τις βασικές δυνατότητες συμμεταφοράς/αντιμεταφοράς ιόντων ή άλλων μορίων διαμέσου ή παρά των επιθηλιακών κυττάρων στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα. Αν και στη ΧΝΝ θα αναμενόταν διαταραχή της παραπάνω νεφρικής απέκκρισης του P, φαίνεται ότι οι πάσχοντες νεφροί διατηρούν τη δυνατότητα μιας τέτοιας αποβολής ακόμη και σε προχωρημένα στάδια βλάβης. Η υπόθεση της «ανταλλαγής» ή του «συμβιβασμού» («trade off» hypothesis) που είχε εκφραστεί στις αρχές της 10ετίας του '70, χαρακτήριζε την παρατηρούμενη από τότε αύξηση των επιπέδων της PTH ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ ή αλλιώς την εμφάνιση του ΔΥΠΘ, ως μία προσπάθεια

προσαρμογής του οργανισμού στις νέες συνθήκες νεφρικής δυσπραγίας, με στόχο την επαρκή αποβολή του P από τους εναπομείναντες νεφρώνες διαμέσου της φωσφατουρικής δράσης της ορμόνης αυτής, χωρίς βέβαια τότε να ήταν γνωστές οι παράμετροι - κλειδιά στις οποίες οφείλονταν η κινητοποίηση ενός τέτοιου μηχανισμού⁽⁶⁾. Έτσι, τα επίπεδα P ορού παραμένουν συνήθως σε φυσιολογικά επίπεδα μεταξύ 2,5 και 4,5 mg/dl διαμέσου διαφόρων αντισταθμιστικών μηχανισμών σχεδόν μέχρι το τελικό στάδιο ΧΝΝ⁽⁷⁾. Δύο μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών (n=3490 και n=1814 αντίστοιχα) έδειξαν ότι τα επίπεδα P παρέμεναν φυσιολογικά μέχρι ο GFR να φτάσει στα 30 ml/min και στη συνέχεια αυξάνονταν αντιστρόφως ανάλογα με τη μείωση του GFR^(8,9). Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την προφανή νορμοφωσφαταιμία στα πρώιμα στάδια, μελέτες που έχουν συσχετίσει την παρουσία επιπέδων P ορού, ακόμη και στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, με την εξέλιξη της ίδιας της ΧΝΝ ενοχοποίησαν τον P για ταχύτερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, πιθανά διαμέσου οδών που σχετίζονται με αιμοδυναμικές μεταβολές ή επασβεστώσεις του ίδιου του νεφρικού παρεγχύματος⁽¹⁰⁾.

Σε μία «φωσφορο-κεντρική», όπως ήδη αναφέρθηκε, θεώρηση ο ίδιος ο P και ο μεταβολισμός του στην πρώιμη ΧΝΝ αποτελεί τον ισχυρό κρίκο που συνδέει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ανάπτυξης της BMD-CKD. Ο πάσχων οργανισμός στηρίζει τη συνολική του προσπάθεια να διατηρήσει την επιζητούμενη νορμοφωσφαταιμία, όσο περισσότερο είναι αυτό εφικτό σε βάθος χρόνου, στην κινητοποίηση μηχανισμών που προάγουν τη νεφρική απέκκριση του P διαμέσου αυξημένων επιπέδων των φωσφατουρικών ορμονών, με κύριους εκπροσώπους την PTH και τον παράγοντα FGF23. Και οι 2 αυτές ορμόνες ευνοούν την αυξημένη σωληναριακή απέκκριση του P διαμέσου αναστολής του συμμεταφορέα Na-Pi

IIa στο εγγύς σωληνάριο⁽¹¹⁾. Όμως ο ρόλος του P δεν περιορίζεται απλά στο επίπεδο νεφρικής απομάκρυνσής του, αφού υπάρχουν και άλλες έμμεσες συνιστώσες του μεταβολισμού του στη ΧΝΝ που σχετίζονται με τη διαταραγμένη δράση της *vit D*, τη συνυπάρχουσα τάση για υπασβεστιαϊμία, την απευθείας δράση του πάνω στην παραθυρεοειδική λειτουργία, καθώς και την ίδια την παραγωγή του FG23, όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

Συμπερασματικά, όσον αφορά στο σκέλος της νεφρικής δυσπραγίας ως προς την αποβολή του P διαμέσου των νεφρών, είναι σαφές και έχει καταδειχτεί σε πολλές μελέτες ότι αν και η υπερφωσφαταιμία συναντάται σε προχωρημένη ΧΝΝ, τουλάχιστον IV και V στάδιο, οι «βλαβερές συνέπειές» της εμφανίζονται ακόμη και στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα. Για το λόγο αυτό είναι ζωτικής σημασίας, τόσο ο διαιτητικός περιορισμός του P, όσο και η εξωγενής προσπάθεια απομάκρυνσής του από τον πεπτικό σωλήνα διαμέσου των διαφόρων φωσφοροδεσμευτικών σκευασμάτων, ήδη από τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ.

β) Μειωμένη παραγωγή *vit D*: Ο φυσιολογικός νεφρός αποτελεί το υπεύθυνο όργανο για την παραγωγή της ενεργού μορφής $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (καλσιτριόλης) διαμέσου του ειδικού ενζύμου 1α-υδροξυλάση που μετατρέπει την ηπατικής προέλευσης $25(\text{OH})\text{D}_3$ στην ενεργό $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ με την προσθήκη ενός -OH στη θέση C-1. Όπως είναι γνωστό όλες οι μορφές της *vit D* είναι σημαντικές, αλλά κυρίως εκείνη της καλσιτριόλης συνιστά μία πολυδύναμη ορμόνη που δρα σε επίπεδο DNA διαμέσου ειδικών υποδοχέων (Vitamin D Receptors, VDRs) σχεδόν σ' όλους τους ιστούς, ξεφεύγοντας κατά πολύ από τα όρια μιας απλής βιταμίνης. Ο ρόλος της στη ΧΝΝ εμπλέκεται σαφώς στο μεταβολισμό του Ca και του P, είτε άμεσα δια της εντερικής απορρόφησης και νεφρικής απέκκρισης ή επαναρρόφησης, είτε έμμεσα διαμέσου μεταβολών στα επίπεδα των «συνυπεύθυνων»

ορμονών (PTH και FGF23). Ως προς το σκέλος της απορρόφησης του προσλαμβανομένου με την τροφή Ca και P από το έντερο, αυτή γίνεται διαμέσου της καλσιτριόλης ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - dependent), είτε με τη βοήθεια επιθηλιακών διαύλου ασβεστίου (epithelial calcium channels) και άλλων ειδικών ενδοκυττάρων μορίων (calbindins, Ca pumps), είτε διαμέσου του Na-Pi συμμεταφορέα στο εντερικό επιθήλιο, ανάλογου μ' εκείνο στο νεφρικό, αντίστοιχα⁽¹²⁾. Από την άλλη πλευρά η καλσιτριόλη έχει θέση και στη «διαχείριση» του Ca και του P από τους νεφρούς, προάγοντας την απέκκριση του Ca (υπερασβεστιουρία) και αντίθετα συμβάλλοντας στην επαναρρόφηση του P (υποφωσφατουρία).

Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει τη μείωση των επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ προϊούσας της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας⁽¹³⁾. Είναι ευνόητο ότι η απώλεια νεφρικής μάζας οδηγεί σε μείωση του ενζύμου 1α-υδροξυλάση με απότοκο την αδυναμία διενέργειας της προαναφερθείσας υδροξυλίωσης και επομένως τα χαμηλά επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Η θέση παραγωγής του παραπάνω ενζύμου βρίσκεται στα μιτοχόνδρια των επιθηλιακών κυττάρων των εγγύς σωληναρίων. Για το λόγο αυτό έχει περιγραφεί ότι η ΧΝΝ διαμεσοσωληναρικής αιτιολογίας χαρακτηρίζεται από χαμηλότερα επίπεδα καλσιτριόλης συγκριτικά με άλλα πρωτοπαθή νοσήματα. Έχουν καταγραφεί σημαντικά ποσοστά χαμηλών επιπέδων καλσιτριόλης στα στάδια III και IV που κυμαίνονται στο 40% και 80% αντίστοιχα⁽³⁾. Η άποψη ότι τα επίπεδα της βιταμίνης αυτής μειώνονται ήδη από τα αρχικά στάδια της νεφρικής νόσου ($\text{GFR} < 70 \text{ ml/min}$) υποστηρίχτηκε από μεγάλο αριθμό μελετών, αν και υπήρξαν ανακοινώσεις που κατέγραψαν φυσιολογικά ή και αυξημένα επίπεδα στην πρώιμη ΧΝΝ. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για την πρόδρομη μορφή της vit D, την $25(\text{OH})\text{D}_3$, η ελάττωση της οποίας φαίνεται να σχετίζεται με τους διαιτητικούς περιορισμούς που επιβάλλονται

σ' αυτούς τους ασθενείς (ας σημειωθεί ότι στην περίπτωση της 25(OH) D_3 οι μετρήσεις για τον προσδιορισμό των επιπέδων στο αίμα μεταβάλλονται με την εποχική διακύμανση ανάλογα με το βαθμό ηλιοφάνειας).

Ο βασικός ρόλος της 1,25(OH) $_2D_3$ στην παθογένεια του ΔΥΠΘ έχει προταθεί από πολύ παλιά και στη συνέχεια επαληθεύτηκε από πολλούς ερευνητές. Πώς όμως εμπλέκονται τα χαμηλά επίπεδα της 1,25(OH) $_2D_3$ στο μεταβολισμό του Ca και P στην πρώιμη ΧΝΝ; Είναι εύλογο ότι ο κρίκος που αρχικά συνέδεε τον ελλειμματικό μεταβολισμό της 1,25(OH) $_2D_3$ και την εμφάνιση του ΔΥΠΘ, αποτελούσε το Ca, του οποίου η μειωμένη εντερική απορρόφηση, εξαιτίας έλλειψης της παραπάνω βιταμίνης, οδηγούσε σε πτώση των επιπέδων του στο αίμα, με αποτέλεσμα η υπασβεσταιμία να διεγείρει την έκκριση της υπεύθυνης για τη διόρθωσή του ορμόνης, της PTH, οδηγώντας τελικά στην εγκατάσταση του ΔΥΠΘ. Αυτό αν και ισχύει και σήμερα αποτελεί μία απλουστευμένη εξήγηση εμπλοκής της vit D στο μεταβολισμό του Ca. Όσον αφορά στο P και στη σχέση του με τη vit D, υπάρχει επίσης αλληλεπίδραση σε πολλά επίπεδα. Χαρακτηριστικά σημεία αυτής της σχέσης αποτελούν η μη επιθυμητή φόρτιση του οργανισμού με P, εξαιτίας αυξημένης εντερικής απορρόφησης, ειδικά σε θεραπευτική χρήση της vit D ή νεώτερων αναλόγων της καθώς και η μείωση της δραστικότητας της 1α-υδροξυλάσης, είτε εξαιτίας ανασταλτικής επίδρασης της συγκέντρωσης του ίδιου του ενδοκυττάρου P στα σωληναρικά κύτταρα, είτε διαμέσου αύξησης των επιπέδων του FGF23 στο αίμα των ασθενών αυτών.

Βέβαια, όπως έχει αποδειχτεί, η συσχέτιση της χαμηλής 1,25(OH) $_2D_3$ με την εμφάνιση του ΔΥΠΘ δεν περνά μόνο μέσα από το Ca και τον P, αλλά οφείλεται στην απευθείας δράση της στους παραθυρεοειδείς αδένες σε μετα-μεταγραφικό (post-transcriptional) επίπεδο του γονιδίου της PTH,

με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης και έκκρισης της ορμόνης από το παραθυροειδικό κύτταρο⁽¹⁴⁾. Σημαντική θέση στο ρόλο της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στην πρώιμη ΧΝΝ και όχι μόνο, κατέχουν οι ειδικοί υποδοχείς της βιταμίνης, VDRs, των οποίων η ενεργοποίηση και η πυκνότητα στους ιστούς-στόχου (έντερο, παραθυροειδείς αδένες κ.ά) καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την απαντητικότητα, τόσο στην ενδογενή, όσο και στην εξωγενώς χορηγούμενη vit D. Η ίδια η ουραιμία και η εξέλιξη της ΧΝΝ μειώνει τον αριθμό των VDRs παρακωλύοντας το φυσιολογική σύνδεση της βιταμίνης με τον υποδοχέα της.

γ) Η τάση για πρόκληση υπασβεστιαϊμίας: Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η κλασική αιτιολογία της υπασβεστιαϊμίας στη ΧΝΝ είναι διττή, αφενός οφείλεται στη μειωμένη εντερική επαναρρόφηση εξαιτίας χαμηλών επιπέδων $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και αφετέρου στην ίδια την κατακράτηση του P που σχηματίζει σύμπλοκο με το Ca, οδηγώντας έτσι στην πτώση των επιπέδων του ιονισμένου Ca στο αίμα. Η δεύτερη εξήγηση όμως αφορά στο τελικό στάδιο και στη θεραπεία υποκατάστασης και σαφώς δε φαίνεται να ισχύει στην περίπτωση της ΧΝΝ III και IV σταδίου, αφού όχι μόνο ο P δεν κατακρατείται αλλά αντίθετα αποβάλλεται περισσότερο από το νεφρικό σωληνάριο. Ο ρόλος της υπασβεστιαϊμίας στην εμφάνιση του ΔΥΠΘ φαίνεται ότι δεν υφίσταται στο βαθμό που αρχικά είχε θεωρηθεί, αφού έχει φανεί σε μελέτες ασθενών με πρώιμη ΧΝΝ ότι η PTH παρουσίαζε αύξηση παρά τα φυσιολογικά επίπεδα Ca στο αίμα⁽¹⁴⁾. Εκείνο που φαίνεται να εξηγεί καλύτερα την πιθανή εμφάνιση της υπασβεστιαϊμίας είναι η μειωμένη ασβεστιαϊμική απάντηση του σκελετού στη δράση της PTH, η οποία επιδεινώνεται τόσο από την προϊούσα κατακράτηση του P, όσο και από τα χαμηλά επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Για το λόγο αυτό ασθενείς σε στάδια πριν το τελικό έχουν καλύτερη ασβεστιαϊμική απάντηση στην PTH, εξαιτίας

τόσο της νορμοφωσφαταιμίας, όσο και της ύπαρξης, ακόμη, της ενεργού μορφής vit D στο αίμα.

Πρέπει να τονιστεί ο σημαντικός ρόλος των υποδοχέων Ca (Calcium Sensing Receptors, CaSRs), τόσο στην εμφάνιση του ΔΥΠΘ, όσο και στη ρύθμιση των επιπέδων Ca στο αίμα ασθενών με πρώιμη ΧΝΝ. Οι CaSRs αποτελούν ευαίσθητους εξειδικευμένους υποδοχείς στην επιφάνεια του παραθυρεοειδικού κυττάρου που «αισθάνονται» τις μεταβολές στη συγκέντρωση των εξωκυττάρων ιόντων Ca και δίνουν σήμα στο κύτταρο να αυξομειώσει την έκκριση της PTH ανάλογα με την τιμή του ιονισμένου Ca στο αίμα. Έτσι, ενώ η υπερασβεστιαμία ενεργοποιεί τους υποδοχείς και μειώνει την έκλυση της αποθηκευμένης PTH από τα εκκριτικά κοκκία, η υπασβεστιαμία αντίθετα τους αδρανοποιεί προάγοντας την απελευθέρωση της ορμόνης⁽¹⁵⁾. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ουραιμία ελαττώνει τον αριθμό των CaSRs στους παραθυρεοειδείς αδένες ασθενών με ΧΝΝ ανάλογα με τη μείωση που παρατηρείται και στους VDRs. Επειδή ο άξονας PTH-Ca ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο στο επίπεδο των υποδοχέων αυτών, ο ρόλος τους στην παθογένεια του ΔΥΠΘ θεωρείται πρωταγωνιστικός σ' όλα τα στάδια ΧΝΝ. Η θέση των ασβεστομιμητικών που αποτελούν αλλοστερικό ενεργοποιητή των CaSRs έχει κατακτήσει σημαντική θέση στη θεραπευτική φαρέτρα του ΔΥΠΘ στο τελικό στάδιο, με μελέτες που συνηγορούν και για τη θέση τους σε πρωιμότερα στάδια ΧΝΝ⁽¹⁶⁾.

δ) Η ορμονική απάντηση του οργανισμού «απέναντι» στις μεταβολές Ca και P: Η εμφάνιση του ΔΥΠΘ ως απότοκου της ΧΝΝ εκφραζόμενη με υψηλά επίπεδα PTH στο αίμα και υπερπλασία των κύριων παραθυρεοειδικών κυττάρων (chief cells) αποτελεί παλιά και κλασική γνώση, της οποίας η παθογένεια φωτίζεται συνεχώς με νέα δεδομένα. Το γεγονός ότι η αύξηση των επιπέδων της PTH συνιστά πρώιμο εύρημα στη ΧΝΝ και σχε-

τίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη μείωση της τιμής του GFR έχει καταδειχθεί σε πολλές μελέτες. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε μία απ' αυτές με μεγάλο αριθμό ασθενών (n=1814), σε επίπεδα GFR=60 ml/min το 60% των ασθενών παρουσίαζε υψηλή PTH, αλλά και ακόμη πιο πρώιμα (GFR=70-80 ml/min) ένα ποσοστό 12% είχε ήδη επίπεδα PTH πάνω από τα φυσιολογικά όρια⁽⁹⁾.

Η αιτιολογία εμφάνισης του ΔΥΠΘ είναι πολυπαραγοντική με στόχο την ομαλοποίηση του διαταραγμένου μεταβολισμού Ca και P, όπως αυτός εγκαθίσταται με την εξέλιξη της ΧΝΝ. Όλες οι παράμετροι που αναφέρθηκαν προηγουμένως συντελούν στην αύξηση της PTH διαμέσου αλληλοτροφοδοτούμενων μηχανισμών που αφορούν στην εντερική απορρόφηση Ca και P, τη νεφρική απέκκριση του P και την επαναρρόφηση του Ca και στη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων καλσιτριόλης. Κόστος σ' αυτή την προσπάθεια του οργανισμού αποτελεί η απώλεια της φυσιολογικής οστικής ανακατασκευής και η εκδήλωση μακροπρόθεσμα, τόσο της οστικής νόσου, όσο και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Όμως στην πρώιμη ΧΝΝ τα επίπεδα νηστείας του Ca, P και συχνά και της καλσιτριόλης είναι συνήθως φυσιολογικά. Τίθεται επομένως το ερώτημα αν η PTH διαμέσου νεφρικής επαναρρόφησης του Ca, φωσφατουρίας και αυξημένης δραστηριότητας της 1α-υδροξυλάσης θα μπορούσε να πετύχει την παραπάνω ομαλοποίηση. Παρόλα αυτά τα επίπεδα PTH από μόνα τους δεν είναι τόσο υψηλά ώστε να αποδοθεί αμιγώς σ' αυτά η επίτευξη φυσιολογικών τιμών Ca και P. Αυτό σημαίνει ότι κάποια άλλη οδός ενεργοποιείται, πιθανά και πιο πρώιμα από εκείνη της PTH, η οποία συμβάλλει στη διατήρηση της ισορροπίας αυτής. Εδώ έρχεται να προστεθεί ο πολύ σημαντικός ρόλος του FGF23, ενός φωσφατουρικού παράγοντα με χαρακτηριστική ορμόνης και με συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον στην εξέλιξη της CKD-BMD.

Ο FGF23 αποτελεί μία πρωτεΐνη με MB=32 KDa που ανήκει στην οικογένεια των φωσφατονινών και εκκρίνεται από τα οστεοκύτταρα (bone derived). Μελετήθηκε αρχικά ως αιτιολογικός παράγοντας σε γονιδιακά νοσήματα όπως η αυτοσωματικού κυρίαρχου τύπου υποφωσφαταιμική ραχίτιδα - οστεομαλακία. Οι 2 βασικές του δράσεις είναι η νεφρική απέκκριση του P διαμέσου καταστολής της έκφρασης του Na-Pi συµμεταφορέα στα εγγύς σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και η καταστολή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, τόσο διαμέσου αναστολής του ενζύμου 1 α -υδροξυλάση, όσο και διαμέσου ενεργοποίησης του αδραντοποιητικού ενζύμου 24-υδροξυλάση που μετατρέπει την ενεργό μορφή της vit D σε αδρανείς μεταβολίτες⁽¹⁷⁾. Ο FGF23 ασκεί τη βιολογική του δράση διαμέσου ενός σύµφυτου µ' αυτόν υποδοχέα (FGFR-receptor) και την παρουσία ενός συνυποδοχέα που ονοµάζεται Klotho. Η τελευταία που εκφράζεται κυρίως στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα και όχι µόνο, συνιστά µία διαµεµβρανική πρωτεΐνη που καθορίζει την ιστική ειδικότητα του FGF23 και είναι απαραίτητη για τη βιολογική του δράση. Το υπεύθυνο γονίδιο για την έκφραση αυτής της πρωτεΐνης ονοµάζεται Klotho gene και θεωρείται ως ένα γονίδιο κατά της γήρανσης, αφού η καταστολή του επιταχύνει το γήρας, ενώ αντίθετα η υπερέκφρασή του επιμηκύνει τη διάρκεια της ζωής⁽¹⁸⁾. Δεν θα γίνει µεγαλύτερη αναφορά στη φυσιολογία του FGF23 και της Klotho επειδή γίνεται αναφορά εκτενέστερα σε άλλο κεφάλαιο.

Ποιός είναι όμως ο ρόλος του FGF23 στην πρώιμη ΧΝΝ και ποιά είναι η σχέση του µε τις υπόλοιπες παραµέτρους; Ήδη αναφέρθηκε η άµεση επίδρασή του στα επίπεδα του P και της καλσιτριόλης. Το τι συμβαίνει µε την PTH είναι λιγότερο σαφές και εξαρτάται από τις συνυπάρχουσες συνθήκες. Ο FGFR και η Klotho φαίνεται ότι εκφράζονται επίσης στα παραθυρεοειδικά κύτταρα. Αρχικά θεωρήθηκε, µε βάση δεδοµένα σε πειραµατόζωα αλλά και σε ανθρώπους, ότι τα αυξηµένα επίπεδα FGF23 συνδυάζονταν

με επίσης αυξημένες τιμές PTH⁽¹⁹⁾. Το αν αυτή η αύξηση ήταν άμεση ή έμμεση εξαιτίας καταστολής της 1,25(OH)₂D₃ δεν ήταν εύκολο να διευκρινιστεί. Νεώτερες όμως μελέτες έδειξαν 2 δρόμους άμεσης επίδρασης επί του παραθυρεοειδικού κυττάρου με αντίθετο αποτέλεσμα, βάσει της προηγούμενης παρατήρησης, υποστηρίζοντας την καταστολή της έκλυσης της PTH σε επίπεδο έκφρασης του γονιδίου της⁽²⁰⁾. Βέβαια οι παρατηρήσεις αυτές δεν αφορούσαν συνθήκες ΧΝΝ ή παραθυρεοειδικής υπερπλασίας στα πλαίσια ουραιμίας. Εκεί τα δεδομένα περιπλέκονται επειδή ο FGF23 παρά την αύξησή του δεν καταφέρνει τελικά να καταστείλει την έκκριση της PTH, πιθανά στα πλαίσια μιας ανθεκτικότητας των παραθυρεοειδών στη δράση του, σχετιζόμενη με χαμηλή έκφραση του συμπλόκου FGFR-Klotho επί των υπερπλαστικών αδένων⁽²¹⁾. Επομένως η σχέση FGF23 και PTH είναι σχετικά περίπλοκη, ιδιαίτερα στη ΧΝΝ κι αυτό ίσως εξηγεί τις διαφορές που παρατηρούνται στις τιμές PTH σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα FGF23. Όσον αφορά στην προαναφερθείσα σχέση του με τα επίπεδα καλσιτριόλης στη ΧΝΝ, έχει φανεί ότι ο FGF23 αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα που συμβάλλει στη μείωσή τους, ακόμη και μετά από προσαρμογή με βάση το GFR, τα επίπεδα P και την 1,25(OH)₂D₃. Αυτή η κατασταλτική επίδραση επί της καλσιτριόλης στην προσπάθεια του FGF23 να πετύχει νορμοφωσφαταιμία μπορεί να αποτελεί ένα πρώιμο έναυσμα ανάπτυξης του ΔΥΠΘ.

Συμπερασματικά, τόσο η PTH όσο και ο FGF23 αποτελούν τις 2 βασικές ορμονικές οδούς διαμέσου των οποίων ο οργανισμός προσπαθεί να αποβάλλει πρώιμα, δια των νεφρών, το πλεονάζον φορτίο του P, όπως αυτό αθροίζεται με την εξέλιξη της ΧΝΝ. Η σχέση του FGF23 και του P, όπως και εκείνη της PTH, είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη μείωση του GFR, με τη διαφορά ότι ο P στα πρώιμα στάδια ΧΝΝ κυμαίνεται μέσα στα φυσιολογικά όρια.

Οι μέχρι τώρα μελέτες σε ασθενείς με στάδια ΧΝΝ πριν το τελικό έχουν δείξει ότι η αύξηση του FGF23 (hyperphosphatoninism) προηγείται χρονικά της αύξησης της PTH, αφορά ήδη πολύ πρώιμα στάδια (I και II) με πολύ μεγαλύτερα ποσοστά σε σχέση με τα αντίστοιχα της PTH (60% έναντι 10%)(²²). Εκείνο που προκύπτει από τις μελέτες σχετικά με το πόσο μπορούν οι οξείες μεταβολές της διαιτητικής πρόσληψης του P να επηρεάσουν τα επίπεδα τόσο της PTH αλλά κυρίως του FGF23 στη ΧΝΝ, είναι ότι τελικά ο FGF23 δεν αποτελεί μία οξεία ρυθμιστική πρωτεΐνη που ομαλοποιεί τις μεταγευματικές αυξήσεις του P, αλλά περισσότερο μία πρωτεΐνη «μνήμης» που συνδράμει στη μακροπρόθεσμη επίτευξη της ομοιοστασίας του P, ανάλογη ίσως με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}) στη ρύθμιση του διαβήτη(²³). Ίσως λοιπόν οι γνώσεις μας σχετικά με τον τομέα αυτό να υπολείπονται και η απάντηση να βρίσκεται σε πιο τελευταία δεδομένα, όπως αυτά των αισθητήρων P, ανάλογους με εκείνους του Ca που έχουν ήδη μελετηθεί.

2.3. Ποιά πρέπει να είναι τα επίπεδα Ca και P στη ΧΝΝ πριν το τελικό στάδιο;

Μία από τις προσπάθειες της νεφρολογικής κοινότητας διεθνώς είναι η αναγνώριση, η διάγνωση και πιθανά η θεραπεία της οντότητας της CKD-BMD σε πρώιμα στάδια ΧΝΝ πριν την εγκατάσταση μη αναστρέψιμων βλαβών, που θα συνοδεύουν τους ασθενείς μέχρι το τελικό στάδιο, τη θεραπεία υποκατάστασης ή και τη νεφρική μεταμόσχευση. Δυστυχώς, όπως ήδη αναφέρθηκε, τα περισσότερα δεδομένα αφορούν στο στάδιο της υποκατάστασης, με αποτέλεσμα τα προηγούμενα χρόνια, οι αναφορές στα πρώιμότερα στάδια να περιορίζονται στην κατηγορία της γνώμης των ειδικών (opinion) και όχι τόσο των αποδεικτικών στοιχείων (evidence)

μέσα από καλά σχεδιασμένες μελέτες. Έτσι, επικράτησαν οι κατευθυντήριες οδηγίες των National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) που αναφέρονταν στους ασθενείς πριν το τελικό στάδιο (predialysis) και καθόριζαν τις επιθυμητές τιμές των παραμέτρων του μεταβολισμού Ca και P και της οστικής νόσου, καθώς και το κάθε πότε θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε ασθενής III και IV σταδίου για τις παραμέτρους αυτές (Πίνακες 2α,β,γ).

Στάδιο XNN	GFR (ml/min/1,73m ²)	Ca ορού (mg/dl)	P ορού (mg/dl)	Ca _x P (mg ² /dl ²)
3	30-59	8,4-10,2	2,7-4,6	55
4	15-29	8,4-10,2	2,7-4,6	55
5	<15 or dialysis	8,4-9,5	3,5-5,5	<55

Στάδιο XNN	GFR (ml/min/1,73m ²)	Επίπεδα - στόχος iPTH (pg/ml)
2	60-89	35-70 (opinion)
3	30-59	35-70 (opinion)
4	15-29	70-110 (opinion)
5	<15 ή κάθαρση	200-300 (evidence)

Στάδιο XNN	GFR (ml/min/1,73m ²)	Μέτρηση iPTH	Μέτρηση Ca/P
3	30-59	Κάθε 12 μήνες	Κάθε 12 μήνες
4	15-29	Κάθε 3 μήνες	Κάθε 3 μήνες
5	<15 ή κάθαρση	Κάθε 3 μήνες	Κάθε μήνα

Πίνακας 2 (α,β,γ): Κατευθυντήριες οδηγίες (KDOQI) για τα επιθυμητά επίπεδα Ca, P, Ca_xP (α) και PTH (β) ανάλογα με το στάδιο της XNN καθώς και το χρονικό διάστημα που απαιτείται η μέτρησή τους (γ)⁽²⁴⁾

Στη συνέχεια των KDOQI ακολούθησε η έκδοση των KDIGO και πάλι για την οντότητα της CKD-BMD, η οποία στηρίζεται σε πιο πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα (12/2008) τροποποιώντας τις επιμέρους οδηγίες των KDOQI σε άλλοτε άλλο βαθμό. Δεν θα αναφερθούν αναλυτικά οι προτάσεις και οι συστάσεις των KDIGO, αφού ο αναγνώστης μπορεί να τις διαβάσει αναλυτικά στην αντίστοιχη παραπομπή⁽²⁵⁾. Εκείνο όμως που πάλι διαφαίνεται είναι ότι δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για τις τιμές Ca, P και PTH στην πρώιμη ΧΝΝ γι' αυτό και θα πρέπει πάντοτε να συνεκτιμώνται η ύπαρξη υπασβεστιαϊμίας, υπερφωσφαταιμίας και ανεπάρκειας της vit D. Ας σημειωθεί ότι στους ασθενείς αυτούς προτείνεται η περιοδική μέτρηση των επιπέδων 25(OH)D₃ με σκοπό τη διάγνωση της ύπαρξης έλλειψης ή ανεπάρκειας της πρόδρομης μορφής vit D με τιμές <10-20 ng/ml και <32-35 ng/ml αντίστοιχα. Το αν και κατά πόσο η αναπλήρωση των αποθηκών του οργανισμού σε 25(OH)D₃ απομακρύνει την πρώιμη εμφάνιση του ΔΥΠΘ δεν έχει αποδειχτεί, επειδή όμως μία τέτοια αναπλήρωση δεν αποφέρει ιδιαίτερους κινδύνους, συνιστάται η διενέργειά της σε ασθενείς με ΧΝΝ πριν το τελικό στάδιο.

Τελειώνοντας, είναι σκόπιμο να γίνει αναφορά συνοπτικά για τη θεραπεία των διαταραχών Ca και P στην πρώιμη ΧΝΝ. Έχει ήδη αναφερθεί πολλές φορές ότι τα επίπεδα των 2 αυτών στοιχείων διατηρούνται στις περισσότερες περιπτώσεις μέσα στα φυσιολογικά όρια. Εκείνη που αυξάνεται, πολύ λιγότερο βέβαια από το τελικό στάδιο είναι η PTH και πάλι όμως όχι σε τέτοια επίπεδα που να κινητοποιούν το θεράποντα γιατρό να δώσει κάποια μορφή θεραπείας. Υπάρχει βέβαια η τάση να χορηγούνται σκευάσματα με ποικίλο κόστος για να θεραπεύσουν έναν οριακό υπερπαραθυρεοειδισμό, επειδή η τιμή της PTH ξεπερνά τα όρια των κατευθυντήριων οδηγιών, χωρίς από την άλλη πλευρά να είναι γνωστό το πόσο απότομα

μπορεί να κατασταλεί η PTH και τι συνέπειες θα έχει ένας τέτοιος, ίσως και άσκοπος χειρισμός. Σίγουρα ο διαιτητικός και ίσως και φαρμακευτικός περιορισμός του P (φωσφοροδεσμευτικά σκευάσματα) αποτελεί σωστή κίνηση και αν επιτευχθεί θα επιφέρει πολύ θετικά αποτελέσματα ακριβώς εξαιτίας της σημαντικής νεφρικής λειτουργίας που διαθέτουν οι ασθενείς αυτοί. Οι υπόλοιπες θεραπείες με ασβεστούχα σκευάσματα, απλές μορφές βιταμίνης D (εργο/χολοκαλσιφερόλη), νεώτερα ανάλογα αυτής (παρικαλιτόλη) ή και ασβεστομιμητικά προϋποθέτουν συχνή παρακολούθηση και μετρήσεις των απαραίτητων παραμέτρων για τη διασφάλιση της σωστής αντιμετώπισης και την αποφυγή της «υπερ-θεραπείας».

3. Βιβλιογραφία

1. Goodman WG. Calcium and phosphorus metabolism in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89: 631-647.
2. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-1953.
3. Andress DL, Coyne DW, Kalantar-Zadeh K, Molitch ME, Zangeneh F, Sprague SM. Management of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Endocr Pract* 2008; 14: 18-27.
4. Yangawa N, Nakhoul F, Kurokawa K, Lee DB. Physiology of phosphorus metabolism. In: Narins RG, ed. *Maxwell and Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, 5th Edition, McGraw-Hill, 1994: 307-371.
5. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phos-

phorus homeostasis. *Physiology* 2009; 24: 17-25.

6. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the «trade-off hypothesis». *N Engl J Med* 1972; 286: 1093-1099.

7. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Bone and mineral disorders in pre-dialysis CKD. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 427-440.

8. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-528.

9. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-38.

10. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 825-831.

11. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal Tubular Phosphate Reabsorption: Molecular Mechanisms. *Physiological Reviews* 2000; 80: 1373-1397.

12. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J. Nutr* 2004; 134: 3137-3139.

13. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, et al. KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 773-799.

14. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 663-679.

15. Goodman WG. Calcimimetic agents and secondary hyperpara-

thyroidism: treatment and prevention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 204-207.

16. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 58-67,

17. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, et al. Vitamin D receptor independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: 1088-1095.

18. Kuro-O M. *Klotho*. *Eur J Physiol* 2010; 459: 333-343.

19. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1171-1178.

20. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007; 195: 125-131.

21. Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 292-298.

22. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: Additional support in favor of a phosphate-centric Paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1268-1276.

23. Isakova T, Gutierrez O, Shah A, et al. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 615-623.

24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.

25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 113: S1-S130.

Ερωτήσεις

1. Ποιό από τα παρακάτω δεν εμπεριέχεται στον όρο CKD-BMD (ένα σωστό):

- α) Οι διαταραχές μεταβολισμού Ca και P;
- β) Η περιφερική νευροπάθεια;
- γ) Η οστική νόσος;
- δ) Οι καρδιαγγειακές επασβεστώσεις;

2. Για τη ΧΝΝ προτελικού σταδίου ισχύει ότι (δύο σωστά):

- α) Αναφέρεται αποκλειστικά στο στάδιο IV;
- β) Διαφέρει ως προς την παθοφυσιολογία της CKD-BMD σε αρκετά σημεία σε σχέση με το τελικό στάδιο;
- γ) Δεν εμφανίζει μείζονες μεταβολές στα επίπεδα Ca και P;
- δ) Χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα PTH στο αίμα;

3. Ο P ορού στην πρώιμη ΧΝΝ παρουσιάζει (δύο σωστά):

- α) Φυσιολογικές τιμές σε επίπεδα $GFR > 60$ ml/min;
- β) Προάγει την έκκριση της PTH και του FGF23 με στόχο την αποβολή του από τους εναπομείναντες νεφρώνες;
- γ) Ανάλογη μείωση σε σχέση με εκείνη των επιπέδων του GFR;
- δ) Πιθανό ενεργό ρόλο στην εξέλιξη της ίδιας της ΧΝΝ;

4. Ο μεταβολισμός της vit D στη ΧΝΝ πριν το τελικό στάδιο (δύο σωστά):

- α) Επηρεάζεται από τη μειονεκτική υδροξυλίωση της πρόδρομης μορφής $25(\text{OH})\text{D}_3$ στην ενεργό $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ εξαιτίας ελαττωμένων επιπέδων του ενζύμου 1α-υδροξυλάση;
- β) Δεν επηρεάζει την εντερική απορρόφηση του Ca και του P εξαιτίας ανεξάρτητης δράσης των ειδικών υποδοχέων στο εντερικό επιθήλιο από τη vit D;
- γ) Δεν σχετίζεται με τα επίπεδα του FGF23;
- δ) Εξαρτάται από τον αριθμό και την πυκνότητα των VDRs στα όργανα στόχους;

5. Τι από τα παρακάτω χαρακτηρίζει τον FGF23 (δύο σωστά):

- α) Ανήκει στις φωσφατονίνες και εκκρίνεται από τα οστεοκύτταρα;
- β) Αποτελεί την πρωτεϊνική έκφραση του γονιδίου της Klotho;
- γ) Αναστέλλει το συμμεταφορέα Na-Pi στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου προκαλώντας φωσφατουρία;
- δ) Ρυθμίζει οξέως και άμεσα τα επίπεδα του P στο αίμα παρακολουθώντας τις μεταβολές του στο αίμα λεπτό προς λεπτό;

Απαντήσεις

- 1. β
- 2. β, γ
- 3. β, δ
- 4. α, δ
- 5. α, γ

Αιμοκάθαρση και φώσφορος (δίαιτα, δεσμευτικά, κάθαρση)

Ιωάννης Γ. Γριβέας

Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Κύρια σημεία

- Ο φώσφορος είναι μία από τις πιο γνωστές τοξίνες, ενώ η υπερφωσφαταιμία συναντάται σε πάνω από το 50% παγκοσμίως στον αιμοκαθαιρόμενο πληθυσμό
- Η απομάκρυνση φωσφόρου διαμέσου μίας συνεδρίας αιμοκάθαρσης σε ασθενή χωρίς υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία είναι 20-40 mmol (κατά μέσο όρο 800 mg), που ισοδυναμεί εβδομαδιαίως με 60-120 mmol
- Ο διαιτητικός περιορισμός του φωσφόρου αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην θεραπευτική στρατηγική
- Υπολογίζεται ότι περίπου 1000 mg φωσφόρου την ημέρα προσλαμβάνονται διαμέσου των συντηρητικών και το 100% απορροφάται στην συστηματική κυκλοφορία, ποσοστό μεγαλύτερο από την απορρόφηση του φωσφόρου σε μη επεξεργασμένες τροφές
- Υπολογίζεται ότι περίπου 95% των ασθενών με ΧΝΑ-ΤΣ θα χρησιμοποιήσουν κάποια στιγμή δεσμευτικά του φωσφόρου
- Έχει αποδειχτεί ότι το οξικό ασβέστιο έχει καλύτερη ικανότητα δέσμευσης από το ανθρακικό ασβέστιο (δέσμευει την 2πλάσια ποσότητα φωσφόρου ανά μονάδα ασβεστίου). Αυτό αποδίδεται στην καλύτερη διαλυτότητά του στο νερό (10000 φορές περισσότερο από το ανθρακικό ασβέστιο) και στην επαρκή διαλυτότητά του τόσο σε όξινα όσο και στα αλκαλικά διαλύματα
- Η σεβελαμέρη αντιπροσωπεύει ένα σημαντικότατο βήμα προόδου στη διαχείριση και αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας
- Η χρήση των δεσμευτικών του φωσφόρου που περιέχουν ασβέστιο έχει μάλ-

λον δυσμενή επίδραση στις αγγειακές επασβεστώσεις σε σύγκριση με την υδροχλωρική σεβελαμέρη

- Το λανθάνιο είναι μία ένωση ελεύθερη ασβεστίου και αλουμινίου, που έχει αποδειχτεί ότι διαθέτει φωσφοδεσμευτική δραστηριότητα παρόμοια με του αλουμινίου, με το πλεονέκτημα της ελάχιστης απορρόφησης

- Ο σταθεροποιημένος πολυπυρηνικός τρισθενής σίδηρος (Hydroxide) είναι μία νέα ένωση, η οποία έχει δείξει *in vitro* αξιοσημείωτη φωσφοροδεσμευτική ικανότητα

- Η συγκέντρωση του φωσφόρου στον ενδοκυττάριο χώρο είναι 50 φορές μεγαλύτερη από τον εξωκυττάριο

- Η αύξηση της ροής αίματος κατά την συνεδρία (>300 ml/min) έχει περιορισμένες ευεργετικές ικανότητες στην κάθαρση του φωσφόρου, σε αντίθεση με την αύξηση της ροής του διαλύματος που προσφέρει μικρή αλλά σημαντική (10%) αύξηση της κάθαρσης

- Η αργή διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απομάκρυνση φωσφόρου. Το φαινόμενο έχει αποδοθεί στην αυξημένη μεταφορά φωσφόρου από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο

- Μία παράταση του χρόνου αιμοκάθαρσης δεν συμβάλλει στην περαιτέρω απομάκρυνσή του

- Τα δεσμευτικά που περιέχουν ασβέστιο αποφεύγονται ή περιορίζονται σε καταστάσεις επίμονης υπερασβεστιαϊμίας, αγγειακών επασβεστώσεων και αδυναμικής νόσου

1. Εισαγωγή

Για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ΧΝΑ-ΤΣ) η αιμοκάθαρση είναι η πιο ευρέως διαδεδομένη θεραπεία υποκατάστασης. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν απολέσει μεγάλο μέρος των λειτουργιών των ιθαγενών τους νεφρών, όπως η απομάκρυνση ου-

ραιοτικών τοξινών. Η διαδικασία της απομάκρυνσης, σ' αυτή την κατηγορία των ασθενών, εξαρτάται, είτε από τις συνθήκες της κάθαρσης (τύπος μεμβράνης, χρόνος και συχνότητα θεραπείας), είτε από τα χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, δίαιτα, όγκος κατανομής, συνυπάρχουσα νοσηρότητα). Για παράδειγμα εάν μία τοξίνη είναι άνισα κατανεμημένη στο αίμα, στο έντερο και στον ενδοκυττάριο χώρο η κινητική μεταφοράς μεταξύ αυτών των διαμερισμάτων μαζί με την κινητική της μεταφοράς εκατέρωθεν της μεμβράνης αιμοκάθαρσης καθορίζει την τελική δυναμική της μεταφοράς της συγκεκριμένης τοξίνης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας.

Ο φώσφορος είναι μία από τις πιο γνωστές τοξίνες, η υπερφωσφαταιμία συναντάται σε πάνω από το 50% παγκοσμίως στον αιμοκαθαιρόμενο πληθυσμό, συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης επασβεστώσεων (αγγειακών και μαλακών μορίων) και θεωρείται μία από τις συνιστώσες υπεύθυνες για τη αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών. Το παραπάνω φαινόμενο έχει καταγραφεί σε μία σειρά από μελέτες από διαφορετικά μέρη του κόσμου. Στις περισσότερες απ' αυτές οι παρατηρούμενοι παράγοντες κινδύνου είναι «δοσοεξαρτώμενοι», ο κίνδυνος δηλαδή μεγαλώνει όσο τα επίπεδα του φωσφόρου στο αίμα αυξάνονται.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ασβεστίου, φωσφόρου και παραθορμόνης (PTH) συνδέονται μέσα από σειρά παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όπου οι νεφροί έχουν σημαίνοντα ρόλο⁽¹⁾. Με την προοδευτική απώλεια νεφρικής λειτουργίας οι ισορροπίες των παραπάνω μηχανισμών διαταράσσονται, με αποτέλεσμα την εμφάνιση δευτεροπαθούς υπεραπαραθυρεοειδισμού⁽²⁾. Η υπερφωσφαταιμία ενοχοποιείται για μία σειρά από διαταραχές, όπως τη δημιουργία επασβεστώσεων (αγγειακών και μαλακών μορίων), την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, που με τη σειρά τους οδηγούν στην αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα των ασθενών αυτών⁽³⁾. Γίνεται επομένως

αντιληπτό ότι διατήρηση των επιπέδων φωσφόρου σε φυσιολογικά επίπεδα, με διάφορους τρόπους και στρατηγικές, αποτελεί βασικό στόχο της θεραπευτικής προσέγγισης των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.

2. Ισοζύγιο φωσφόρου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

Το ισοζύγιο του φωσφόρου είναι διαταραγμένο στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΧΝΑ-ΤΣ, αφού η απορρόφηση του διαμέσου της δίαιτας υπερβαίνει τη δυνατότητα απομάκρυνσής του δια της καθάρσεως. Η συγκέντρωση του φωσφόρου σ' έναν τυπικό ασθενή μπορεί να υπολογιστεί ως εξής⁽⁴⁾:

Η καθημερινή πρόσληψη φωσφόρου διαμέσου της δίαιτας είναι μεταξύ 18 και 36 mmol (800-1200 mg). Με δεδομένο ότι η εντερική απορρόφηση είναι 40-80%, η τελική καθημερινή πρόσληψη ποικίλλει μεταξύ 10 και 30 mmol, που ισοδυναμεί με 100-210 mmol εβδομαδιαίως (5000 mg). Η απομάκρυνση φωσφόρου διαμέσου μίας συνεδρίας αιμοκάθαρσης σε ασθενή χωρίς υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία (χωρίς δηλαδή την δυνατότητα απομάκρυνσης 900 mg με τη διούρηση) είναι 20-40 mmol (κατά μέσο όρο 800 mg), που ισοδυναμεί εβδομαδιαίως με 60-120 mmol. Γίνεται επομένως φανερό ότι οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς έχουν θετικό ισοζύγιο φωσφόρου. Το γεγονός αυτό έχει ήδη επιβεβαιωθεί από ειδικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν από το United States Renal Data System (USRDS): την Case Mix Adequacy Study το 1990 (CMAS, N=3738) και την Dialysis Morbidity and Mortality Study το 1993 (DMMS, N=2669). Τα μέσα επίπεδα φωσφόρου και στις δύο μελέτες ήταν πρακτικά τα ίδια, CMAS 6,2 mg/dl και DMMS 6,3 mg/dl και βέβαια σαφώς υψηλότερα από τα φυσιολογικά (2,6-4,5 mg/dl). Παράλληλα το USRDS, μετά μελέτη 2 ετών, έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου συνδέονται με αυξημένη θνητότητα⁽¹⁾.

3. Θεραπευτική προσέγγιση

Οι δυνατότητες που υπάρχουν για ελάττωση του φωσφόρου αναφέρονται περιληπτικά στον Πίνακα 1 μαζί με τους αντίστοιχους περιορισμούς. Μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες ανάλογα με το στόχο τους: α) ελάττωση και β) αύξηση της απομάκρυνσης του φωσφόρου.

Δυνατότητες	Περιορισμοί
Δίαιτα	Πολλές τροφές περιέχουν φώσφορο
Δεσμευτικά του φωσφόρου	Παρενέργειες Τοξικότητα από αλουμίνιο ασβεστιαμία Συμπτώματα από το ΓΕΣ
Αποτελεσματικότερη κάθαρση	Περιορισμένη
Παρατεταμένη αιμοκάθαρση	Οργανωτικά προβλήματα/συμμόρφωση
Αυξημένη συχνότητα συνεδριών	

Πίνακας 1: Περιορισμός των επιπέδων φωσφόρου σε ασθενείς με ΧΝΝ-ΤΣ:

Δυνατότητες και περιορισμοί

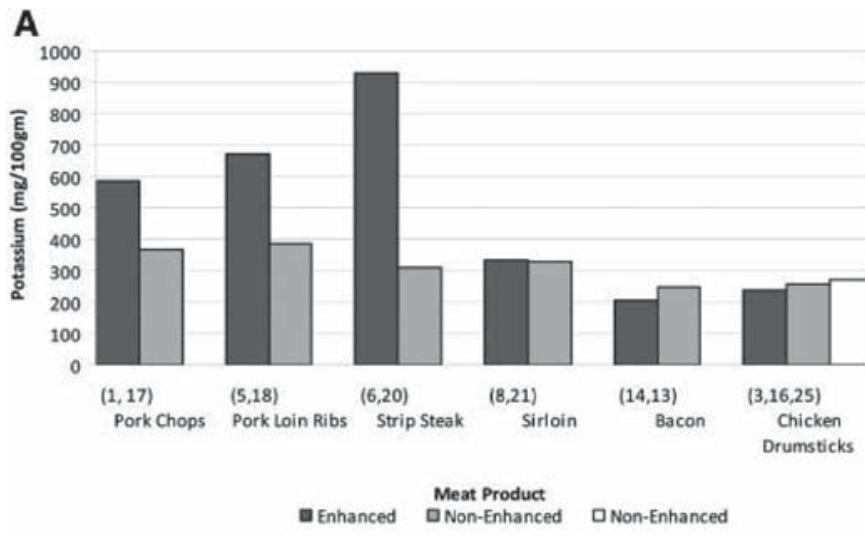
3.1. Δίαιτα

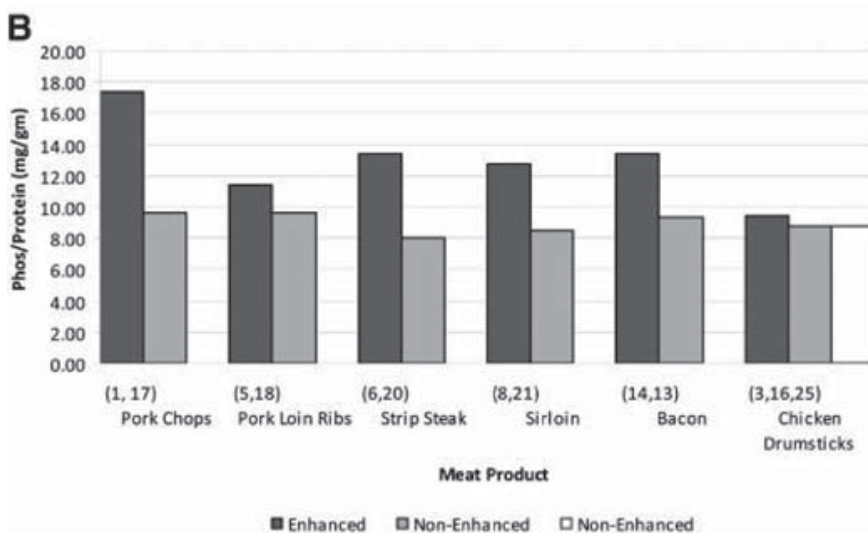
Ο διαιτητικός περιορισμός του φωσφόρου αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπευτική στρατηγική. Η εφαρμογή του στην κλινική πράξη έχει αποδειχτεί πρόκληση για πολλούς λόγους.

Οι ασθενείς χρειάζονται ιδιαίτερες διαιτητικές συμβουλές στην προσπάθεια να ελαττώσουν την πρόσληψη φωσφόρου χωρίς να επηρεαστεί σημαντικά η θρέψη τους. Για τους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση έχει προταθεί διαιτητική πρόσληψη λευκώματος (κατά ΝΚF–K/DOQI) 1-1,2 gr/kgΣΒ την ημέρα με μέγιστη αποδεκτή πρόσληψη φωσφόρου 1000 mg. Για να υπάρ-

ξουν ευεργετικά αποτελέσματα η διαιτητική πρόσληψη φωσφόρου στην πράξη πρέπει να είναι λιγότερη από 700 mg, γεγονός που είναι πρακτικά πολύ δύσκολο χωρίς τον σοβαρό επηρεασμό της θρέψης⁽⁵⁾.

Είναι γνωστές σ' όλους μας οι λίστες με τις τροφές με υψηλή συγκέντρωση σε φωσφόρο. Στην πραγματικότητα, ο μεγαλύτερος κίνδυνος προκύπτει από τα *συντηρητικά των τροφών*. Υπολογίζεται ότι περίπου 1000 mg φωσφόρου την ημέρα προσλαμβάνονται διαμέσου των συντηρητικών και το 100% απορροφάται στην συστηματική κυκλοφορία, ποσοστό μεγαλύτερο από την απορρόφηση του φωσφόρου σε μη επεξεργασμένες τροφές⁽⁵⁾. Μία ιδιαίτερη πηγή φωσφόρου που αναγνωρίζεται είναι αυτή που προκύπτει από το λεγόμενη «βελτίωση» των νωπών κρεάτων και προϊόντων πουλερικών. Αυτή η βελτίωση συνίσταται στην έγχυση ενός διαλύματος νερού με άλατα νατρίου, καλίου και φωσφορικά, καθώς και τα αντιοξειδωτικά και αρωματικές ουσίες στο κρέας από μηχάνημα κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας, διεργασίες που αυξάνουν την περιεκτικότητα των τροφών σε φώσφορο⁽⁶⁾ (Πίνακας 2).





Πίνακας 2: Συγκέντρωση σε φώσφορο και κάλιο παραγόντων κρέατος (*δεδομένα είναι από το άρθρο: Richard A. Sherman and Ojas Mehta Phosphorus and Potassium Content of Enhanced Meat and Poultry Products: Implications for Patients Who Receive Dialysis, *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(8): 1370-1373)

Η παραπάνω ποσότητα φωσφόρου στη δίαιτα επηρεάζει δυσμενώς και την αποτελεσματικότητα των δεσμευτικών των φωσφόρου (για τα οποία θα γίνει αναφορά αναλυτικότερα στη συνέχεια). Για παράδειγμα, με διαιτητική πρόσληψη φωσφόρου 8400 mg/εβδομάδα (1200 mg/24ωρο), τα δεσμευτικά και η αιμοκάθαρση πρέπει να «απομακρύνουν» 5040 mg/εβδομάδα (με την παραδοχή ότι το 60% του φωσφόρου απορροφάται). Αν η αιμοκάθαρση απομακρύνει περίπου 3000 mg, τότε τα δεσμευτικά πρέπει απομακρύνουν τα υπόλοιπα 2040 mg. Με τη χρήση των συντηρητικών-προσθετικών των τροφών η πρόσληψη φωσφόρου αυξάνει από τα 1200 στα 1500 mg την ημέρα (με πολύ συντηρητικούς υπολογισμούς), μία αύξηση 25% που αυξάνει τις απαιτήσεις σε δεσμευτικά κατά 62%^(7,8).

3.2. Δεσμευτικά

Η ουσιαστική έλλειψη αποτελεσματικότητας στη θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας μόνο με δίαιτα καθιστά αναγκαίο να εστιάσουμε την προσοχή στις φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες είναι ικανές να εξαλείψουν το πλεόνασμα του φωσφόρου. Υπολογίζεται ότι περίπου 95% των ασθενών με ΧΝΑ-ΤΣ θα χρησιμοποιήσουν κάποια στιγμή δεσμευτικά του φωσφόρου.

Στη 10ετία του '70 οι ενώσεις που περιέχουν αργίλιο, με τη μορφή υδροξειδίου του αργιλίου και το ζελέ του ανθρακικού αλουμίνιο ήταν το πρότυπο θεραπείας για τον έλεγχο της υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς με ΧΝΑ-ΤΣ, εξαιτίας της άκρως αποτελεσματικής φωσφοροδεσμευτικής τους δράσης. Εντούτοις, η απορρόφηση των μικρών ποσοτήτων αλουμινίου απ' αυτές τις ενώσεις και κυρίως το αλουμίνιο που απορροφάται από το υγρό της αιμοκάθαρσης οδηγούσαν στη συσσώρευση αλουμινίου στο πλάσμα και στους ιστούς των ασθενών αυτών, προκαλώντας το σύνδρομο γνωστό ως εγκεφαλοπάθεια από αλουμίνιο⁽⁹⁾. Σύνδρομο το οποίο θεωρήθηκε σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνο για την παθογένεια της αναιμίας⁽¹⁰⁾ και την εμφάνιση οστεομαλακίας⁽¹¹⁾. Ως εκ τούτου, εξαιτίας του υψηλού επιπέδου τοξικότητας του αλουμινίου ιδιαίτερα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στα οστά αυτό ως δεσμευτικό του φωσφόρου δεν χρησιμοποιείται πλέον, παρά καταχρηστικά μετά από αποτυχία άλλων θεραπειών και για πολύ μικρό χρονικό διάστημα.

Από τη 10ετία του '80 και πιο έντονα στη 10ετία του '90, το ανθρακικό και το οξικό ασβέστιο αντικατέστησαν τις ενώσεις που περιέχουν αργίλιο⁽¹²⁾. Η ευρεία διάδοσή τους βασίστηκε στην αποτελεσματικότητα, στην ανεκτικότητα και στο χαμηλό τους κόστος. Στην κλινική πράξη, απαιτείται υψηλή δόση ανθρακικού ασβεστίου για τη μείωση του φωσφόρου (μέσος όρος

των 6 gr/24ωρο) σε αποδεκτά επίπεδα εξαιτίας της μειωμένης φωσφοροδεσμευτικής ικανότητάς του σε σχέση με το αλουμίνιο (απαιτείται επομένως μεγάλος αριθμός δισκίων)⁽¹³⁾. Παράλληλα, το ανθρακικό ασβέστιο περιέχει ένα υψηλό ποσοστό των στοιχειακού ασβεστίου (40%). Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε υπερασβεστιαμία, επασβεστωση των αγγείων με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών αυτών⁽¹⁴⁾. Επιπλέον, η ανάγκη για συμπληρώματα βιταμίνης D₃ για την αντιμετώπιση του υπερπαραθυρεοειδισμού, μαζί με τη θεραπεία με βάση το ασβέστιο, μπορεί να υπερ-καταστείλει την έκκριση PTH, να αυξήσει την απορρόφηση του ασβεστίου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αδυναμικής νόσου και υπερασβεστιαμίας⁽¹⁵⁾. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει επίσης να δίνεται στη χρονική στιγμή της χορήγησης. Σημαντικά περισσότερο στοιχειακό ασβέστιο απορροφάται όταν ανθρακικό ασβέστιο δίνεται με άδειο στομάχι ή 2 ώρες μετά τα γεύματα, σε σύγκριση με τη χορήγηση πριν ή αμέσως μετά τα γεύματα⁽¹⁵⁾.

Το *οξικό ασβέστιο* (περιέχει περίπου 25% στοιχειακού ασβεστίου) επιτυγχάνει παρόμοια αποτελέσματα με το ανθρακικό ασβέστιο με σαφώς χαμηλότερη δόση (σχεδόν 50%), με αποτέλεσμα η επίπτωση της υπερασβεστιαμίας να είναι μικρότερη σε σύγκριση με το ανθρακικό ασβέστιο^(15,16). Στην πραγματικότητα, έχει αποδειχτεί ότι έχει καλύτερη ικανότητα δέσμευσης από το ανθρακικό ασβέστιο (δεσμεύει την 2πλάσια ποσότητα φωσφόρου ανά μονάδα ασβεστίου). Αυτό αποδίδεται στην καλύτερη διαλυτότητά του στο νερό (10000 φορές περισσότερο από το ανθρακικό ασβέστιο) και στην επαρκή διαλυτότητά του, τόσο σε όξινα, όσο και στα αλκαλικά διαλύματα. Η συνακόλουθη μικρότερη απορρόφηση ασβεστίου οδηγεί σε λιγότερα υπερασβεστιαμικά επεισόδια, τα οποία είναι το σημείο εκκίνησης για επικίνδυνες μακροπρόθεσμες επιπλοκές, όπως οι αγγειακές

επασβεστώσεις^(15,16).

Η υπερασβεστιαμία, ωστόσο, έχει συνδεθεί, τόσο με το ανθρακικό, όσο και με το οξικό ασβέστιο. Άλλοτε μικρές και άλλοτε μεγαλύτερες ανησυχίες έχουν διατυπωθεί όσον αφορά στο αυξημένο φορτίο του ασβεστίου και του πιθανού ρόλου του στην εξέλιξη των στεφανιαίων επασβεστώσεων, με επακόλουθο την αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών με ΧΝΑ-ΤΣ. Αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν ρίχνουν πλήρως σ' όλες τις πτυχές της παραπάνω θεωρίας σωστά αναζητήθηκαν εναλλακτικές λύσεις με δεσμευτικά του φωσφόρου χωρίς ασβέστιο και σοφά έχουν διερευνηθεί σε μεγάλο μέγεθος⁽¹⁵⁾. Όλα τα παραπάνω προβλήματα που σχετίζονται τόσο με το αλουμίνιο όσο και με το ασβέστιο ως βάση για τη δημιουργία δεσμευτικών του φωσφόρου οδήγησαν στη σημαντική κλινική ανάγκη για την ανάπτυξη και τη διάθεση πιο αποτελεσματικών και καλύτερα ανεκτών ενώσεων για τη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας χωρίς τους περιορισμούς των προηγούμενων θεραπειών.

Άλατα του μαγνησίου (υδροξείδιο του μαγνησίου, ανθρακικό μαγνήσιο ή και συνδυασμός με ασβέστιο: calcium acetate/magnesium carbonate) έχουν μελετηθεί ως προσθήκες ή εναλλακτικές λύσεις στην αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας. Οι παράγοντες αυτοί αρχικά δεν είχαν αποδειχτεί ιδιαίτερα αποτελεσματικοί, ενώ προσαρμογές στη σύνθεση του διαλύματος αιμοκάθαρσης κρίθηκαν απαραίτητες. Με δεδομένη τη χαμηλότερη αποτελεσματικότητά τους απαιτούνται πολύ μεγαλύτερες δόσεις με δυσμενείς συνέπειες όπως διάρροια, υπερκαλιαιμία και υπερμαγνησισαιμία^(15,17). Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα το CaMg έχοντας καλή ανεκτικότητα με περιορισμένες παρενέργειες έχει χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση φωσφοροδεσμευτικού.

Στην πραγματικότητα η πρώτη από τις ενώσεις που άνοιξε μία άλλη

προοπτική στην αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας ήταν η *υδροχλωρική σεβελαμέρη (sevelamer)*, ένα κατιονικό πολυμερές που δεν περιέχει ασβέστιο, αργίλιο ή άλλα μέταλλα και δεν απορροφάται από το έντερο^(18,19). Πρόκειται για μία ρητίνη ανταλλαγής που δεσμεύει φωσφόρο και απελευθερώνει χλώριο. Η υδροχλωρική σεβελαμέρη έχει μελετηθεί εκτενώς, τόσο στη φάση της προ-κλινικής, όσο και της κλινικής εφαρμογής και έχει παρατηρηθεί ότι το μόριό της μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα του φωσφόρου σε ασθενείς με ΧΝΑ-ΤΣ υπό αιμοκάθαρση^(20,21,22). Επιπλέον, σε σύγκριση με την παραδοσιακή θεραπεία με ασβέστιο ή με αλουμίνιο, η θεραπεία με σεβελαμέρη δεν συνοδεύεται από υπερασβεστιαϊμία ή «δηλητηρίαση» από αλουμίνιο^(22,23). Η μειωμένη συχνότητα εμφάνισης υπερασβεστιαϊμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σεβελαμέρη επιτρέπει τη θεραπεία με υψηλότερες δόσεις παραγώγων της βιταμίνης D₃ για τον καλύτερο έλεγχο του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Ως πρόσθετο όφελος έχει αποδειχτεί ότι η χρήση της σεβελαμέρης μειώνει σημαντικά τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας⁽²²⁾, αυξάνει τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες κατά περίπου 20% και μειώνει τα επίπεδα της ΡΤΗ⁽²⁴⁾, ενώ σε πειραματικό ζωικό μοντέλο, έχει παρατηρηθεί ότι η σεβελαμέρη προκαλεί μείωση του βάρους του παραθυρεοειδούς αδένου με αντίστοιχη μείωση στον ορό των επιπέδων ΡΤΗ. Πιθανά παθογενετικός μηχανισμός είναι η παλινδρόμηση της υπετροφίας των κυττάρων του αδένου⁽²⁵⁾. Τέλος, μία ακόμα ευεργετική επίδραση της σεβελαμέρης είναι η εξασθένιση των αγγειακών και ειδικά των στεφανιαίων επασβεστώσεων με την χρήση της⁽²⁴⁾. Το γεγονός έχει επιβεβαιωθεί με Electron Beam Computed Tomography⁽²⁶⁾. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έχει απόλυτα εξακριβωθεί αν η ευεργετική αυτή επίδραση της σεβελαμέρης αντικατατοπρίζει το ρόλο της ως δεσμευτικό του φωσφόρου ή αποτελεί την κύρια

συνέπεια ελάττωσης του επιπέδου των λιπιδίων. Σε κάθε περίπτωση, η σεβελαμέρη αντιπροσωπεύει ένα σημαντικότατο βήμα προόδου στη διαχείριση και αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας. Οι υψηλές δόσεις της (3,2-8 gr/24ωρο) είναι αναγκαίες συχνά για να επιτευχθεί ο στόχος.

Με την εμφάνιση του νέου αυτού φωσφοροδεσμευτικού άνοιξε και ο δρόμος της σύγκρισης σε πολλά επίπεδα. Μία προοπτική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη προσπάθησε να εξακριβώσει αν το οξικό ασβέστιο ή η υδροχλωρική σεβελαμέρη επιτυγχάνει καλύτερα τους θεραπευτικούς στόχους των επιπέδων φωσφόρου και του γινομένου $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ ⁽²⁷⁾. Κατά τη διάρκειά της (8 εβδομάδες), οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, είτε σε οξικό ασβέστιο, είτε σε σεβελαμέρη. Μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που λάμβαναν οξικό ασβέστιο πέτυχαν το στόχο των NKF-K/DOQI με επίπεδα φωσφόρου $\leq 5,5$ mg/dl, έχοντας όμως επίπεδα ασβεστίου σημαντικά υψηλότερα. Ωστόσο, ο στόχος αυτός δεν επιτεύχθηκε ποτέ στην ομάδα της σεβελαμέρης. Αυτή η μελέτη ήταν η πρώτη που έδειξε ότι το οξικό ασβέστιο είναι πιο αποτελεσματικό στη μείωση του φωσφόρου και του γινομένου $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ σε σύγκριση με την σεβελαμέρη.

Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε σύγκρουση με μία προηγούμενη, ανοιχτή κλινική μελέτη η οποία συνέκρινε την υδροχλωρική σεβελαμέρη με τα άλατα ασβεστίου (ανθρακικό και οξικό)⁽²⁴⁾. Στη μελέτη αυτή δεν υπήρχε διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο παρασκευασμάτων, παρατηρήθηκε όμως σημαντικά μικρότερος αριθμός αγγειακών και στεφανιαίων επασβεστώσεων στη ομάδα της σεβελαμέρης. Ο ακριβής μηχανισμός, όπως αναφέρθηκε παραπάνω δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος.

Στον ιδιότυπο αυτό ανταγωνισμό αποτελεσματικότητας των δεσμευτικών του φωσφόρου έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι νέοι δείκτες, όπως τα επίπεδα του Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23). Αυτός ο αναστολέας

της σωληναριακής επαναρρόφησης φωσφόρου σε ασθενείς με ΧΝΑ-ΤΣ σχετίζεται με την εναπόθεση ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία (coronary artery calcium [CAC] score), όπως φαίνεται σε υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία⁽²⁸⁾. Σε μία μελέτη 46 ασθενών υπό αιμοκάθαρση, εκείνοι που λάμβαναν σεβελαμέρη με άλατα ανθρακικού ασβεστίου είχαν στατιστικά σημαντική μείωση στον ορό FGF-23 επιπέδων μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στους ασθενείς που λάμβαναν μόνο ανθρακικό ασβέστιο⁽²⁹⁾. Μέσα από μία σειρά από μελέτες φαίνεται ότι η χρήση των δεσμευτικών του φωσφόρου που περιέχουν ασβέστιο έχει μάλλον δυσμενή επίδραση στις αγγειακές επασβεστώσεις σε σύγκριση με την υδροχλωρική σεβελαμέρη^(30,24,31,32). Τα αντιφατικά αποτελέσματα σε κάποιες περιπτώσεις προέρχονται από διαφορές στο σχεδιασμό, στον πληθυσμό, στο χρησιμοποιούμενο στην αιμοκάθαρση διάλυμα ασβεστίου και στα επίπεδα της PTH σε κάθε περίπτωση.

Ρόλο στη σύγκριση έχει σίγουρα και η επίδραση της υδροχλωρικής σεβελαμέρης στο οστόν, το πως δηλαδή επηρεάζει την αναγεννητική του ικανότητα, την ασβεστοποίηση και τον όγκο του. Αν οι παραπάνω επιδράσεις μεταφράζονται σε αύξηση της οστικής δύναμης ή περαιτέρω ανάπτυξη στα παιδιά είναι κάτι που μένει να διευκρινιστεί⁽²⁸⁾. Σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΑ-ΤΣ, τόσο η αδυναμική οστική νόσος (low bone turn over), όσο και η high bone turn over είναι εξαιρετικά συχνές και μπορούν να συνυπάρχουν. Η high bone turn over έχει ενοχοποιηθεί για οστικά κατάγματα, δυσμορφίες και διαταραχές της ανάπτυξης στα παιδιά, ενώ η low bone turn over σχετίζεται με υπερασβεστιαϊμία, αγγειακές επασβεστώσεις και επιδείνωση της ανάπτυξης στα παιδιά. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με υδροχλωρική σεβελαμέρη έναντι των αλάτων του ασβεστίου μπορεί να αλλάξει την ιστομορφολογία του οστού προς την

κατεύθυνση της βελτίωσης της κλινικής εικόνας της οστικής νόσου⁽²⁸⁾.

Εκτός από τη συζήτηση για την αποτελεσματικότητα σ' όλες τις εκφάνσεις της, ανησυχίες κατά καιρούς έχει προκαλέσει η μη καλή ανεκτικότητα της υδροχλωρικής σεβελαμέρης σε 9-34% του αιμοκαθαιρόμενου πληθυσμού⁽³³⁾ και η επιδείνωση της μεταβολικής οξέωσης (η οποία έχει αναφερθεί ότι συμπεριφέρεται ως ουραιμική τοξίνη), οδηγώντας σε επίπεδα διπτανθρακικών 17-19 mEq/L, πολύ κάτω από τα επίπεδα 22 mEq/L που προτείνονται από τα K/DOQI⁽³⁴⁾. Την ανάγκη αντιμετώπισης των παραπάνω προβλημάτων ήρθε να αντιμετωπίσει το *sevelamer* (σεβελαμέρη) *carbonate* (ανθρακικό). Πρόκειται για μία ρητίνη ανταλλαγής ανιόντων με την ίδια πολυμερική δομή με την υδροχλωρική σεβελαμέρη όπου το ανθρακικό σκέλος είναι μία εναλλακτική λύση στο χλωριούχο. Το ενεργό μόριο υπεύθυνο για τη δέσμευση των φωσφορικών παραμένει το ίδιο. Αναζητώντας κλινικά δεδομένα η ανθρακική σεβελαμέρη φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματική με την υδροχλωρική, τόσο στην αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας, όσο και της υπερλιπιδαιμίας^(31,35). Αν και η χρήση αυξημένων δόσεων και εδώ προκαλεί προβληματισμό, το καλύτερο αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης με την ίδια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας όπως η υδροχλωρική σεβελαμέρη δεν μπορούν παρά να χαρακτηριστούν αξιοσημείωτα.

Το τελευταίο διάστημα μία άλλη ουσία, το *λανθάνιο* (*lanthanum carbonate*) έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον ως δεσμευτικό του φωσφόρου⁽³⁶⁾. Ανήκει σε μία ομάδα γνωστή ως «λανθανίδες» και έχει χαμηλή διαλυτότητα. Το λανθάνιο είναι μία ένωση ελεύθερη ασβεστίου και αλουμινίου, που έχει αποδειχτεί ότι διαθέτει φωσφοδεσμευτική δραστηριότητα παρόμοια με του αλουμινίου, με το πλεονέκτημα της ελάχιστης απορρόφησης^(36,37). Η δραστηριότητά του αυτή υλοποιείται σε ένα περιβάλλον με pH από 3 έως

5. Η απορρόφησή του θεωρείται ότι είναι εξαιρετικά χαμηλή, με συνέπεια την χαμηλή συγκέντρωσή του στους ιστούς⁽³⁷⁾. Ένα υψηλό ποσό του λανθανίου που προσλαμβάνεται αποβάλλεται στα κόπρανα (κύρια οδός αποβολής είναι η χολική) ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να έχει υψηλές συγκεντρώσεις σε ιστούς των ασθενών με μειωμένη νεφρική λειτουργία^(37,38). Οι ασθενείς με ΧΝΑ-ΤΣ που έλαβαν θεραπεία με ανθρακικό λανθάνιο (2,5-3,8 gr/24ωρο για 2 χρόνια) πέτυχαν ουσιαστική μείωση του φωσφόρου^(39,40,41). Μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό λανθανίου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία⁽⁴²⁾. Υπό το φως των εμπειριών του παρελθόντος με χρόνια κατάποση αλουμινίου και την επακόλουθη τοξικότητα, η μακροπρόθεσμη ασφάλεια με ανθρακικό λανθάνιο παραμένει μία μεγάλη ανησυχία. Σε ζωικά μοντέλα της χρόνιας νεφρικής νόσου, η από του στόματος χορήγηση του λανθανίου έχει οδηγήσει στην αύξηση της περιεκτικότητάς του στο ήπαρ, τους πνεύμονες και τους νεφρούς^(42,43), καθώς και μείωση της οστικής αναγέννησης με την εμφάνιση οστεομαλακίας⁽⁴⁴⁾. Ωστόσο, αυτό ενδέχεται να σχετίζεται με μείωση του φωσφόρου και όχι με προκαλούμενη τοξικότητα από το λανθάνιο⁽¹⁵⁾.

Η χρήση του λανθανίου φαίνεται να επιτυγχάνει σημαντική μείωση του γινομένου ασβεστίου/φωσφόρου και των επιπέδων PTH με δόση 1500-3000 mg/24ωρο⁽³⁹⁾. Η υπερασβεστιαϊμία δεν σχετίστηκε με τη θεραπεία, ενώ και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες μ' αυτές που καταγράφονται στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, η εξέλιξη προς το φυσιολογικό των οστικών ιστομορφομετρικών παραμέτρων τεκμηριώθηκε σε μελέτες 12 μηνών με επαναλαμβανόμενες βιοψίες οστού^(45,46). Οι μελέτες αυτές έδειξαν βελτίωση στις οστικές ιστομορφομετρικές παραμέτρους, καμία εξέλιξη σε αδυναμική νόσο, ενώ δεν προέκυψαν στοιχεία επηρεασμού της οστικής παθολογίας σχετιζόμενα με το αλουμίνιο. Επιπλέον, έχει

αναφερθεί ότι σε 11 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανθρακικό λανθάνιο για περισσότερο από 4 χρόνια δεν προέκυψαν ενοχοποιητικά στοιχεία για τοξικές επιδράσεις στα οστά τύπου αλουμινίου⁽⁴⁷⁾. Τέλος, η βελτίωση της υγείας των οστών και η πρόληψη των μεταστατικών επασβεστώσεων σε ασθενείς με ΧΝΑ-ΤΣ είναι ένα άλλο πλεονέκτημα που επιτυγχάνεται με τη χρήση της ουσίας αυτής εξαιτίας της μειωμένης επίπτωσης της υπερασβεστιαϊμίας.

Το λανθάνιο, ως εκ τούτου, είναι ένα αποτελεσματικό, καλά ανεκτό, τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με το ανθρακικό ασβέστιο, δεσμευτικό του φωσφόρου⁽⁴⁸⁾. Ωστόσο, παρά τα πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για να τεκμηριώσουν οριστικά την μακροχρόνια ασφάλειά του σε σχέση με την εναπόθεσή του στους ιστούς, καθώς και την αποτελεσματικότητά του σε σχέση με τις αγγειακές επασβεστώσεις, τον οστικό μεταβολισμό και την αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας.

Ο σταθεροποιημένος πολυπυρηνικός τρισθενής σίδηρος (Hydroxide) είναι μία νέα ένωση, η οποία έχει δείξει in vitro αξιοσημείωτη φωσφοροδεσμευτική ικανότητα. Είναι αδιάλυτο πολυπυρηνικό υδροξείδιο του σιδήρου, το οποίο δρα διαμέσου της δημιουργίας ενός συμπλόκου σιδήρου-φωσφόρου. Αν και η μελέτη αυτής της ένωσης είναι ακόμα στο προκλινικό στάδιο^(38,49), έχει επιδείξει φωσφοροδεσμευτική αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη μ' άλλες ουσίες ελεύθερες ασβεστίου και αλουμινίου. Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη ασφάλεια όσον αφορά την απελευθέρωση του σιδήρου και η πιθανή αλληλεπίδραση με απορρόφηση των μικροθρεπτικών συστατικών απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

3.3. Αναδυόμενες θεραπείες

Αν και δεν έχουν ένδειξη για τη θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας, τα καλσιμιμητικά (calcimimetics) αποτελούν μία νέα κατηγορία φαρμάκων για τη θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και φαίνεται να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην επιλογή των φωσφοροδεσμευτικών⁽⁵⁰⁾. Το *cinacalcet* είναι το πρώτο στην κατηγορία του που τροποποιεί τη δράση του υποδοχέα του ασβεστίου (calcium sensing receptor-CSR), αυξάνοντας την ευαισθησία του προς το εξωκυττάριο ασβέστιο⁽⁵¹⁾. Ο CSR είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης PTH και η ενεργοποίησή του διαμέσου των επιπέδων του ασβεστίου οδηγεί σε μία αλληλουχία ενδοκυτταρικών συμβάντων που προκαλούν μειωμένη έκκριση PTH. Σε τρεις μεγάλες, προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, μελέτες το *cinacalcet* μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της PTH συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο^(52,53,54). Παράλληλα μείωσε σημαντικά τα επίπεδα φωσφόρου, ασβεστίου και του γινομένου $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ και στις 3 μελέτες για μία περίοδο 26 εβδομάδων. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά μπορεί να σχετίζεται με την εξασθενημένη απελευθέρωση PTH και την επακόλουθη μετατροπή σε ανόργανες ουσίες των οστών, παρόμοια μ' αυτήν που παρατηρείται κατά την περίοδο μετά τη χειρουργική παραθυρεοειδεκτομή (hungry bone syndrome). Η επακόλουθη υπασβεστιαμία (ασβέστιο ορού < 7,5 mg/dl) με συχνότητα 5-8% αντιμετωπίζεται με αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου, είτε διαμέσου του διαλύματος αιμοκάθαρσης, είτε με συμπληρώματα από το στόμα⁽¹⁵⁾.

4. Αυξημένη απομάκρυνση φωσφόρου διαμέσου αιμοκάθαρσης

Για την καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού κάθαρσης του φωσφόρου είναι καλό να γίνει αναλυτικότερη αναφορά την κινητική του κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Είναι γνωστό ότι ο φωσφόρος είναι κατεχοχρήν ενδοκυττάριο ιόν. Η κατανομή του στα διάφορα διαμερίσματα του οργανισμού φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα 3:

	Phosphate <i>mmol</i>	Total %
Bone	19000	85.00
Soft tissues	3200	14.00
Teeth	100	0.50
Interstitial fluid	10	0.05
Plasma	3.5	0.02
Erythrocytes	6.5	0.03

Πίνακας 3: Κατανομή του φωσφόρου στα διαμερίσματα του οργανισμού (*δεδομένα από το *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*)

Είναι φανερό ότι μόνο 3,5 mmol φωσφόρου στο πλάσμα είναι «διαθέσιμα» για απομάκρυνση στην αιμοκάθαρση. Αν γίνει σύγκριση της συγκέντρωση του φωσφόρου στο πλάσμα με την ποσότητα του φωσφόρου που απομακρύνεται σε κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης (20-40 mmol), φαίνεται ότι άλλες αποθήκες φωσφόρου, πλην του πλάσματος, συνδράμουν στην τελική ποσότητα φωσφόρου που απομακρύνεται σε κάθε συνεδρία. Μία τέτοια φαίνεται να είναι το διαμέρισμα του διάμεσου υγρού (10 mmol). Η ποσόστωση κι εδώ είναι μικρή, οπότε εξάγεται το συμπέρασμα ότι η μεγαλύτερη συνεισφορά προέρχεται από τον ενδοκυττάριο χώρο.

Πριν από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης ο φωσφόρος κατανέμεται ανισότιμα μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου. Η συγκέντρωση στον ενδοκυττάριο χώρο είναι 50 φορές μεγαλύτερη από τον εξωκυττάριο⁽⁶⁵⁾. Η

κινητική του φωσφόρου δεν ακολουθεί την κινητική της ουρίας, η οποία βαθμιαία ελαττώνεται καθ' όλη τη διάρκεια της κάθαρσης. Όταν αρχίζει η συνεδρία η συγκέντρωση του φωσφόρου στο πλάσμα ελαττώνεται δραστικά τα πρώτα 60-90 min. Μετά την αρχική αυτή φάση, τα χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου (περίπου το 40% των επιπέδων προ-συνεδρίας), οδηγούν σε ελάττωση την κλίση διάχυσης εκατέρωθεν της μεμβράνης, άρα και το βαθμό κάθαρσης για το υπόλοιπο της συνεδρίας. Το κρίσιμο σημείο σ' αυτό το στάδιο είναι η μεταφορά φωσφόρου από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο για να μπορεί στη συνέχεια να γίνει κάθαρση διαμέσου της μεμβράνης. Όταν τελειώσει η συνεδρία η μεταφορά αυτή συνεχίζεται, δημιουργώντας νέα δεδομένα στο ισοζύγιο, φαινόμενο γνωστό ως αναπήδηση (rebound). Ο χρόνος για την ολοκλήρωση του φαινομένου είναι από 30 min μέχρι μερικές ώρες⁽⁶⁶⁾. Συνεπώς η κινητική του φωσφόρου κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης ακολουθεί το μοντέλο των δύο διαμερισμάτων, του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου διαμερίσματος.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα η απομάκρυνση περαιτέρω του φωσφόρου με την αιμοκάθαρση μπορεί να γίνει, θεωρητικά, με τρεις τρόπους: α) αυξάνοντας τη ροή αίματος ή χρησιμοποιώντας μεμβράνες με μεγαλύτερη διαπερατότητα σε φωσφόρο, β) αυξάνοντας την περαιτέρω μεταφορά φωσφόρου από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο, διαμέσου της διόρθωσης της οξέωσης και γ) αυξάνοντας τη διάρκεια ή/και τη συχνότητα των συνεδριών αιμοκάθαρσης.

4.1. Αυξημένη κάθαρση

Διαφορές στη δυνατότητα μιας μεμβράνης για κάθαρση φωσφόρου δεν συνεπάγεται απαραίτητα και αυξημένη απομάκρυνση του. Μελέτη σε

5 high-flux (υψηλής διαβατότητας) μεμβράνες έδειξε ότι η κάθαρση φωσφόρου *in vitro* (130-166 ml/min) ελαττώνεται *in vivo* (80,9-104,5 ml/min) και η ολική ποσότητα φωσφόρου που απομακρύνεται σε κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης δεν διέφερε στατιστικά για κάποια μεμβράνη και περιοριζόταν για όλες μεταξύ 29,4-32,9 mmol⁽⁵⁷⁾. Το παραπάνω φαινόμενο έχει την εξήγηση του: Η δυνατότητα κάθαρσης φωσφόρου διαμέσου της μεμβράνης είναι μεγαλύτερη από νερό και πλάσμα απ' ότι από ολικό αίμα. Σε αντίθεση με την ουρία ο φωσφόρος δεν διαχέεται ελεύθερα με τον ίδιο βαθμό διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα τα ερυθρά αιμοσφαίρια να λειτουργούν ως φραγμός στη διάχυση του φωσφόρου, αυξάνοντας την αντίσταση από την πλευρά της μεμβράνης με το αιματικό διαμέρισμα. Το φαινόμενο επιτείνεται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, καθώς με την υπερδιήθηση αυξάνεται ο αιματοκρίτης⁽⁵⁾. Έχει επίσης μελετηθεί ο βαθμός ελάττωσης της συγκέντρωσης φωσφόρου κατά τη διάρκεια συνεδρίας στα μέσα της εβδομάδας, η στιγμιαία ελάττωση μετά από μία ώρα κάθαρσης, καθώς και η εβδομαδιαία κάθαρση του φωσφόρου με διαφορετικές low-flux (χαμηλής διαβατότητας) μεμβράνες⁽⁵⁸⁾. Το συμπέρασμα ήταν ότι η κάθαρση του φωσφόρου δε μπορεί να αποτελέσει κριτήριο για την ταξινόμηση των μεμβρανών.

Μεμονωμένα, η αύξηση της ροής αίματος κατά την συνεδρία (>300 ml/min) έχει περιορισμένες ευεργετικές ικανότητες στην κάθαρση του φωσφόρου σε αντίθεση με την αύξηση της ροής του διαλύματος που προσφέρει μικρή αλλά σημαντική (10%) αύξηση της κάθαρσης⁽¹⁵⁾.

4.2. Καθυστερημένη διόρθωση της οξέωσης

Έχει προταθεί ότι η αργή διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης κατά τη

διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απομάκρυνση φωσφόρου. Το φαινόμενο έχει αποδοθεί στην αυξημένη μεταφορά φωσφόρου από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Ωστόσο δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένο ότι τα παραπάνω αφορούν όλους τους ασθενείς⁽⁵⁹⁾. Παρόλα αυτά έχει δειχθεί ότι μία σωστή διόρθωση του μεταβολικού προφίλ των ασθενών περιορίζει τις «παρενέργειες του υπερπαραθυρεοειδισμού» και οδηγεί σε βελτίωση της γενικότερης κλινικής τους εικόνας⁽⁵⁵⁾.

4.3. Διάρκεια και συχνότητα συνεδριών αιμοκάθαρσης

Σε ιδανικές συνθήκες, επαρκής αιμοκάθαρση, σε οποιαδήποτε μορφή θα απομάκρυνε επαρκείς ποσότητες όλων των ουραιμικών τοξινών, συμπεριλαμβανόμενου του φωσφόρου. Ακόμα όμως και η συμβατική διαλείπουσα αιμοδιαδιήθηση βελτιώνει την αφαίρεση φωσφόρου συγκρατημένα (1030 και 1700 mg/συνεδρία). Η διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης έχει αποδειχτεί ότι είναι βασικός παράγοντας στην προσφερόμενη στον ασθενή «δόση» κάθαρσης, ενώ ταυτόχρονα μία παράταση του χρόνου της αυξάνει τον βαθμό απομάκρυνσης ουραιμικών τοξινών. Έχοντας περιγράψει την κινητική του φωσφόρου κατά τη διάρκεια της συνεδρίας (όπου η κυρίως απομάκρυνση λαμβάνει χώρα τα πρώτα 60-90 λεπτά) γίνεται κατανοητό ότι μία παράταση του χρόνου δεν συμβάλλει στην περαιτέρω απομάκρυνσή του. Από την άλλη, η αύξηση της συχνότητας αιμοκάθαρσης περισσότερο από 3 φορές εβδομαδιαίως, ως λύση που ομοιάζει περισσότερο με την φυσιολογική νεφρική λειτουργία έχει προταθεί εδώ και 3 10ετίες⁽⁶⁰⁾. Αιμοκάθαρση 6 ακόμα και 7 φορές την εβδομάδα σε ασθενείς με ΧΝΑ-ΤΣ έχει μελετηθεί από διάφορες επιστημονικές ομάδες και έχει δείξει καλύ-

τερο έλεγχο του φωσφόρου με μικρότερες δόσεις φωσφοροδεσμευτικών φαρμάκων^(61,62).

Συγκεκριμένα έχει δοκιμαστεί σύντομη, καθημερινή αιμοκάθαρση με ρυθμούς ροής αίματος (Qb) 450 ml/min, ροής διαλύματος (QD) 800 ml/min, διάρκειας 1,5 έως 2,5 ώρες, και με συχνότητα 6 έως 7 συνεδρίες την εβδομάδα. Εναλλακτικά, αργή νυκτερινή αιμοκάθαρση (NH) συνεπάγεται Qb από 150 έως 300 ml/min, Qd των 300 ml/min, διάρκειας από 6 έως 8 ώρες τη συνεδρία, με συχνότητα 6-7 νύχτες την εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια μίας 4ετούς μελέτης, όπου συγκρίθηκαν ασθενείς, είτε υπό συμβατική διαλείπουσα αιμοκάθαρση, είτε υπό καθημερινή μικρής διάρκειας αιμοκάθαρση, είτε υπό νυκτερινή αιμοκάθαρση, η επιλογή που συνδυάστηκε με καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων φωσφόρου και ταυτόχρονο περιορισμό της χρήσης φωσφοροδεσμευτικών ήταν η αργή νυκτερινή αιμοκάθαρση^(61,63,64,65). Σε μερικές περιπτώσεις χρειάστηκε τροποποίηση της συγκέντρωσης του διαλύματος σε ασβέστιο εξαιτίας υπασβεστιαϊμίας, αλλά γενικότερα η νυκτερινή αιμοκάθαρση έχει συνδεθεί με καλύτερη ρύθμιση φωσφόρου, καλύτερη ποιότητα ζωής, επαρκέστερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και μείωση των απαιτήσεων για φαρμακευτική αγωγή. Δεν λείπουν όμως και τα εμπόδια της εφαρμογής της που σχετίζονται με το κόστος του εξοπλισμού και της συνεχούς χρήσης, τη μεγαλύτερη ανάγκη για υποδομές υλικοτεχνικές και σε προσωπικό καθώς και ζητήματα εξοικείωσης των ασθενών με τη μέθοδο.

5. Εμπόδια στην επιτυχία

Παρά την αυξανόμενη ποικιλομορφία των θεραπευτικών επιλογών, η επίτευξη και η διατήρηση χαμηλών επιπέδων φωσφόρου δεν είναι εύκο-

λη. Λιγότεροι από το 50% των ασθενών με ΧΝΑ-ΤΣ το καταφέρνουν τους πρώτους 6 μήνες ένταξής τους σε αιμοκάθαρση και περίπου το 25% μετά από ένα χρόνο⁽⁶⁶⁾. Πολλοί λόγοι μπορεί να ευθύνονται για την αποτυχία αυτή, όπως η συμμόρφωση του ασθενούς, η αναποτελεσματικότητα της θεραπείας, είτε ως αποτέλεσμα λανθασμένου τρόπου χορήγησης, είτε κακής συνταγογράφησης και τέλος η ύπαρξη αρκετών «ανθεκτικών» στη θεραπεία ασθενών.

Δυστυχώς, η κακή συμμόρφωση των ασθενών με τη δίαιτα και τη λήψη των δεσμευτικών του φωσφόρου είναι συχνό πρόβλημα. Πιστεύεται ότι η «επιθετική» εκπαίδευση των ασθενών με την αρωγή από το νοσηλευτικό προσωπικό, από ειδικούς διαιτολόγους και τους θεράποντες νεφρολόγους μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα⁽⁶⁷⁾. Οι αποτελεσματικές διατροφικές συμβουλές απαιτούν μία ομαδική προσπάθεια και πρέπει να είναι εξατομικευμένες. Αν και η πιο κοινή αιτία που δίνεται από τους ασθενείς είναι ότι λησμόνησαν να λάβουν την αγωγή τους, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μη συμμόρφωση είναι συχνά πολυπαραγοντική. Μία έρευνα αποκάλυψε ότι το 64% των ασθενών δεν συμμορφώνονται με τακτικά συνταγογραφούμενα φάρμακα, επειδή «ξέχασε». Παράλληλα οι διατροφικές συνήθειες των ασθενών μας είναι μεταβλητές όχι μόνο στον αριθμό των γευμάτων ανά ημέρα, αλλά και στο ποσοστό του φωσφόρου σε κάθε γεύμα και/ή σνακ. Ως εκ τούτου, ένα προσεκτικό διατροφικό ιστορικό είναι απαραίτητο για να «συνταγογραφηθεί» σωστά η φωσφοροδεσμευτική αγωγή. Επιπλέον, η χρονική σχέση με τα γεύματα, είναι ζωτικής σημασίας για το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Ο έλεγχος του φωσφόρου γίνεται πιο δύσκολος με την επιδείνωση της σοβαρότητας του δευτεροπαθούς υπεραπαραθυρεοειδισμού με την πάροδο του χρόνου. Οι λόγοι είναι πολλοί και περιλαμβάνουν αυξημένα επί-

πεδα κυκλοφορούσας παραθορμόνης (η οποία διεγείρει την περαιτέρω απελευθέρωση του φωσφόρου και του ασβεστίου από τα οστά), μειωμένη παραγωγή των δραστικών μεταβολιτών της βιταμίνης D₃, καταστολή των υποδοχέων της βιταμίνης D₃, και μειωμένη έκφραση και αυτονόμηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων των παραθυρεοειδών αδένων. Η βιταμίνη D₃ και τα ανάλογά της που χρησιμοποιούνται για την καταστολή της παραθορμόνης αυξάνουν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου. Οι προκύπτουσες μεταβολικές διαταραχές, καθώς και η υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων δεν είναι εύκολο να αναστραφούν, με αποτέλεσμα οι άμεσες και γρήγορες παρεμβάσεις να έχουν κρίσιμη σημασία.

6. Συμπεράσματα - οδηγίες

Ανακεφαλαιώνοντας την αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση σύμφωνα με τις KDIGO οδηγίες επισημαίνεται ότι:

- Στόχος είναι η ελάττωση των επιπέδων φωσφόρου κοντά στα φυσιολογικά πλαίσια.

- Η χρήση δεσμευτικών του φωσφόρου κρίνεται απαραίτητη όπου χρειάζεται, δεν υπάρχουν όμως επαρκή κλινικά δεδομένα που να προτείνουν μία συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκου για όλους τους ασθενείς. Τα δεσμευτικά που περιέχουν ασβέστιο αποφεύγονται ή περιορίζονται σε καταστάσεις επίμονης υπερασβεστιαμίας, αγγειακών επασβεστώσεων και αδυναμικής νόσου.

- Η χρήση σκευασμάτων αλουμινίου πρέπει να αποφεύγεται παντελώς.

- Η δίαιτα του νεφροπαθούς πρέπει να φτωχή σε φώσφορο σε συνδυα-

σμό ή όχι με φαρμακευτική αγωγή σε καταστάσεις υπερφωσφαταιμίας.

- Η νυχτερινή αιμοκάθαρση έχει συνδεθεί με καλύτερη ρύθμιση του φωσφόρου.

7. Μελλοντικές κατευθύνσεις

Σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση των διαταραχών του οστικού μεταβολισμού στην ΧΝΑ-ΤΣ έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του ελέγχου των επιπέδων φωσφόρου με τη χρήση συγκεκριμένων κλινικών κριτηρίων, όπως τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αυτές θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη και άλλες διαδικασίες που είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή βλάβη και κατά συνέπεια στην αθηροσκλήρωση, όπως η δυσλιπιδαιμία, η φλεγμονή και η υπερομοκυστεϊναιμία. Στη συνέχεια, οικονομικά αποδοτικές αναλύσεις για διάφορες θεραπείες είναι αναγκαίες, δεδομένης της σημαντικής οικονομικής επιβάρυνσης που συνεπάγεται η χρήση μη πλήρως αποδεκτών θεραπειών. Οι προσπάθειες για την αναζήτηση για ένα ελεύθερο αλουμινίου και ελεύθερο ασβεστίου δεσμευτικό του φωσφόρου έχει οδηγήσει στην εισαγωγή των δύο ενώσεων, σεβελαμέρη και ανθρακικό λανθάνιο, τα οποία, μαζί με άλλες ανεπτυγμένες πρόσφατα ενώσεις (τρισθενή σκευάσματα σιδήρου, ακόμα υπό μελέτη), αποτελούν χωρίς αμφιβολία ένα βήμα προόδου στη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας.

8. Βιβλιογραφία

1. Block GA, Hulpert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.
2. Drueke TB. New pathogenetic aspects of the secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1999; 22: 189-192.
3. Pohlmeier R, Vienken J. Phosphate removal and hemodialysis conditions. *Kidney Int* 2001; 59(Suppl 78); 190-194.
4. Musci I, Hercz G. Control of serum phosphate in patients with renal failure: new approaches. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2457-2460.
5. Kulhmann MK. Practical approaches to management of hyperphosphatemia: can we improve the current situation? *Blood Purif* 2007; 25: 120-124.
6. Uribarri J. Phosphorus homeostasis in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Semin Dial* 2007; 20: 295-301.
7. Kooienga L. Phosphorus balance with daily dialysis. *Semin Dial* 2007; 20: 342-345.
8. Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(8): 1370-1373.
9. Alfrey AC, Legendre GR, Kaehny WD. Dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxications. *N Engl J Med* 1976; 294: 184-188.
10. Hewitt CD, Savory J, Wills MR. Aspects of aluminum toxicity. *Clin*

Lab Med 1990; 10: 403-422.

11. Goodman WG. Bone disease and aluminum: pathogenic considerations. Am J Kidney Dis 1985; 6: 330-335.

12. Ritz E. Managing mineral balance in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2004; 19(Suppl 1): 1-3.

13. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med 1986; 315: 157-161.

14. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000; 342: 1478-1483.

15. Coladonato JA. Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 107-114.

16. Emmett M, Sirmon M, Kirkpatrick W, et al. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1991; 5: 544-550.

17. Guillot AP, Hood VL, Runge CF, Gennari FJ. The use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. Nephron 1982; 30: 114-117.

18. Chertow GM, Dillon MA, Amin N, Burke SK. Sevelamer with and without calcium and vitamin D: observations from a long term open-label clinical trial. J Ren Nutr 2000; 10: 125-132.

19. Slatopolsky E, Burke SK, Dillon MA and The Renagel Study Group. Renagel, a nonabsorbed calcium- and aluminum free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. Kidney Int 1999; 55: 299-307.

20. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky E, et al. Effect of Renagel,

a non absorbed, calcium and aluminum free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2303-2310.

21. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 694-701.

22. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. For the Renagel Study Group. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium \times phosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907-2914.

23. Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int* 2004; 90: 25-32.

24. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-252.

25. Nagano N, Miyata S, Abe M, et al. Sevelamer hydrochloride reverses parathyroid gland enlargement via regression of cell hypertrophy but not apoptosis in rats with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 634-643.

26. Raggi P. Effects of excess calcium load on the cardiovascular system measured with electron beam tomography in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 332-335.

27. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The calcium acetate renagel evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 2004; 65: 1914-1926.

28. Raggi P, Vukicevic S, Moyses RM, Wesseling K, Spiegel DM. Ten

years experience with sevelamer and calcium salts as phosphate binders. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 31-40.

29. Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, et al. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. Ther Apher Dial 2005; 9: 336-339.

30. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al: Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. Kidney Int 2005; 68: 1815-1824.

31. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate *versus* sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: The calcium acetate renagel evaluation-2 (CARE-2) study. Am J Kidney Dis 2008; 51: 952-965.

32. Barreto DV, Barreto Fde C, de Carvalho AB, et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification: Results from the BRiC study. Nephron Clin Pract 2008; 110: 273-283.

33. Almirall Daly J, Valenzuela MP. The safety of phosphate binders. Expert Opin Drug Saf 2006; 5: 675-86.

34. De Santo NG, Frangiosa A, Anastasio P, et al. Sevelamer worsens metabolic acidosis in hemodialysis patients. J Nephrol 2006; 19(9): 108-114.

35. Delmez J, Block G, Robertson J, et al. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. Clin Nephrol 2007; 68: 386-391.

36. Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, De Broe ME. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13: 403-409.

37. Locatelli F, D'Amico M, Pontoriero G. Lanthanum carbonate. Drugs

2003; 6: 688-695.

38. Savica V, Calo LA, Monardo P, Santoro D, Bellinghieri G. Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2065-2068.

39. Joy MS, Finn WF. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, Phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 96-107.

40. Hutchison AJ, Speake M, Al-Baaj F. Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1902-1906.

41. Finn WF. SPD 405–307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006; 65: 202.

42. Lacour B, Lucas A, Auchere D, Ruellan N, De Serre Patey NM, Drueke TB. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 2005; 67: 1062-1069.

43. Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. *Kidney Int* 2005; 68: 2809-2813.

44. Behets GJ, Dams G, Damment S, et al. Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in chronic renal failure rats? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2219-2228.

45. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63(Suppl): 73-78.

46. Freemont T, Malluche HH. Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: demonstration of a new approach using data from a prospective study of lanthanum carbonate. *Clin Nephrol* 2005; 63: 138-145.
47. Graff L, Burnel D. Reduction of dietary phosphorus absorption by oral phosphorus binders. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1995; 90: 389-401.
48. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: 61-71.
49. Hergesell O, Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 863-867.
50. Szczech LA. The impact of calcimimetic agents on the use of different classes of phosphate binders: Results of recent clinical trials. *Kidney Int* 2004; 66 : 46-48.
51. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1017-1024.
52. Block GA, Marin KJ, DeFrancisco ALM, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-1525.
53. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 575-583.
54. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 248-254.

55. Pohlmeier R, Vienken J. Phosphate removal and hemodialysis conditions. *Kidney Int* 2001; 59(Suppl 78): 190-194.

56. Haas T, Hillion D, Dongradi G. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(Suppl 2): 108-113.

57. Chauveau P, Poinet JL, Kuno T, et al. Phosphate removal rate: A comparative study of five high-flux dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 6(Suppl 2): 114-115.

58. Kerr PG, Lo A, Chin MM, Atkins RC. Dialyzer performance in the clinic: Comparison of six low-flux membranes. *Artif Organs* 1999; 23: 817-821.

59. Harris DCH, Yuill E, Chesner DW. Correcting acidosis in hemodialysis: Effect on phosphate clearance and calcification risk. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1607-1612.

60. Bonomini V, Mioli V, Albertazzi A, Scollari P. Daily dialysis programme: Indications and results. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1972; 9: 44-52.

61. Musci I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francouer R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399-1404.

62. Traeger J, Sibaj-Galland R, Delawari E, Arrounce W. Daily versus standard hemodialysis: one year experience. *Artif Organs* 1998; 22: 558-563.

63. Lindsay RM, Heidenheim P, Leitch R, et al. The Daily/Nocturnal Dialysis Study Group: Short daily versus long nocturnal hemodialysis. *ASAIO* 2001; 449-455.

64. Al-Hejaili F, Kortas C, Leitch R, et al. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2322-2328.

65. Culeton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular

mass and quality of life: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 298; 1291-1299.

66. Kim J, Pisoni RL, Danese MD, Satayathum S, Klassen P, Young EW. Achievement of proposed NKF–K/DOQI bone metabolism and disease guidelines: Results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). J Am Soc Nephrol 2003; 14: 269A-270A.

67. Cupisti A, D'Alessandro C, Baldi R, Barsotti G: Dietary habits and counseling focused on phosphate intake in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. J Ren Nutr 2004; 14: 220-225.

Ερωτήσεις

1. Ασθενής 78 ετών με σακχαρώδη διαβήτη είχε ΧΝΑ-ΤΣ και βρίσκονταν σε πρόγραμμα περιοδικής αιμοκάθαρσης για 4 χρόνια. Είχε ιστορικό υπέρτασης και στεφανιαίας νόσου. Κατά τη διάρκεια των συνεδριών αιμοκάθαρσης ήταν κλινικά σταθερός. Το μόνιμο πρόβλημά του ήταν οι υψηλές τιμές φωσφόρου και ΡΤΗ. Συχνά παραπονιότανε για μυϊκή αδυναμία και διάχυτα μυοσκελετικά άλγη. Ποιό από τα παρακάτω είναι λάθος;

- α) Η σεβελαμέρη είναι δεσμευτικό του φωσφόρου που περιέχει ασβέστιο;*
- β) Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η εμμένουσα υπερφωσφαταιμία αυξάνει την θνησιμότητα;*
- γ) Η μυϊκή αδυναμία και τα διάχυτα άλγη υποδηλώνουν οστική νόσο;*
- δ) Η απορρόφηση του αλουμινίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα επηρεάζεται από τη χρήση δεσμευτικών με ασβέστιο;*
- ε) Το οξικό ασβέστιο είναι πιο αποτελεσματικό από το ανθρακικό;*

2. Μία 55χρονη παχύσαρκη διαβητική ασθενής με ΧΝΑ-ΤΣ υπό αιμοκάθαρση εισήχθη στο νοσοκομείο με έλκη στην πρόσθια κοιλιακή χώρα. Παραπονιότανε για αίσθημα αδυναμίας και κόπωσης, ναυτία και απώλεια βάρους το τελευταίο τρίμηνο. Τα έλκη στην κοιλιακή χώρα είχαν νεκρωτικά όρια. Οι τιμές ολικού Ca^{2+} ήταν 10,9 mg/dl, του φωσφόρου 7,2 mg/dl και της PTH 980 pg/ml. Όλα τα παρακάτω ήταν αναμενόμενα μέτρα αντιμετώπισης εκτός από ένα:

- α) Επιθετική αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας και διακοπή δεσμευτικών του φωσφόρου με ασβέστιο;
- β) Έναρξη παρिकाλσιτόλης όταν τα επίπεδα φωσφόρου βελτιωθούν;
- γ) Αύξηση δοσολογίας του οξικού ασβεστίου;
- δ) Βιοψία της περιοχής με τα έλκη.
- ε) Χρησιμοποίηση διαλύματος αιμοκάθαρσης με χαμηλό ασβέστιο;

3. Όλα είναι λάθος εκτός από ένα:

- α) Η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας είναι συνήθως επιτυχής;
- β) Το ισοζύγιο του φωσφόρου είναι διαταραγμένο στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΧΝΑ-ΤΑ;
- γ) Η αιμοκάθαρση απομακρύνει επαρκείς ποσότητες φωσφόρου;
- δ) Η νυχτερινή αιμοκάθαρση έχει συνδεθεί με χειρότερη ρύθμιση φωσφόρου;

4. Αντιστοιχίστε τα παρακάτω:

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| α) Δίαιτα | 1) Περιορισμένο αποτέλεσμα |
| β) Δεσμευτικά του φωσφόρου | 2) Παρενέργειες πιθανές |
| γ_ Παρατεταμένη αιμοκάθαρση | 3) Οργανωτικά προβλήματα/συμμόρφωση |

5. Όλα είναι σωστά εκτός από ένα:

- α) Η χρήση δεσμευτικών του φωσφόρου κρίνεται απαραίτητη όπου χρειάζεται, δεν υπάρχουν όμως επαρκή κλινικά δεδομένα που να προτείνουν μία συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκου για όλους τους ασθενείς;
- β) Οι ασθενείς χρειάζονται ιδιαίτερες διαιτητικές συμβουλές στην προσπάθεια να ελαττώσουν την πρόσληψη φωσφόρου, χωρίς να επηρεαστεί σημαντικά η θρέψη τους;
- γ) Πριν από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης ο φωσφόρος κατανέμεται ισότιμα μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου;
- δ) Μία σωστή διόρθωση του μεταβολικού προφίλ των ασθενών περιορίζει τις «παρενέργειες του υπερπαραθυρεοειδισμού» και οδηγεί σε βελτίωση της γενικότερης κλινικής τους εικόνας;

Απαντήσεις

1. β
2. γ
3. β
4. α 1, β 2, γ 3
5. γ

Αδυναμική οστική νόσος

Πλουμής Σ. Πασαδάκης

Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής
Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

Τάτια Πασαδάκη

Msc, Κλινικός Εμβρυολόγος

Κύρια σημεία

- Το 1975 η ανεύρεση χαμηλού οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με ΧΝΝ, αποδόθηκε στην τοξικότητα του αργιλίου (Al) και περιγράφηκε ως αδυναμική οστική νόσος (οστεομαλακία)

- Τα τελευταία 15-20 χρόνια αυξήθηκε η εμφάνιση απλαστικής - αδυναμικής νόσου, σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν είχαν λάβει αλουμίνιο

- Η ακριβής αιτιολογία της αδυναμικής νόσου είναι άγνωστη, ενώ παράγοντες κινδύνου θεωρήθηκαν η μεγάλη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η περιτοναϊκή κάθαρση, η παραθυρεοειδεκτομή και η καταστολή της έκκρισης PTH από χορήγηση βιταμίνης D ή φωσφοροδεσμευτικών που περιέχουν ασβέστιο

- Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από την κυτταρική απουσία οστεοβλαστών – οστεοκλαστών, χαμηλό ρυθμό ανακύκλωσης, χαμηλό σχηματισμό οστού

- Αν και τα χαμηλά επίπεδα αίματος (<100 pg/ml) άθικτης PTH [iPTH]) υποδηλώνουν έντονα την παρουσία αδυναμικής νόσου, τα υψηλά επίπεδα PTH δεν την αποκλείουν

- Στην αδυναμική νόσο το οστό είναι σχετικά αδρανές και αδυνατεί να διαχειριστεί σωστά το φορτίο ασβεστίου και το φωσφόρο, με πιθανότητα επασβεστωσης ιστών και αγγείων και συνεπώς καρδιαγγειακών επιπλοκών

- Σχετικά με την αντιμετώπιση της αδυναμικής νόσου, επιχειρείται η αύξηση της οστικής ανακύκλωσης διαμέσου της μείωσης του Ca και της βιταμίνη D₃ και της αποκατάστασης της δραστηριότητας της PTH

Η *νεφρική οστεοδυστροφία* περιλαμβάνει τις οστικές διαταραχές που συνοδεύουν την χρόνια νεφρική νόσο (XNN), ενώ πρόσφατα με τον όρο XNN-Οστικές Μεταλλικές Διαταραχές (CKD-MBD, Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorders) περιγράφονται οι κλινικές, εργαστηριακές και απεικονιστικές εκδηλώσεις που αφορούν στον οστικό μεταβολισμό, ασθενών με XNN⁽¹⁾. Στο νέο αυτό σύνδρομο περιλαμβάνεται οποιοσδήποτε συνδυασμός που αφορά σε διαταραχές μεταβολισμού του ασβεστίου (Ca), του φωσφόρου (P), της παραθορμόνης (PTH), της βιταμίνης D₃, οι διαταραχές της οστικής ανακύκλωσης (Bone Turnover), της επιμετάλλωσης (Mineralization), του οστικού όγκου (Volume), της ισχύος των οστών (Strength) και τέλος οι επασβεστώσεις (Calcification), των μαλακών ιστών και των αγγείων.

Η διαταραχή της ποιότητας των οστών που συμβαίνει στη XNN, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα καταγμάτων, ενώ πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι επηρεάζει σημαντικά και την θνησιμότητα⁽²⁾.

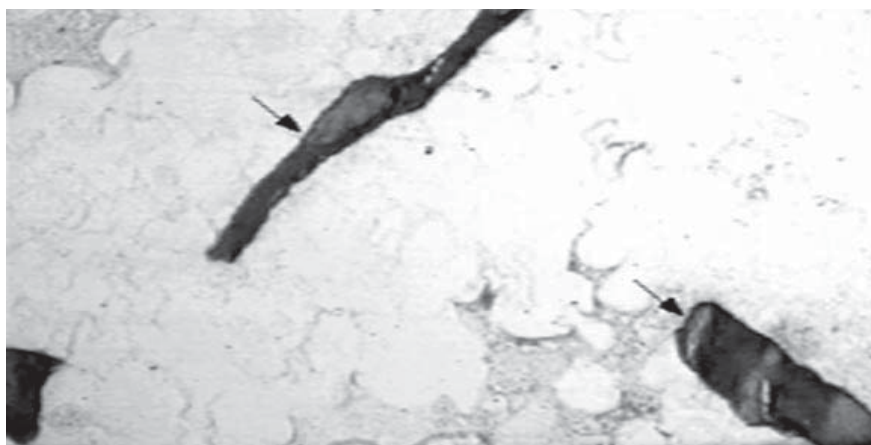
Με βάση τα ευρήματα της βιοψίας, το 1993 ο Sherrard πρότεινε ένα σύστημα ταξινόμησης βασισμένο στα ποσοστά ανεύρεσης *ίνωσης, οστεοειδούς* (μη μεταλλωμένο οστό) και της *δυναμικής οστικής ανακύκλωσης*, με βάση το ρυθμό σχηματισμού οστού (Bone Formation Rate, BFR)⁽³⁾. Μ' αυτή την ταξινόμηση προέκυπταν 5 κατηγορίες βλαβών εκτός του φυσιολογικού: ο δευτεροπαθής *υπερπαραθυρεοειδισμός* με 3 μορφές, την *ινώδη οστεϊτίδα*, την *ελαφρά μορφή* και την *μικτή νόσο*, η *οστεομαλακία* (ύπαρξη αρκετού οστεοειδούς) και η *αδυναμική μορφή*, που χαρακτηριζόταν από τον πολύ χαμηλό ρυθμό παραγωγής οστού (Εικόνα 1).

Η ιστορία της *αδυναμικής οστικής νόσου* (AON) ξεκίνησε το 1975 οπότε περιγράφηκε η ανεύρεση χαμηλού οστικού μεταβολισμού ως αποτέλεσμα τοξικότητας του Al και όχι ανεπάρκειας σε βιταμίνη D₃⁽⁴⁾. Λίγα χρόνια αργότερα ο Alfrey⁽⁵⁾ περιέγραψε το συνδυασμό της *οστεομαλακίας του Al* με ένα

θανατηφόρο νευρολογικό σύνδρομο, από την εναπόθεση ΑΙ στο εγκέφαλο (όπως φάνηκε στις νεκροτομές). Πηγή προέλευσης του ΑΙ ήταν το νερό της κάθαρσης και τα δεσμευτικά του φωσφόρου που περιείχαν τότε υδροξείδιο του ΑΙ. Το 1982 δημοσιεύθηκε η μελέτη του Toronto⁽⁶⁾ από 3 κέντρα με 260 οστικές βιοψίες, στην οποία φάνηκε ότι η οστική εναπόθεση ΑΙ αφορούσε περίπου έναν στους 3 ασθενείς. Το ΑΙ θεωρείται υπεύθυνο της οστικής νόσου, όταν ανευρίσκεται στο 25% της επιφανείας μετάλλωσης. Φαίνεται ότι το ΑΙ εμποδίζει τη σύνθεση και έκκριση της ΡΤΗ με αποτέλεσμα να προκαλείται *οστεομαλακία*, με ελάττωση της οστεοβλαστικής επιφάνειας, της οστεοκλαστικής απορρόφησης και ελάττωση της επιμετάλλωσης. Έτσι σε ασθενείς με χαμηλό ρυθμό οστικής ανακύκλωσης (*low-turnover bone*), ιδίως σε αιμοκαθαιρόμενους, διερευνάται η εναπόθεση ΑΙ, αν και η διάγνωση είναι δύσκολη εφόσον εκτός από τα επίπεδα ΑΙ και τη δοκιμασία δεσφερι-οξαμίνης, η επιβεβαίωση γίνεται με οστική βιοψία. Τις τελευταίες 10ετίες, η οστεομαλακία του ΑΙ έγινε πολύ σπάνια και θεωρείται πλέον υπολειμματική αλλοίωση.

Το 1989 περιγράφηκε η ανεύρεση αδυναμικής οστικής νόσου, η οποία χαρακτηρίστηκε ιδιοπαθής στο βαθμό που ο ασθενής δεν λάμβανε ΑΙ⁽⁶⁾. Η εμφάνιση της *απλαστικής-αδυναμικής νόσου* αυξήθηκε τα τελευταία 15-20 χρόνια, παράλληλα με την ελάττωση της υπερπαραθυρεοειδικής οστικής νόσου και παρά την σπάνια πλέον εμφάνιση της οστικής νόσου χαμηλής ανακύκλωσης που προκαλείται από το ΑΙ (Εικόνα 2)⁽⁷⁾. Η μη οφειλόμενη σε ΑΙ αδυναμική νόσος αποτέλεσε πλέον την κυρίαρχη διαταραχή σε ομάδα ασθενών υπό αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση⁽³⁾, ειδικότερα, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 και σακχαρώδη διαβήτη, όπου έχει αναφερθεί η επικράτηση της αδυναμικής νόσου σε ποσοστό μέχρι 67%⁽⁸⁾. Η αύξηση αυτή είναι παράλληλη με δύο μείζονες μεταβολές στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, την αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων και διαβητικών

ασθενών και το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς εκτέθηκαν σε σχετικά υψηλές δόσεις βιταμίνης D₃ και λήψη Ca. Η πιθανή αιτιολογική συσχέτιση των παραγόντων αυτών με την αυξημένη συχνότητα της αδυναμικής νόσου δεν είναι δυνατό να τεκμηριωθεί προς το παρόν. Το 2003 οι κλινικές οδηγίες NKF KDOQI ανέφεραν ότι, με χρήση των μεγάλων δόσεων αλάτων Ca ως φωσφοροδεσμευτικών και τη συχνή και επιθετική χρήση βιταμίνης D₃, η εμφάνιση αδυναμικών οστικών αλλοιώσεων έχουν γίνει περισσότερο συχνές⁽⁹⁾.



Εικόνα 1: Αδυναμική οστική νόσος. Απουσία κυτταρικής (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες) δραστηριότητας, σχηματισμός οστεοειδούς και ενδοοστική ίνωση, ως αποτέλεσμα της ελαττωμένης οστικής σύνθεσης, με δευτεροπαθή ελάττωση της οστικής μετάλλωσης. Λεπτές ταινίες οστεοειδούς (γραμμές στις οστέινες επιφάνειες-βέλη)

Η ακριβής αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη ενώ παράγοντες κινδύνου θεωρήθηκαν η μεγάλη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κακή θρέψη, η περιτοναϊκή κάθαρση, η παραθυρεοειδεκτομή και η μεγάλη καταστολή της έκκρισης PTH από χορήγηση βιταμίνης D₃ ή φωσφοροδεσμευτικών που περιέχουν Ca. Τυπικά σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα PTH και εμφανί-

ζεται συχνά σε μεγάλη ηλικία και σακχαρώδη διαβήτη, συνθήκες που προδιαθέτουν σε οστεοπόρωση στο γενικό πληθυσμό.

Σχετικά με τον χρόνο εμφάνισης της αδυναμικής νόσου φαίνεται ότι αυτή παρουσιάζεται συχνά πριν από την εκδήλωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (ESRD). Οστικές βιοψίες ασθενών νέων στην αιμοκάθαρση ή με προχωρημένη ΧΝΝ αποκάλυψε αδυναμική νόσο σε ποσοστό 23% των ασθενών⁽⁷⁾. Κανένας απ' αυτούς δεν είχε λάβει καλσιτριόλη ή ΑΙ κατά τη διάρκεια της ΧΝΝ. Ο επιπολασμός της αδυναμικής νόσου ήταν 13% σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 20 ± 12 ml/min⁽¹²⁾, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που προχωρούν από το στάδιο ΧΝΝ 3 στο 5.



Εικόνα 2: Εξέλιξη της νεφρικής οστεοδυστροφίας και της αδυναμικής οστικής νόσου στο χρόνο⁽⁷⁾

Εκτός από το ΑΙ, υπάρχουν πολλοί άλλοι παράγοντες ή συνθήκες που συνοδεύονται από ελαττωμένη οστική ανακύκλωση και οστική αναδιάρθρωση (Πίνακας 1). Η αδυναμική εμφάνιση των οστών δεν περιορίζεται μόνο σε προχωρημένη ΧΝΝ, αλλά προκύπτει και σε άλλες καταστάσεις που είναι συχνές στους πληθυσμούς της αιμοκάθαρσης, όπως είναι η

προχωρημένη ηλικία, η οστεοπόρωση που προκαλείται από τα γλυκοκορτικοειδή, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο υποπαραθυρεοειδισμός. Ο σχετικός «υποπαραθυρεοειδισμός» θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αδυναμική νόσο, γεγονός που μπορεί να οφείλεται, είτε σε χαμηλά επίπεδα iPTH (1–84) ή σε σχετική περίσσεια των ανταγωνιστικών θραυσμάτων PTH (7–84), τα οποία επηρεάζουν αρνητικά τον οστικό μεταβολισμό⁽¹⁰⁾. Εκτός από τον απόλυτο ή σχετικό υποπαραθυρεοειδισμό, η αδυναμική νόσος χαρακτηρίζεται συχνά από αντίσταση του σκελετού στην αναβολική δράση της PTH, πιθανά διαμέσου μιας χαμηλότερης ρύθμισης των υποδοχέων PTH/PTHrP στους οστεοβλάστες⁽¹¹⁾.

Η *αδυναμική οστική νόσος*, ιστολογικά χαρακτηρίζεται από: α) την κυτταρική απουσία οστεοβλαστών και οστεοκλαστών με αποτέλεσμα, β) τον χαμηλό ρυθμό ανακύκλωσης (Low-Bone Turnover), λίγες θέσεις αναδιαμόρφωσης (remodeling), χαμηλό ρυθμό σχηματισμού οστού (BFR) και σύνθεσης κολλαγόνου από τους οστεοβλάστες και με φυσιολογική ή ελαττωμένη επιμετάλλωση, γ) με απουσία συσσώρευσης οστεοειδούς, όπως παρατηρείται στην οστεομαλακία, στην οποία το έλλειμμα της επιμετάλλωσης κυριαρχεί του ελλείμματος στον σχηματισμό οστού και δ) ελάχιστη ή απύουσα περιδικτυωτή ή μυελική ίνωση, αντίθετα από ότι συμβαίνει στην ινώδη οστεΐτιδα.

Υψηλό φορτίο Ca

Χαμηλά επίπεδα PTH

Υπερθεραπεία με βιταμίνη D₃

Αύξηση ηλικίας ασθενών σε υποκατάσταση

Αύξηση συχνότητας εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη

Περιτοναϊκή κάθαρση (συγκριτικά με την αιμοκάθαρση)

Πίνακας 1: Παράγοντες που συνοδεύονται από αυξημένη εμφάνιση AON⁽⁷⁾

Η οστική ανακύκλωση μπορεί να αξιολογηθεί από τον BFR ή τη συχνότητα ενεργοποίησης, η οποία ορίζεται ως ο συνολικός χρόνος αναδιαμόρφωσης (το καθαρό αποτέλεσμα της οστικής απορρόφησης, αντιστροφής, σχηματισμού οστού και περιόδους ηρεμίας). Ως εκ τούτου, η συχνότητα ενεργοποίησης αξιολογεί, τόσο την οστεοβλαστική, όσο και την οστεοκλαστική δραστηριότητα (απορρόφηση). Αντίθετα, ο BFR επικεντρώνεται μόνο στην οστεοπλαστική δραστηριότητα.

Βιοχημικά παρατηρούνται^(12,13): α) χαμηλά επίπεδα αίματος άθικτης PTH (iPTH) (<100 pg/ml), με β) χαμηλή ή φυσιολογική BMD (Bone Mineral Density), γ) χαμηλή ή φυσιολογική οστική αλκαλική φωσφατάση ορού και δ) υπερασβεστιαμία. Οι παραθυρεοειδείς αδένες των ασθενών αυτών ανταποκρίνονται στις μεταβολές των επιπέδων του ιονισμένου Ca, με τρόπο παρόμοιο με την αντίδραση ατόμων με κανονική νεφρική λειτουργία⁽¹⁰⁾. Η οστική αλκαλική φωσφατάση είναι μία πολύ χρήσιμη βιοχημική παράμετρος για την αξιολόγηση του σχηματισμού των οστών, εφόσον αυξημένα επίπεδά της αποκλείουν σχεδόν την αδυναμική νόσο.

Αν και τα χαμηλά επίπεδα αίματος (<100 pg/ml) άθικτης PTH [iPTH]) υποδηλώνουν έντονα την παρουσία αδυναμικής νόσου, τα υψηλά επίπεδα PTH δεν την αποκλείουν, εφόσον έχει βρεθεί σε ιστολογικές μελέτες οστών σε ασθενείς με τιμές PTH>400 pg/ml, κατάσταση που μπορεί να σχετίζεται με τους περιορισμούς της δοκιμασίας μέτρησης PTH, εξαιτίας της συσσώρευσης ανασταλτικών θραυσμάτων PTH. Έτσι, η βιοψία οστού μπορεί να είναι απαραίτητη ώστε να βεβαιώσει ή να αποκλείσει τη διάγνωση της αδυναμικής νόσου, ακόμη και όταν τα επίπεδα της PTH είναι ίσα ή πάνω από τα επίπεδα-στόχου. Η διαγνωστική ακρίβεια των ενδιάμεσων τιμών της iPTH (>100 pg/ml και <300 pg/ml) περιπλέκεται περαιτέρω από τη μεγάλη ποικιλία αποτελεσμάτων από τα διαφορετικά test μέτρησης που

χρησιμοποιούνται και από τις μεταβλητές αναλογίες των *αγωνιστών* (PTH 1-84) και των *ανταγωνιστικών* κλασμάτων (PTH 7-84)⁽¹⁴⁾. Μία καλή προσέγγιση θα μπορούσε επίσης να είναι η μέτρηση της αναλογίας PTH (1-84) προς PTH (7-84)⁽¹⁴⁾.

Η PTH αποτελεί μόνο ένα αδρό έμμεσο δείκτη του οστικού turnover, εφόσον στην οστική ανακύκλωση συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες. Η προγνωστική ισχύς των επιπέδων της PTH ως μέτρο ανακύκλωσης των οστών, μπορεί να αυξηθεί με την μέτρηση του κλάσματος της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης, η οποία σχετίζεται με το βαθμό της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Άλλοι βιοχημικοί δείκτες οστικού turnover, μπορεί να παρέχουν μία πιο ακριβή αξιολόγηση της οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας, όπως τα επίπεδα ορού της ανθεκτικής σε τρυγικό οξύ φωσφατάσης 5b, τα οποία σχετίζονται καλά με τους ιστολογικούς οστεοκλαστικούς δείκτες και μπορούν να χρησιμεύσουν ως ένας ειδικός δείκτης της οστεοκλαστικής δραστηριότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ και οστική νόσο.

Το 2006 δημοσιεύτηκε⁽¹⁾ νέο σύστημα ταξινόμησης (*TMV system*) βασισμένο στην α) *οστική ανακύκλωση* (*Bone Turnover*) ή ρυθμό σκελετικού ανασχηματισμού με τρεις διαβαθμίσεις (low, normal, high), β) *το ρυθμό επιμέταλλωσης* που δείχνει πόσο καλά ασβεστοποιείται το οστικό κολλαγόνο στη φάση του σχηματισμού του οστού με δύο διαβαθμίσεις (Mineralization: normal, abnormal) και γ) *τον όγκο του οστού* με τρεις διαβαθμίσεις (Volume: low, normal, high) (Εικόνα 3).

Η *οστική ανακύκλωση* αντικατοπτρίζει το ποσοστό του σκελετού που ανακατασκευάζεται σε συνδυασμό με την απορρόφηση και εκτιμάται ιστομορφομετρικά, από *δυναμικές μετρήσεις* της οστεοπλαστικής λειτουργίας χρησιμοποιώντας τη διπλή σήμανση της τετρακυκλίνης. Η ανακύκλωση επηρεάζεται κυρίως από ορμόνες, κυτοκίνες, μηχανικά ερεθίσματα και αυ-

ξητικούς παράγοντες που παίζουν ρόλο στην πρόσληψη, διαφοροποίηση και δραστηριότητα των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών. Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι αν και ο ρυθμός σχηματισμού των οστών είναι συχνά παρόμοιος με το ρυθμό οστικής απορρόφησης, αυτό δεν συμβαίνει πάντοτε. Η ανισορροπία στις διαδικασίες αυτές μπορεί να επηρεάσει τον οστικό όγκο, έτσι ώστε υπερβολική απορρόφηση, μεγαλύτερη από το σχηματισμό οστού, θα οδηγήσει σε αρνητική ισορροπία και ελάττωση του οστικού όγκου.

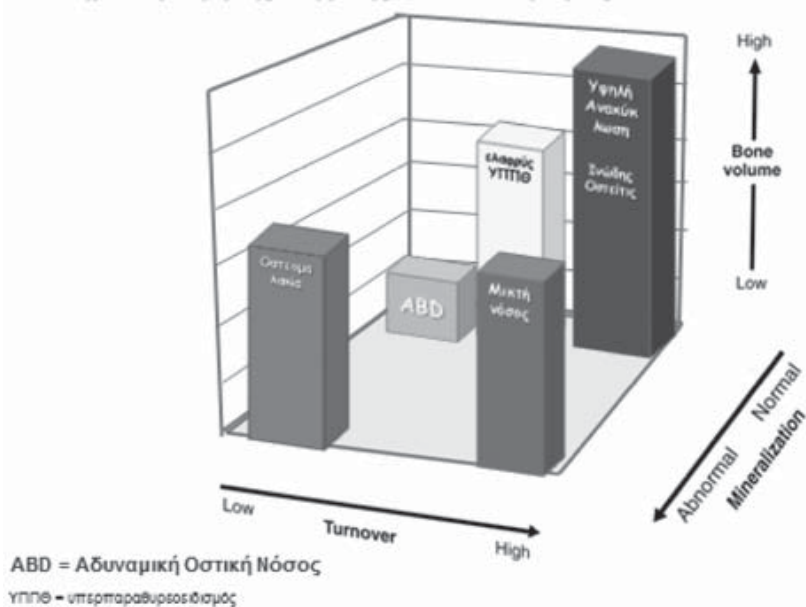
Η *επιμετάλλωση* εκτιμάται με ιστομορφομετρικά από στατικές μετρήσεις του όγκου και του πάχους του οστεοειδούς και δυναμικές μετρήσεις του χρόνου ωρίμανσης του οστεοειδούς, βασισμένες σε τετρακυκλίνη, η οποία επικάθεται στο πρόσφατα επιμεταλλωμένο οστό (ζώνες τετρακυκλίνης). Δύο δόσεις τετρακυκλίνης που απέχουν μεταξύ τους ένα γνωστό χρονικό διάστημα, μπορεί να χορηγηθούν πριν από τη βιοψία των οστών, ώστε η μέτρηση του πλάτους του οστού μεταξύ των ζωνών, να αντικατοπτρίζει το οστό που σχηματίστηκε. Αιτίες της ατελούς επιμετάλλωσης περιλαμβάνουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D₃ της διατροφής, ανεπάρκεια σε Ca ή P, την οξέωση ή την τοξικότητα Al.

Ο *όγκος οστού* δηλώνει την ποσότητα του οστού ανά μονάδα όγκου ιστού. Εκτιμάται ιστομορφομετρικά από *στατικές μετρήσεις* του σπογγώδους όγκου των οστών. Καθοριστικούς παράγοντες του όγκου των οστών αποτελούν η ηλικία, το φύλο, η φυλή, γενετικοί παράγοντες, η διατροφή, ενδοκρινικές διαταραχές, μηχανικά ερεθίσματα, τοξικότητες, νευρολογικές διαταραχές, αγγειακές διαταραχές, παράγοντες ανάπτυξης και οι κυτοκίνες.

Η *οστική νόσος με υψηλή ανακύκλωση* (High-turnover bone disease) προκαλούνται από πλεονάζουσα PTH που χαρακτηρίζεται από τον μεγα-

λύτερο αριθμό και μέγεθος οστεοκλαστών και αύξηση του αριθμού των κενών απορρόφησης (κενά με σπογγώδη υφή), καθώς και υψηλό αριθμό οστεοβλαστών. Υπάρχει αύξηση του οστεοειδούς (μη μεταλλωμένο οστό), που μπορεί να έχει εμφάνιση υφαντού και αντικατοπτρίζει διαταραχή στην διάταξη του κολλαγόνου, εξαιτίας της ταχείας εναπόθεσης της θεμέλιας ουσίας. Το πλεόνασμα σε επιφάνειες οστεοειδούς που συνοδεύει την αυξημένη οστική ανακύκλωση έχει περιγραφεί ως *μικτή ουραιμική οστική νόσος*, η οποία μπορεί να αντανακλά μία κανονική απάντηση στην αύξηση του ρυθμού ανακύκλωσης, παρά ελλειμματική επιμετάλλωση.

Σύστημα ταξινόμησης Νεφρικής Οστεοδυστροφίας



Εικόνα 3: Γραφική παράσταση των μεταβολών της οστικής ανακύκλωσης (bone Turnover), της επιμετάλλωσης (Mineralization) και του οστικού όγκου (bone Volume), στις διάφορες μορφές οστικής νόσου ασθενών με ΧΝΝ⁽¹⁾: υπερπαραθυρεοειδική οστική νόσος (high T, normal M), μικτή νόσος (high T, M defect, normal V), οστεομαλακία (low T, M defect, medium to normal V), αδυναμική οστική νόσος (low T, normal M, low to normal V)

Η *οστεομαλακία* χαρακτηρίζεται από παράταση του χρόνου επιμετάλλωσης καθώς και από το αυξημένο πάχος, την επιφάνεια και όγκο του οστεοειδούς. Η οστεομαλακία ήταν παλαιότερα συνδεδεμένη με τοξικότητα Al ή την ανεπάρκεια της 25(OH)D₃ (δευτεροπαθής σε δίαιτα φτωχή σε βιταμίνη D₃ και Ca και μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως, μειωμένη κινητικότητα και εκτεταμένες νοσηλείες), μεταβολική οξέωση (που αναστέλλει τόσο τους οστεοβλάστες όσο και τους οστεοκλάστες) και την υποφωσφαταιμία (σύνδρομο του Fanconi).

Η *αδυναμική οστική νόσος* είναι μία νόσος χαμηλής οστικής ανακύκλωσης. Τα κύρια ευρήματα είναι μειωμένος αριθμός οστεοκλαστών και οστεοβλαστών και πολύ χαμηλά ποσοστά σχηματισμού οστού, ενώ όπως μετριέται με την τετρακυκλίνη, ενώ το ποσό του οστεοειδούς είναι φυσιολογικό ή ελαττωμένο χωρίς να υπάρχει ελάττωμα επιμετάλλωσης.

Παθοφυσιολογικά η αδυναμική νόσος χαρακτηρίζεται από: α) καταστολή της PTH (σύνθεση και έκκριση), γεγονός που οδηγεί σε χαμηλά ή φυσιολογικά κυκλοφορούντα επίπεδα PTH, β) σκελετική αντίσταση στη δράση της PTH, ώστε να απαιτούνται μεγαλύτερα επίπεδα PTH για να είναι δραστική, ενώ γ) διάφοροι άλλοι μηχανισμοί που αναστέλλουν το σχηματισμό οστού. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και αδυναμική νόσο εμφανίζουν μειονεκτική λειτουργικότητα των οστεοβλαστών, ρύθμιση χαμηλότερα των υποδοχέων της PTH, αντίσταση στην ολική PTH (1-84), ανταγωνιστική δράση των υπολειμμάτων 7-84 της PTH^(15,16), διαταραχή της οστικής κυτταρικής διαφοροποίησης, ελαττωμένο πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και τελευταία περιγράφηκαν διαταραχές του μεταβολισμού της osteoprotegerin (OPG) και της πρωτεΐνης bone morphogenetic protein-7 (BMP-7)^(17,18). Η OPG αποτελεί ένα υποδοχέα-δόλωμα για το RANKL που παράγεται από τους οστεοβλάστες και εμποδίζουν τη δράση των RANKL/RANK στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση

των οστεοκλαστών, παρεμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την απορρόφηση των οστών⁽¹⁸⁾.

Κλινικά η νόσος δεν είναι καλοήθης εφόσον ασθενείς υπό αιμοκάθαρση εμφάνισαν προβλήματα συχνότερα από ότι ασθενείς με υψηλότερες τιμές ΡΤΗ^(19,20), όπως 2,4 φορές περισσότερα κατάγματα ισχίου και σπονδύλων, υπερασβεστιαμία, επασβέστωση ιστών και αγγείων και πρώιμη θνησιμότητα. Σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση βρέθηκε ότι τιμές ΡΤΗ<65 pg/ml, αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα υψηλότερης θνησιμότητας⁽²¹⁾. Μυϊκή αδυναμία των εγγύς μυών, σκελετικοί πόνοι και κατάγματα οστών, πλευρών, σπονδύλων, πυέλου και μηρών, έχουν περιγραφεί σε συσχέτιση με οστική νόσο χαμηλής ανακύκλωσης από ΑΙ^(22,23).

Πρόσφατα ο London και συν.⁽²⁴⁾ καθόρισε ποσοτικά στοιχεία των αγγειακών επασβεστώσεων στις κοινές καρωτίδες αρτηρίες, την κοιλιακή αορτή, τον λαγονομηριαίο άξονα και τα πόδια. Αυξημένα σκορ επασβέστωσης συσχετίστηκαν με ελαττούμενη μέση τιμή iPTH, επιφάνεια διπλής σήμανσης τετρακυκλίνης και οστεοβλαστική επιφάνεια. Έτσι κατέστη σαφές ότι οποιοσδήποτε τύπος χαμηλής οστικής ανακύκλωσης μπορεί να συνοδεύεται από καρδιαγγειακές επασβεστώσεις, με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Στην αδυναμική νόσο το οστό είναι σχετικά αδρανές και αδυνατεί να διαχειριστεί σωστά το φορτίο Ca και το P. Το οστό αδυνατεί να απελευθερώσει είτε να προσλάβει το Ca, με αποτέλεσμα την πρόσκληση υπερασβεστιαμίας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει άλλους ιστούς στην πιθανότητα συσσώρευσης και *μεταστατικής επασβέστωσης (calcification)*. Οι καρδιαγγειακές επασβεστώσεις είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας, ενώ έχει προταθεί θετική συσχέτιση μεταξύ των αγγειακών επασβεστώσεων και της χαμηλής οστικής ανακύκλωσης⁽²⁴⁾. Αρκετοί ερευνητές έχουν αναφέρει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας και

της έκτασης των αγγειακών επασβεστώσεων και των καρδιαγγειακών και όλων των αιτίων θνησιμότητας^(25,26). Αναφέρεται επίσης⁽²⁷⁾ ότι, η στηθάγχη, η στεφανιαία νόσος και το προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ήταν όλα πιο συχνά, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 και εκτεταμένη επασβεστώση. Τέλος τα φωσφοροδεσμευτικά Ca, η θεραπεία με ενεργό βιταμίνη D₃ και το υψηλό Ca διαλύματος κάθαρσης, μπορούν να ενισχύσουν την επασβεστώση των αγγείων, σε παρουσία της αδυναμικής νόσου.

Η ασβεστιαστική ουραιμική αρτηριολοπάθεια (Calcific uraemic arteriopathy, CUA), η παλαιότερα ονομαζόμενη *calciophylaxis*, αποτελεί την πλέον δραματική εξέλιξη της έκτοπης επασβεστώσης, η οποία έχει συνδεθεί με την αδυναμική νόσο⁽²⁸⁾. Στους ασθενείς αυτούς βρέθηκαν χαμηλές τιμές PTH με ιστολογικά ευρήματα αδυναμικής νόσου στις οστικές βιοψίες. Παραδόξως οι πρώτες περιγραφές της *calciophylaxis* σε ασθενείς σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, σχετίστηκαν με τον υπερπαραθυρεοειδισμό, με την παραθυρεοειδεκτομή να είναι συχνά θεραπευτική. Η θεραπεία αυτής της κατάστασης είναι απογοητευτική, αν και υπάρχουν μέτρα που υπόσχονται βελτίωση της οστικής ανακύκλωσης. Η χορήγηση αναβολικών για τα οστά παραγόντων όπως η οστική μορφογενική πρωτεΐνη 7 (BMP-7)⁽²⁹⁾ ή συνθετικής PTH (1–34)⁽³⁰⁾ βελτίωσε την οστική ανακύκλωση και την επιμετάλλωση του σκελετού, ενώ μειώθηκε η εναπόθεση του Ca στην αορτή.

Πρόσφατα έχουν αξιολογηθεί η επίπτωση της δραστηριότητας των οστών στο φορτίο Ca, την αορτική ακαμψία και την αρτηριακή επασβεστώση⁽³¹⁾. Η αορτική ακαμψία και επασβεστώση σχετίζονταν θετικά με την φόρτιση του Ca και αρνητικά με την οστική δραστηριότητα.

Μελετήθηκε επίσης προοπτικά σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, η συσχέτιση μεταξύ της οστικής ανακατασκευής και της προόδου της επασβεστώσης της στεφανιαίας αρτηρίας⁽³²⁾. Η κατάσταση χαμηλής ανακύκλωσης

του οστού με οστική βιοψία σε 12 μήνες ήταν η μόνη ανεξάρτητη προγνωστική παράμετρος για την εξέλιξη της στεφανιαίας επασβεστώσης.

Σχετικά με την αντιμετώπιση της αδυναμικής νόσου δεν υπάρχουν καλά τεκμηριωμένες μεγάλες προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες. Εφόσον τα επίπεδα του ιονισμένου Ca είναι πιθανά ο ισχυρότερος ρυθμιστής της σύνθεσης-έκκρισης της PTH και η θεραπεία με βιταμίνη D₃ δημιουργεί θετική ισορροπία Ca και καταστέλλει την οστική ανακύκλωση, κλινικά επιχειρείται η αύξηση της οστικής ανακύκλωσης διαμέσου δύο θεραπευτικών δράσεων (Πίνακας 2): α) της μείωσης του Ca και της βιταμίνη D₃ και β) της αποκατάστασης της δραστηριότητας της PTH.

Αυτό μπορεί να επιτευχθεί καλύτερα με τη μείωση των δόσεων των φωσφοροδεσμευτικών με Ca και της βιταμίνη D₃ ή και την εξ ολοκλήρου διακοπή των θεραπειών αυτών. Επίσης η μείωση των Ca στα διαλύματα (1,0-2,0 mEq/L) αποτελεί μία θεραπευτική προσέγγιση. Αυτή η θεραπεία σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση οδήγησε σε σημαντική αύξηση του αριθμού των ασθενών με αύξηση της PTH.

Σχετικά πρόσφατα αναπτύχθηκαν δεσμευτικά του P χωρίς Ca ή Al, των οποίων η *επίδραση στο μεταβολισμό των οστών* εκτιμήθηκε σε μελέτες με οστικές βιοψίες σε σχέση με τα δεσμευτικά με φωσφορικό Ca, σε ασθενείς σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Σε σύγκριση του ανθρακικού λανθανίου έναντι ανθρακικού Ca σε 63 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση⁽³³⁾, με μέση πρόσληψη 1250 mg (n=33) και 2000 (n=30) ημερησίως αντίστοιχα, διαπιστώθηκε μετά από ένα χρόνο ότι ο αριθμός των ασθενών με αύξηση της οστικής ανακύκλωσης μετά από αρχική διάγνωση αδυναμικής νόσου, ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες (3/6 ανθρακικού Ca έναντι 4/6 λανθανίου). Παρατηρήθηκε όμως ελάττωση της αρχικά υψηλής οστικής ανακύκλωσης και αρχική διάγνωση νεφρικής με εμφάνιση αδυναμικής νόσου σε 6 ασθενείς της ομάδας ανθρακικού Ca έναντι ενός ασθενούς στην ομάδα

λανθανίου. Πρόσφατη δημοσίευση⁽³⁴⁾ ανέφερε ότι η χορήγηση λανθανίου εκτός από την υπερφωσφαταιμία βελτίωσε την ιστομορφολογική εικόνα της αδυναμικής νόσου σε δύο ασθενείς, μετά από χορήγηση ενός έτους, με παραμονή των ευρημάτων επί 3ετία.

-
1. Διακοπή φωσφοροδεσμευτικών με Ca και αντικατάσταση με δεσμευτικά χωρίς Ca ή Al
 2. Ελάττωση ή διακοπή της χορήγησης ενεργού βιταμίνης D₃
 3. Ελάττωση του Ca της διατροφής σε <2 γραμμάρια ημερησίως
 4. Ελάττωση του Ca του διαλύματος κάθαρσης σε τιμές ≤1,25 mEq/L
 5. Επιβεβαίωση της διάγνωσης με οστική βιοψία*
 6. Σε ανεύρεση Al διακοπή της έκθεσης-μέτρα κινητοποίησης και απομάκρυνσης (DFO)
 7. Πιθανή χορήγηση PTH(1-34) σε AON με σοβαρή οστεοπόρωση και κατάγματα
-

Πίνακας 2: Θεραπευτικές στρατηγικές αντιμετώπισης της AON⁽⁷⁾ (* διενέργεια οστικής βιοψίας σε ασθενείς με ασυμβατότητα μεταξύ των βιοχημικών παραμέτρων, που δεν οδηγεί σε οριστική διάγνωση, ή σε ανεξήγητα κατάγματα σκελετού ή οστικούς πόνους, ή σοβαρή προοδευτική αγγειακή επασβεστώση αγγείων και ανεξήγητη υπερασβεστιαίμια⁽¹⁾)

Όσον αφορά στη σεβελαμέρη, ο Ferreira⁽³⁵⁾ ανέλυσε επαναλαμβανόμενες οστικές βιοψίες σε 68 ασθενείς μετά από ένα χρόνο χορήγησης, είτε σεβελαμέρης (δοσολογίας από 3,3±2,0 σε 5,0±2,7 g/24ωρο) ή ανθρακικού Ca (δοσολογίας από 3,8±2,2 σε 4,0±2,5 g/24ωρο). Μόνο η ομάδα της σεβελαμέρης παρουσίασε σημαντική αύξηση BFR ανά οστική επιφάνεια. Στο τέλος της μελέτης, 3 ασθενείς (9%) είχαν αναπτύξει de novo AON στην ομάδα σεβελαμέρης, σε σύγκριση με 6 (17%) στην ομάδα του Ca. Ωστόσο, η συγκρισιμότητα μεταξύ των δύο βιοψιών ήταν περιορισμένη, εξαιτίας των διαφορετικών ιστομορφικών κριτηρίων της αδυναμικής νόσου. Παρό-

μια αποτελέσματα προέκυψαν σε μία προοπτική μελέτη δύο ετών που συνέκρινε το ανθρακικό Ca ($4,3 \pm 1,7$ g/24ωρο) με τη σεβελαμέρη ($6,9 \pm 2,6$ g/24ωρο) σε 72 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς⁽³⁶⁾. Οι ασθενείς που έλαβαν ανθρακικό Ca είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα iPTH ($p < 0,01$), περισσότερα επεισόδια υπερασβεστιαϊμίας ($p = 0,03$) και σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των σκορ επασβεστωσης της στεφανιαίας αρτηρίας, με απώλεια του δοκιδωδούς (trabecular) οστού, ενώ δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά στη οστική (cortical) πυκνότητα.

Η σεβελαμέρη φαίνεται να μειώνει τις συγκεντρώσεις Ca, αυξάνει τα επίπεδα της PTH, με αποτέλεσμα την βελτίωση των δεικτών της οστικής ανακύκλωσης, αύξηση του σχηματισμού οστού, βελτίωση της δοκιδωτής αρχιτεκτονικής και ελάττωση της ανάπτυξης επασβεστωσης των στεφανιαίων αγγείων.

Το αποτέλεσμα της *μείωσης του Ca στο διάλυμα* για τη βελτίωση της δραστηριότητας των οστών, έχειδειχτεί σε προοπτικές μελέτες^(36,37,38). Σε μείωση της συγκέντρωσης Ca από 1,75 ή 1,5 mmol/L σε 1,25 mmol/L μειώθηκε το ιονισμένο Ca και τα επεισόδια υπερασβεστιαϊμίας με ταυτόχρονη αύξηση (4 φορές) στα επίπεδα iPTH, της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης και στα επίπεδα TRAP-5b σε 3-6 μήνες⁽³⁶⁾. Επίσης δύο ομάδες ασθενών με αδυναμική νόσο στη συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση που λάμβαναν θεραπεία με συγκεντρώσεις Ca 1,62 και 1,0 mmol/L, αξιολογήθηκαν προοπτικά με οστικές βιοψίες⁽³⁸⁾. Οι ασθενείς με χαμηλή συγκέντρωση Ca διαλύματος, φυσιολογοποίησαν τον BFR (από $18,1 \pm 5,6$ σε 159 ± 59 $\mu\text{m}^2/\text{mm}^2/24\omega\text{ρο}$) μετά από 16 μήνες με μειωμένο ιονισμένο Ca ορού και αυξημένα επίπεδα iPTH. Το 40% των ασθενών με την αδυναμική νόσο ιάθηκε μετά από 16 μήνες.

Σε άλλη προοπτική μελέτη⁽³⁸⁾, αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της αιμοκάθαρσης με διάλυμα χαμηλού Ca στην οστική ανακύκλωση και επασβεστω-

ση της στεφανιαίας αρτηρίας, σε 425 ασθενείς, με προηγούμενη θεραπεία με επίπεδα Ca τουλάχιστον 1,5 mmol/L και επίπεδα PTH<300 pg/ml, χωρίς να λαμβάνουν βιταμίνη D₃ πριν από 6 μήνες, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε διαλύματα με 1,25 ή 1,75 mmol/L Ca. Οι ασθενείς λάμβαναν ασβεστούχα δεσμευτικά P. Τα οστά εκτιμήθηκαν με βιοψία και ιστομορφομετρική αξιολόγηση και CT πολλαπλών τομών (MSCT), που διενεργήθηκαν στην αρχή και μετά από την παρακολούθηση των 24 μηνών. Ο BFR που ήταν χαμηλός (<1,8) στο 72% των ασθενών στην αρχή της μελέτης, παρουσίασε αύξηση, όπως συνέβη και με την οστεοβλαστική επιφάνεια/επιφάνεια οστού, καθώς και τον οστικό όγκο/όγκο ιστών στους ασθενείς με διάλυμα χαμηλού Ca, ενώ δεν συνέβη αυτό σε ασθενείς σε διάλυμα υψηλού Ca. Η επασβεστώση, εμφάνισε πρόοδο και στις δύο ομάδες, αλλά ήταν λιγότερο έντονη στην ομάδα χαμηλού Ca.

Οι τρέχουσες οδηγίες NKF K/DOQI συστήνουν καθημερινή πρόσληψη Ca (διαιτητικό Ca μαζί με το Ca του φωσφορικού άλατος)<2000 mg. Διαλύματα με συγκεντρώσεις Ca=1,75 mmol/L δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται συνήθως, ενώ προτείνεται (KDIGO) η χρήση διαλύματος με συγκέντρωση 1,25-1,50 mmol/L (2,5 και 3,0 mEq/L). Σε περιπτώσεις αδυναμικής νόσου είναι ενδεδειγμένη η μείωση του Ca σε 1,25 ή 1,00 mmol/L.

Σχετικά με την *αποφυγή της υπερθεραπείας με βιταμίνη D₃*, αυτή προκύπτει εφόσον η χορήγηση των ενεργών ενώσεων της βιταμίνης D₃ ελαττώνει την οστική ανακύκλωση, σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πράγματι 176 ασθενείς με ΧΝΝ (GFR=15-50 ml/min) τυχαιοποιήθηκαν σε alphacalcidol (0,25 μg κάθε 2^η ημέρα σε 1,0 μg/24ωρο) ή τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo) για πάνω από 2 έτη⁽³⁹⁾, με βιοψίες οστών που έγιναν στην αρχή και το τέλος μελέτης. Στους ασθενείς με νεφρική οστεοδυστροφία από την αρχή (75%), η θεραπεία με alphacalcidol μείωσε σημαντικά την οστεοβλαστική επιφάνεια, τον αριθμό των οστεοβλαστών και τον BFR, ενώ αυτές οι παράμετροι

δεν άλλαξαν σημαντικά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν σε μελέτες με οστικές βιοψίες ασθενών σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, που έδειξαν ότι οι υψηλές δόσεις της ενεργού βιταμίνης D₃ (καλσιτριόλη) στους ασθενείς με ΧΝΝ, μπορούν τελικά να οδηγήσουν στην ανάπτυξη αδυναμικής νόσου. Σε προοπτική μελέτη 12 μηνών με βιοψίες οστού σε 14 παιδιά σε περιτοναϊκή κάθαρση, που εμφάνισαν αρχικά νόσο υψηλού οστικού μεταβολισμού, η διαλείπουσα χορήγηση καλσιτριόλης, από το στόμα ή ενδοπεριτοναϊκά, μείωσε τον BFR κατά 60%, ενώ 6 παιδιά ανέπτυξαν αδυναμική νόσο⁽⁴⁰⁾. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε 16 παιδιά υπό περιτοναϊκή κάθαρση που υποβλήθηκαν σε βιοψίες οστού στην αρχή και μετά από 12 μήνες θεραπείας με καλσιτριόλη, με εμφάνιση αδυναμικής νόσου στο 25% των παιδιών, με αρχική διάγνωση ινώδους οστεϊτίδας (n=9) ή ελαφρές αλλοιώσεις δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (n=7)⁽⁴¹⁾.

Σημειώνεται εδώ ότι στις παραπάνω μελέτες οι υψηλές δόσεις βιταμίνης D₃, συνοδεύονταν από συχνή εμφάνιση υπερασβεστιαϊμίας, υψηλά επίπεδα Ca ορού, διάλυμα υψηλού Ca 91,75 mmol/l) και λήψη φωσφοροδεσμευτικών με Ca, ώστε να είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η συμβολή της μη ασβεστιαϊμικής από την ασβεστιαϊμική δράση της βιταμίνης D₃ στον οστικό μεταβολισμό.

Υπάρχουν επίσης δεδομένα σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, ότι η παρικαλσιπόλη, ένας διεγέρτης των υποδοχέων της βιταμίνης D₃ (VDRs) προκάλεσε αύξηση του λόγου PTH(1-84)/PTH C-τμήμα, ο οποίος μειώθηκε με τη χορήγηση καλσιτριόλης⁽⁴²⁾. Φαίνεται ότι η παρικαλσιπόλη εμφανίζει χαμηλότερη καταστολή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, με ένα θετικό αποτέλεσμα σε σκελετό με PTH αντοχή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα από οστικές βιοψίες σε ασθενείς, ώστε να επαληθευθεί αν οι νεότεροι VDRs αγωνιστές επηρεάζουν πράγματι την οστική ανακύκλωση με καλύ-

τερο τρόπο από την καλσιτριόλη. Είναι κατανοητό ότι εκτός από τον οστικό μεταβολισμό, υπάρχουν και άλλα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης της ενεργού βιταμίνης D₃, ακόμη και παρουσία αδυναμικής νόσου. Σαφώς, υπάρχει ανάγκη για μεγάλες ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες σ' αυτόν τον τομέα.

Στη χαμηλή οστική ανακύκλωση είναι δυνατό να βοηθήσουν νεώτεροι παράγοντες, όπως η teriparatide [PTH (1–34)], ένας διεγερτικός οστικός παράγοντας, η οποία θεωρητικά προσφέρει την ευκαιρία να επαναφέρει τον οστικό μεταβολισμό, σε ασθενείς με αδυναμική νόσο^(30,43). Αν και η καθημερινή υποδόρια εφαρμογή των PTH (1–34), είναι μία ισχυρή αντι-οστεοπορωτική θεραπεία, δεν υπάρχουν ελεγχόμενες ανθρώπινες μελέτες σε ΧΝΝ. Η πιλοτική εφαρμογή της σε 7 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με αδυναμική νόσο και μέση τιμή PTH=22 pg/ml για 6 μήνες, αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα (BMD), χωρίς να μεταβληθούν οι ορολογικοί δείκτες της οστικής ανακύκλωσης και το σκορ επασβεστώσεως της στεφανιαίας αρτηρίας⁽⁴³⁾. Επίσης δύο νέες κλάσεις ενώσεων, φαίνεται ότι μπορούν να συμβάλλουν στην αποκατάσταση της παλμικής έκκρισης της PTH σε ασθενείς με αδυναμική οστική νόσο, τα ασβεστιομιμητικά και τα calcilytics. In vivo πειράματα έδειξαν προστατευτική και αναβολική δράση των ασβεστιομιμητικών⁽⁴⁴⁾.

Συμπερασματικά η τρέχουσα θεραπευτική προσέγγιση στους ασθενείς με ΧΝΝ στο στάδιο 5 με τα βιοχημικά ή ιστομορφομετρικά στοιχεία της αδυναμικής οστικής νόσου πρέπει να εστιαστεί στη μείωση του Ca και του φορτίου βιταμινών D₃ για να αποκαταστήσει τη δραστηριότητα PTH. Τα σημαντικότερα μέτρα είναι η διακοπή οποιουδήποτε φωσφορικού άλατος με Ca, χρήση διαλύματος χαμηλού Ca και η μείωσης ή διακοπή της ενεργού θεραπείας με βιταμίνη D₃. Η αντιμετώπιση αυτή έχει μεγάλη σημασία για τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών, εφόσον η αδυναμική οστική

νόσος, εκτός των οστικών εκδηλώσεων, συνδέεται με αυξανόμενο κίνδυνο αγγειακών απασβεστώσεων και τις επιπλοκές αυτών.

Βιβλιογραφία

1. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-1953.
2. Danese MD, Kim J, Doan QV, et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 149-156.
3. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure-an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43 :436-442.
4. Sherrard DJ, Baylink DJ, Wergedal JE, Maloney NA. Quantitative histological studies on the pathogenesis of uremic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 119-135.
5. Alfrey AC. Aluminum and renal disease. *Contrib Nephrol* 1993; 102: 110-124.
6. Moriniere P, Cohen-Solal M, Belbrik S, et al. Disappearance of aluminic bone disease in a long-term asymptomatic dialysis population restricting Al(OH)₃ intake: emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminum. *Nephron* 1989; 53(2): 93-101.
7. Brandenburg MV, Floege J. Adynamic bone disease-bone and beyond NDT Plus 2008; 1(3): 135-147.
8. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1159-1166.
9. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and

Disease in Chronic Kidney Disease GUIDELINE 13C. ADYNAMIC BONE DISEASE

10. Langub MC, Monier-Faugere MC, Wang G, et al . Administration of PTH-(7–84) antagonizes the effects of PTH-(1–84) on bone in rats with moderate renal failure. *Endocrinology* 2003; 144: 1135-1138.

11. Picton ML, Moore PR, Mawer EB, et al. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 1440-1449.

12. Salusky IB, Ramirez JA, Oppenheim W, Gales B, Segre GV, Goodman WG. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 1994; 45: 253-258.

13. Sherrard DJ. Aplastic bone: a non-disease of medical progress. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2: 20–23.

14. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, et al. Improved assessment of bone turnover by PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1460-1468.

15. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000; 58: 753-761.

16. Malluche HH, Mawad H, Trueba D, Monier-Faugere MC. Parathyroid hormone assays—evolution and revolutions in the care of dialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 59: 313-318.

17. Lund RJ, Davies MR, Brown AJ, Hruska KA. Successful treatment of an adynamic bone disorder with bone morphogenetic protein-7 in a renal ablation model. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 359-369.

18. Hofbauer LC, Heufelder AE. Osteoprotegerin and its cognate ligand: a new paradigm of osteoclastogenesis. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 152-154.

19. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis

patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115-1121.

20. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999; 22: 287-93.

21. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1351-1357.

22. Cannata-Andia JB. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 1998; 54: 1000-1016.

23. Nebeker HG, Coburn JW. Aluminum and renal osteodystrophy. *Annu Rev Med* 1986; 37: 79-95.

24. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1943-1951.

25. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in endstage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-1740.

26. Adragão T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1480-1488.

27. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.

28. Mawad HW, Sawaya BP, Sarin R, et al. Calcific uremic arteriolopathy in association with low turnover uremic bone disease. *Clin Nephrol* 1999; 52: 160-166.

29. Davies MR, Lund RJ, Mathew S, et al. Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 917-928.

30. Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N, et al. Teriparatide (human parathyroid hormone (1–34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 50195-50202.

31. London GM, Marchais SJ, Ge rin AP, et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1827-1835.

32. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1139-1150.

33. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 85(Suppl 63): S73-S78.

34. Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, Arisaka H. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2011; 15(2): 176-184.

35. Ferreira A, Frazao JM, Monier-Faugere MC, et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 405-412.

36. Asmus HG, Braun J, Krause R, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1653-1661.

37. Fugimori A, Yorifuji M, Sakai M, et al. Low-calcium dialysate im-

proves mineral metabolism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007; 67: 20-24.

38. Haris A, Sherrard DJ, Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int* 2006; 70: 931-937.

39. Igarashi P, Aronson PS. Late-breaking clinical trials at renal week 2008. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: RB01-RB04.

40. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358-363.

41. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1160-1166.

42. Kuizon BD, Goodman WG, Juppner H, et al. Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. *Kidney Int* 1998; 53: 205-211.

43. Monier-Faugere MC, Mawad H, Malluche HH. Opposite effects of calcitriol and paricalcitol on the parathyroid hormone-(1-84)/large carboxy-terminal-parathyroid hormone fragments ratio in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1255-1260.

44. Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of Hemodialysis-Associated Adynamic Bone Disease with Teriparatide (PTH(1-34)): A Pilot Study. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33(3): 221-226.

45. Ishii H, Wada M, Furuya Y, et al. Daily intermittent decreases in serum levels of parathyroid hormone have an anabolic-like action on the bones of uremic rats with low-turnover bone and osteomalacia. *Bone* 2000; 26: 175-182.

Ερωτήσεις

1. Η αδυναμική νόσος εμφανίζεται:

- α) Μόνο σε άτομα με ΧΝΝ τελικού σταδίου;
- β) Παρουσιάζεται συχνά πριν από την εκδήλωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου;
- γ) Αφορά μόνο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ΧΝΝ τελικού σταδίου;

2. Η αδυναμική νόσος:

- α) Συνοδεύεται από μειωμένα επίπεδα οστικής αλκαλικής φωσφατάσης;
- β) Συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα οστικής αλκαλικής φωσφατάσης;
- γ) Συνοδεύεται στο 50% των περιπτώσεων από αυξημένα επίπεδα οστικής αλκαλικής φωσφατάσης

3. Τα επίπεδα iPTH:

- α) Όταν είναι χαμηλά (<100 pg/ml) υποδηλώνουν έντονα την παρουσία αδυναμικής νόσου;
- β) Τα υψηλά επίπεδα PTH δεν την αποκλείουν;
- γ) Τα α και β είναι σωστά;
- δ) Τα α και β είναι λάθος;

4. Τα κύρια ευρήματα της αδυναμικής νόσου είναι:

- α) Μειωμένος αριθμός οστεοκλαστών και οστεοβλαστών;
- β) Πολύ χαμηλά ποσοστά σχηματισμού οστού;
- γ) Φυσιολογική ή ελαττωμένη ποσότητα οστεοειδούς χωρίς να υπάρχει ελάττωμα επιμετάλλωσης;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

5. Η επασβέστωση των αγγείων ενισχύεται επί παρουσίας της αδυναμικής νόσου:

- α) Επί λήψεως φωσφοροδεσμευτικών ασβεστίου;
- β) Επί λήψεως ενεργού βιταμίνης D₃;
- γ) Επί υπάρξεως υψηλού Ca διαλύματος κάθαρσης;
- δ) Επί όλων των παραπάνω;

6. Ποιο από τα παρακάτω είναι το πιο χαρακτηριστικό εύρημα για την απόδοση της ανεύρεσης χαμηλού οστικού μεταβολισμού, στην τοξικότητα του αργιλίου:

- α) Εναπόθεση Al στο 25% της επιφάνειας μετάλλωσης;
- β) Ανεύρεση οστεομαλακίας;
- γ) Εναπόθεση Al στον εγκέφαλο (στις αυτοψίες);
- δ) Αυξημένα επίπεδα Al στο αίμα;
- ε) Θετικό τεστ deferoxamine;

7. Παράγοντες κινδύνου της αδυναμικής νόσου θεωρήθηκαν όλα πλην ενός:

- α) Η μεγάλη ηλικία;
- β) Ο σακχαρώδης διαβήτης;
- γ) Η αιμοκάθαρση;
- δ) Η παραθυρεοειδεκτομή
- ε) Η μεγάλη καταστολή της έκκρισης PTH από χορήγηση βιταμίνης D ή φωσφοροδεσμευτικών που περιέχουν ασβέστιο;

8. Στην αντιμετώπιση της αδυναμικής νόσου περιλαμβάνονται όλα τα παρακάτω εκτός από:

- α) Διακοπή φωσφοροδεσμευτικών με Ca και αντικατάσταση με δεσμευτικά χωρίς Ca ή Al;
- β) Ελάττωση ή διακοπή της χορήγησης ενεργού βιταμίνης D₃;
- γ) Ελάττωση του Ca του διαλύματος κάθαρσης σε τιμές ≤1,25 mEq/L;
- δ) Πιθανή χορήγηση teriparatide (PTH[1-34])σε AON με σοβαρή οστεοπώρωση;
- ε) Χορήγηση diphosphonate;

Απαντήσεις

- 1. β
- 2. β
- 3. γ
- 4. δ
- 5. δ
- 6. α
- 7. α
- 8. ε

Διαταραχές ασβεστίου και φωσφόρου στη ΜΕΘ

Αλεξάνδρα Γαβαλά

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Πανεπιστημιακή ΜΕΘ
Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

Κύρια σημεία

- Στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ συστήνεται η άμεση μέτρηση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος και όχι ο έμμεσος υπολογισμός της από τη συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου
- Στους βαριά πάσχοντες η υπασβεστιαμία απαντάται συχνότερα από την υπερασβεστιαμία
- Συνήθεις καταστάσεις, που σχετίζονται με ανάπτυξη υπασβεστιαμίας στη ΜΕΘ είναι η υπομαγνησισαμία, η αναπνευστική αλκάλωση, η νεφρική ανεπάρκεια, το τραύμα, η σήψη, η παγκρεατίτιδα, η λιπώδης εμβολή, οι πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος
- Οι πλέον συνήθεις αιτίες υπερασβεστιαμίας είναι ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, υπεύθυνος συνήθως για ασυμπτωματική, ήπια υπερασβεστιαμία και η κακοήθεια, που προκαλεί συχνότερα σοβαρή, συμπτωματική υπερασβεστιαμία
- Επί σοβαρής υπερασβεστιαμίας μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές από το καρδιαγγειακό σύστημα και κώμα, ενώ επί σοβαρής υπασβεστιαμίας εκλύονται τετανία, σπασμοί και κοιλιακές αρρυθμίες
- Η υποφωσφαταιμία είναι συχνή στη βαριά νόσο, οφείλεται κυρίως στην ενδοκυττάρια μετακίνηση του φωσφόρου και σχετίζεται με σοβαρά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας αναπνευστικής και καρδιακής ανεπάρκειας
- Το πιο συχνό αίτιο υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς στη ΜΕΘ είναι η νεφρική ανεπάρκεια
- Τα συμπτώματα και σημεία της οξείας υπερφωσφαταιμίας κυρίως οφείλονται στη συνοδό οξεία υπασβεστιαμία
- Η αντιμετώπιση των βαριά πασχόντων με διαταραχές του ασβεστίου και του

φωσφόρου βασίζονται στην κλινική εμπειρία

- Ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου απαιτείται σε βαριά πάσχοντες με συμπτωματική ή σοβαρή υπασβεσταιμία ([ιονισμένο ασβέστιο] <0,65 mmol/L)

- Η θεραπευτική παρέμβαση πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής ή σοβαρής υπερασβεσταιμίας περιλαμβάνει την εντατική ενυδάτωση και ενίσχυση της διούρησης με στόχο την ταχεία νεφρική αποβολή ασβεστίου

- Η ενδοφλέβια χορήγηση φωσφόρου γενικά συστήνεται στη συμπτωματική και στη σοβαρή υποφωσφαταιμία (<0,32 mmol/L ή <1 mg/dl)

- Στην οξεία σοβαρή υπερφωσφαταιμία, πρωταρχικός στόχος είναι η αύξηση της νεφρικής αποβολής του φωσφόρου, που επιτυγχάνεται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ενίσχυση της διούρησης

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών αποτελούν συχνό πρόβλημα στους νοσηλευόμενους ασθενείς και ιδιαίτερα στους βαριά πάσχοντες της ΜΕΘ. Η μη έγκαιρη αναγνώριση και η καθυστερημένη ή ανεπαρκής αντιμετώπισή τους μπορεί να είναι καταστροφική, καθώς η περαιτέρω επιδείνωσή τους θα οδηγήσει σε σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες ορισμένες φορές είναι απειλητικές για τη ζωή. Από την άλλη πλευρά, η υπέρμετρα και ακατάλληλα επιθετική αντιμετώπισή τους, εκθέτει σε σοβαρούς κινδύνους τον ασθενή και μπορεί επίσης να αποβεί μοιραία.

Στο κείμενο που ακολουθεί αναλύονται οι διαταραχές του ασβεστίου και του φωσφόρου στη βαριά νόσο και συγκεκριμένα τα βασικότερα αίτια και παθογενετικοί μηχανισμοί, οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις και τα κύρια θεραπευτικά μέτρα της συμπτωματικής αντιμετώπισης των οξέων διαταραχών αυτών των ηλεκτρολυτών στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ.

A. Διαταραχές ασβεστίου στη ΜΕΘ⁽¹⁾

Στον ανθρώπινο οργανισμό το ασβέστιο (περίπου 20-25 gr/ΣΒ) σχεδόν εξ ολοκλήρου (99%) βρίσκεται στα οστά (υπό τη μορφή του υδροξυαπατίτη), συμβάλλοντας στις μηχανικές ιδιότητες του σκελετού. Το ασβέστιο των οστών χρησιμεύει ως αποθήκη ασβεστίου για τον ανθρώπινο οργανισμό.

Το ασβέστιο του ενδοκυττάριου χώρου, παρά την κατά πολύ χαμηλότερη συγκέντρωσή του συγκριτικά με το ασβέστιο του εξωκυττάριου χώρου, αποτελεί κρίσιμο ρυθμιστή διαφόρων κυτταρικών λειτουργιών, όπως η μυϊκή συστολή, η έκκριση ορμονών, η μίτωση των κυττάρων.

Το εξωκυττάριο ασβέστιο, στο οποίο συμπεριλαμβάνεται το ενδαγγειακό, αποτελεί περίπου το 0,1% του συνολικού ασβεστίου του οργανισμού και εκτός του ότι εξασφαλίζει σταθερά τον ενδοκυττάριο εφοδιασμό ασβεστίου, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος και την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης.

Η φυσιολογική συγκέντρωσή του ολικού ασβεστίου στον ορό του αίματος είναι 9-10,4 mg/dl. Το ασβέστιο του αίματος σε ποσοστό περίπου 50% είναι σε ιονισμένη μορφή (ελεύθερο), περίπου 40% είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (κυρίως με αλβουμίνη) και σε ποσοστό περίπου 10% είναι συνδεδεμένο με άλλα ιόντα.

Η συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου στον ορό του αίματος επηρεάζεται από τη συγκέντρωση της αλβουμίνης. Για κάθε μείωση της αλβουμίνης ορού κατά 1g/dl (κάτω από τα 4 mg/dl), το μετρούμενο ασβέστιο μειώνεται κατά 0,8 mg/dl, χωρίς όμως να μειώνεται το ιονισμένο ασβέστιο. Από την άλλη πλευρά η υπεραλβουμιναιμία είτε εξαιτίας υπογκαιμίας, είτε λόγω παρουσίας παραπρωτεΐνης σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα οδηγεί σε ψευδοϋπερασβεστιαϊμία.

Επίσης το pH του αίματος επηρεάζει την ικανότητα σύνδεσης του ασβεστίου με την αλβουμίνη. Συγκεκριμένα η οξέωση την ελαττώνει, αυξάνοντας το ιονισμένο ασβέστιο, ενώ η αλκάλωση έχει την ακριβώς αντίθετη δράση.

Το ιονισμένο ασβέστιο (1,12-1,30 mmol/L ή 4,7-5,3 mg/dl) είναι η βιολογικά δραστική μορφή του ασβεστίου στον ορό του αίματος, που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου και βρίσκεται υπό τον στενό έλεγχο της παραθορμόνης (PTH).

Η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου μπορεί να μετρηθεί άμεσα ή να υπολογιστεί έμμεσα από τη συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου στον ορό του αίματος. Ωστόσο ο έμμεσος υπολογισμός αποτελεί προσέγγιση με πολλούς περιορισμούς και παραδοχές, επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες και δεν αποτελεί αξιόπιστη και ακριβή μέθοδο για την εκτίμηση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος, ιδιαίτερα στη βαριά νόσο.

Στους βαριά πάσχοντες ασθενείς διάφοροι παράγοντες, όπως η υποαλβουμιναιμία, οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, η οξεία αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, η χορήγηση λίπους με την παρεντερική σίτιση, έχουν αποτέλεσμα την πτωχή συσχέτιση της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου με τη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος.

Η υπασβεστιαμία αποτελεί συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή σε βαριά πάσχοντες ασθενείς, ωστόσο ο έμμεσος υπολογισμός του ιονισμένου ασβεστίου (από τη διορθωμένη συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου στον ορό του αίματος) δε φαίνεται να αποτελεί αξιόπιστο και ακριβή δείκτη για τη διάγνωση της υπασβεστιαμίας, καθώς αποτυγχάνει να αναδείξει έως και το 40% από τις περιπτώσεις υπασβεστιαμίας.

Επίσης θα πρέπει να σημειωθεί ότι η άμεση μέτρηση του ιονισμένου ασβεστίου είναι απαραίτητη και στις περιπτώσεις ασθενών που υποβάλλονται σε φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται κιτρικά ως αντιπηκτικός παράγοντας, καθώς αυτά δεσμεύουν ασβέστιο, προκαλώντας μείωση του ιονισμένου ασβεστίου και αποτρέποντας την πήξη του αίματος.

Τέλος, η άμεση μέτρηση του ιονισμένου ασβεστίου υπερέρχει του έμμεσου υπολογισμού σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), αλλά και σε περιπτώσεις υπερασβεστιαμίας, εξαιτίας κακοήθειας και υπερπαραθυρεοειδισμού. Για τους λόγους αυτούς στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ *συνιστάται η άμεση μέτρηση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος και όχι ο έμμεσος υπολογισμός της από τη συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου.*

A.1. Υπασβεστιαμία⁽²⁻⁸⁾

Υπασβεστιαμία είναι η παθολογική μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος ($<1,12 \text{ mmol/L}$ ή $<4,7 \text{ mg/dl}$). Θα πρέπει να τονιστεί (σύμφωνα με τα όσα αναφέρθηκαν πιο πάνω) ότι η μείωση του ολικού ασβεστίου στον ορό του αίματος δεν συνεπάγεται αληθή υπασβεστιαμία (δηλαδή μείωση του ιονισμένου ασβεστίου ορού), όπως συμβαίνει παρουσία υποαλβουμιναιμίας, που είναι πολύ συχνή κατάσταση σε βαριά πάσχοντες ασθενείς.

Η υπασβεστιαμία αποτελεί συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους βαριά πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ με συχνότητα 15-50%. Σοβαρή υπασβεστιαμία έχει περιγραφεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η σήψη, η παγκρεατίτιδα, το εκτεταμένο έγκαυμα και το τραύμα.

A.1.1. Αίτια - Παθογένεια⁽²⁻⁵⁾

Αληθής υπασβεστιαϊμία αναπτύσσεται ως επακόλουθο της ένδειας PTH (υποπαραθυρεοειδισμός) ή αντίστασης των οστών στη δράση της (συγγενώς στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό, επίκτητα στην υπομαγνησισμιαία), εξαιτίας ανεπάρκειας βιταμίνης D₃, λόγω δέσμευσης ή και απώλειας ασβεστίου (Πίνακας 1).

Η αιτιοπαθογένεια της υπασβεστιαϊμίας στη βαριά νόσο είναι πολυπαραγοντική και όχι πλήρως κατανοητή. Μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη υπασβεστιαϊμίας στη βαριά νόσο είναι η μειωμένη δράση ή και παραγωγή της PTH, η μειωμένη παραγωγή βιταμίνης D₃, η ενδοκυτάρια εναπόθεση ασβεστίου, η δέσμευση ιόντων ασβεστίου (όπως από κιτρικά, αλβουμίνη, φωσφόρο), η αυξημένη νεφρική απώλεια ασβεστίου.

Οι συνηθέστερες καταστάσεις, που σχετίζονται με ανάπτυξη υπασβεστιαϊμίας (μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος) στη ΜΕΘ περιλαμβάνουν την *υπομαγνησισμιαία, την αναπνευστική αλκάλωση, τη νεφρική ανεπάρκεια, το τραύμα, τη σήψη, την παγκρεατίτιδα, την λιπώδη εμβολή και τις μεταγγίσεις αίματος* (Πίνακας 1). Επίσης διάφορα *φάρμακα* ενοχοποιούνται για την ανάπτυξή της, όπως τα διουρητικά της αγκύλης, τα φωσφορικά, η κετοκοναζόλη και οι αμινογλυκοσίδες.

<p>Φυσιολογικό ιονισμένο ασβέστιο με μειωμένο συνολικό ασβέστιο</p> <ul style="list-style-type: none"> • Υποαλβουμιναιμία
<p>Μειωμένο ιονισμένο ασβέστιο με Φυσιολογικό συνολικό ασβέστιο</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αναπνευστική αλκάλωση • Τοξικότητα από κιτρικά (λ.χ. μαζική μετάγγιση)

Μειωμένο ιονισμένο ασβέστιο και συνολικό ασβέστιο

A. Μειωμένη δράση παραθορμόνης

- Υποπαραθυρεοειδισμός
Πρωτοπαθής
Δευτεροπαθής (λ.χ. θυρεοειδεκτομή, σήψη)
- Ψευδουπερπαραθυρεοειδισμός
- Υπομαγνησισαιμία
- Βαριά νόσος (λ.χ. σήψη)

B. Ανεπάρκεια βιταμίνης D₃

- Πλημμελής διατροφή
- Σύνδρομα δυσαπορρόφησης
- Αντιεπιληπτικά φάρμακα
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Νεφρωσικό σύνδρομο

Γ. Εκσεσημασμένη απώλεια ή δέσμευση ασβεστίου

- Ραβδομύλυση
- Παγκρεατίτιδα
- Βαριά νόσος (λ.χ. εγκαυματική νόσος)
- Φουροσεμίδα
- Δυσαπορρόφηση ασβεστίου
- Υπερφωσφαταιμία
- Οστεοβλαστικές μεταστάσεις

Δ. Με άγνωστο μηχανισμό

- Υπερμαγνησισαιμία

Πίνακας 1: Αίτια υπασβεστιαϊας⁽⁵⁾

Η υπασβεστιαϊμία συχνά σχετίζεται με διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και με διαταραχές άλλων ηλεκτρολυτών. Η *αλκάλωση* αυξάνει την ικανότητα σύνδεσης του ασβεστίου με την αλβουμίνη, μειώνοντας το ιονισμένο ασβέστιο. Η *αναπνευστική αλκάλωση* προκαλεί συνηθέστερα συμπτωματική υπασβεστιαϊμία συγκριτικά με τη μεταβολική αλκάλωση.

Η *υπομαγνησισαιμία* προκαλεί υπασβεστιαϊμία, καθώς μειώνεται, τόσο

η έκκριση, όσο και τη δράση της PTH. Παρά το ότι η υπομαγνησισαιμία δεν είναι συχνή (έως 2%) στο γενικό πληθυσμό, στους ασθενείς στη ΜΕΘ είναι συνήθης με συχνότητα έως και 65% κι αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς οι ασθενείς αυτοί δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία της υπασβεστιαϊμίας, εάν δεν αποκατασταθεί η συγκέντρωση του μαγνησίου στον ορό του αίματος. Τέλος η *υπερφωσφαταιμία* προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος, εξαιτίας δέσμευσης των ελεύθερων ιόντων ασβεστίου.

A.1.2. Κλινικές εκδηλώσεις⁽⁴⁻⁶⁾

Η υπασβεστιαϊμία μπορεί να αποτελεί ασυμπτωματική βιοχημική διαταραχή έως σοβαρή και απειλητική κατάσταση για τη ζωή. Η κλινική εικόνα των βαριά πασχόντων ασθενών με υπασβεστιαϊμία ποικίλλει, ανάλογα με τη διάρκεια, τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης της υπασβεστιαϊμίας.

Η υπασβεστιαϊμία αυξάνει τη διεγερσιμότητα νευρικών και μυϊκών κυττάρων εκλύοντας ανάλογα συμπτώματα (Πίνακας 2), ενώ κατά την κλινική εξέταση μπορεί να διαπιστωθούν το σημείο Chvostek (σύσπαση του συστοίχου άνω χείλους μετά από πλήξη του προσωπικού νεύρου μπροστά από τον τράγο του αυτιού) και το σημείο Trousseau (επώδυνος σύσπαση του καρπού και των δακτύλων - «χείρα μαιευτήρος» - μετά σφίξιμο του βραχίονα με την περιχειρίδα του σφυγμομανομέτρου λίγα mmHg πάνω από τη συστολική πίεση για 3 λεπτά). Το σημείο Trousseau είναι πιο ειδικό και εκδηλώνεται στην πλειοψηφία (94%) των υπασβεστιαϊμικών ασθενών.

Οργανικό σύστημα	Εκδηλώσεις
Νευρο-μυϊκό σύστημα	Παραισθησίες γύρω από το στόμα Λαρυγγόσπασμος Τετανία Σπασμοί Κώμα
Καρδιαγγειακό σύστημα	Μείωση του κλάσματος εξώθησης Υπόταση ΗΚΓ/φικές διαταραχές: Επιμήκυνση του QT διαστήματος Κοιλιακές αρρυθμίες Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Πίνακας 2: Κλινικές εκδηλώσεις υπασβεσταιμίας

A.1.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση⁽⁴⁻⁸⁾

Η οξεία υπασβεσταιμία προκαλεί φάσμα εκδηλώσεων από ελάχιστες ή και καθόλου, όταν είναι ήπια, έως απειλητικές για τη ζωή, όταν είναι σοβαρή. Η θεραπεία της εξαρτάται από τη βαρύτητα και την υποκείμενη αιτία.

Στους βαριά πάσχοντες δεν είναι γνωστό εάν η αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής υπασβεσταιμίας βελτιώνει την έκβασή τους, ενώ υπάρχουν δεδομένα, που δείχνουν ότι η χορήγηση ασβεστίου σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε σηπτικούς ασθενείς, μπορεί να είναι βλαβερή. Κατά συνέπεια στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ, η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπασβεσταιμίας περιορίζεται στις περιπτώσεις της συμπτωματικής ή της σοβαρής (ιονισμένο ασβέστιο < 0,65 mmol/L), οπότε και συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου.

Για παρεντερική χορήγηση ασβεστίου συνήθως χρησιμοποιούνται το γλυκονικό και το χλωριούχο ασβέστιο (διάλυμα 10%). Το διάλυμα χλωριού-

χου ασβεστίου 10% περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα ασβεστίου (6,8 mmol σε 10 ml) συγκριτικά με το γλυκονικό (2,2 mmol σε 10 ml) και διαθέτει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, αλλά είναι πιθανότερο να προκαλέσει ιστική νέκρωση, σε περίπτωση εξαγγείωσης, γι' αυτό θα πρέπει να χορηγείται από κεντρική φλεβική γραμμή. Η παρεντερική χορήγηση ασβεστίου ενέχει σοβαρούς κινδύνους, όπως βραδυκαρδία, αρρυθμίες ή και καρδιακή ανακοπή (ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποψία τοξικού δακτυλιδισμού).

Συχνά στην κλινική πράξη σε ασθενείς με οξεία σοβαρή ή συμπτωματική υπασβεσταιμία χορηγείται γλυκονικό ασβέστιο (1-2 g μετά από διάλυση σε 50-100 ml DW 5% ή NaCl 0,9% μέσα σε 10-20 λεπτών). Η ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου (bolus) απαγορεύεται, εξαιτίας του κινδύνου καρδιακής ανακοπής. Ωστόσο μπορεί να χρειαστεί στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ασβεστίου με τακτική παρακολούθηση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος και ανάλογη τιτλοποίηση, προκειμένου η συγκέντρωσή του στον ορό του αίματος να διατηρείται σε ασφαλή επίπεδα (στις κατώτερες φυσιολογικές τιμές). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι εάν συνυπάρχει υπομαγνησταιμία, θα πρέπει να διορθώνεται.

Η ενδοφλέβια χορήγηση χλωριούχου ασβεστίου πιο συχνά εφαρμόζεται σε επείγουσες ή υπερεπείγουσες περιπτώσεις υπασβεσταιμίας.

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες στην Καρδιοπνευμονική Αναζωογόνηση (στο εδάφιο σχετικά με την αντιμετώπιση των απειλητικών για τη ζωή ηλεκτρολυτικών διαταραχών) σε ασθενείς με συμπτωματική υπασβεσταιμία απειλητική για τη ζωή (παραίσθησία, τετανία, σπασμούς, κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή καρδιακή ανακοπή) θα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια 10-40 ml χλωριούχου ασβεστίου 10%, καθώς και θειικό ασβέστιο 50% (4-8 mmol), αναλόγως των ενδείξεων.

A.2. Υπερασβεστιαμία^(5,6,8,9)

Υπερασβεστιαμία ορίζεται η αύξηση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος >1,30 mmol/L (ή ολικό ασβέστιο >4,7-5,3 mg/dl). Διακρίνεται σε ήπια υπερασβεστιαμία (ολικό ασβέστιο >11-12 mg/dl), που σπάνια είναι συμπτωματική, μέτρια που συνήθως εμφανίζονται τα συμπτώματα (ολικό ασβέστιο >13-14 mg/dl) και σοβαρή (ολικό ασβέστιο >15-16 mg/dl).

Η υπερασβεστιαμία αποτελεί λιγότερο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή συγκριτικά με την υπασβεστιαμία, καθώς αναφέρεται σε ποσοστό 1-5% στους ενδοονοσοκομειακούς ασθενείς.

A.2.1. Αίτια - Παθογένεια^(5,6,9)

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός και οι κακοήθειες νεοπλασίες αποτελούν τις κύριες αιτίες υπερασβεστιαμίας, που αφορούν στην πλειοψηφία (περίπου 90%) των περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας (Πίνακας 3). Συχνότερο αίτιο υπερασβεστιαμίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς είναι η κακοήθεια (όπως αδενοκαρκινώμα πνεύμονα, μαστού, νεφρού και αιματολογικές νεοπλασίες). Οι μηχανισμοί υπερασβεστιαμίας στις κακοήθειες περιλαμβάνουν οστοεολυτικές μεταστάσεις, παραγωγή από τον όγκο πεπτιδίων που ομοιάζουν με την PTH (PTH-related peptide, PTHrP) ή ορμονών (βιταμίνη D₃) και κυτταροκινών (TGF-α, IL-1), που αυξάνουν την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο ή το κινητοποιούν από τα οστά.

Αυξημένη απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά
<ul style="list-style-type: none"> • Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός • Κακοήθεις νόσοι <ul style="list-style-type: none"> - Αδενοκαρκινώματα με οστεολυτικές μεταστάσεις - Αιματολογικές κακοήθεις νόσοι (πολλαπλούν μυέλωμα) • Υπερθυρεοειδισμός • Ακίνητοποίηση • Νόσος Paget • Υπερβιταμίνωση Α
Αυξημένη απορρόφηση από το έντερο
<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου <ul style="list-style-type: none"> - Νεφρική ανεπάρκεια - Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος • Υπερβιταμίνωση D₃ <ul style="list-style-type: none"> - Πρόσληψη βιταμίνης D₃ - Κοκκιωματώδεις νόσοι (σαρκοειδωση, φυματίωση) - Μεγαλακρία
Διάφορα
<ul style="list-style-type: none"> • Θειαζιδικά διουρητικά • Χορήγηση λιθίου • Φαιοχρωμοκύττωμα • Νεφρική ανεπάρκεια • Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία

Πίνακας 3: Αίτια υπερασβεστιαμίας

A.2.2. Κλινικές εκδηλώσεις^(5,6,9)

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερασβεστιαμίας είναι μη ειδικές και εξαρτώνται από τη βαρύτητα, τη διάρκεια και την ταχύτητα εγκατάστασής της. Το φάσμα εκδηλώσεων της υπερασβεστιαμίας ποικίλλει και περιλαμβάνει από λίγα έως καθόλου συμπτώματα στους ασθενείς με ήπια, χρόνια υπε-

ρασβεστιαίμια μέχρι κώμα σε ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαίμια. Τα σημεία και συμπτώματα είναι σχεδόν πάντοτε παρόντα στις περιπτώσεις, όπου η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος είναι >3,5 mmol/L (ή η συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου είναι >14 mg/dl) και αφορούν στο νευρικό, το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό και το ουροποιητικό σύστημα (Πίνακας 4).

Οργανικό σύστημα	Εκδηλώσεις
Γαστρεντερικό σύστημα	Ναυτία - Έμετοι Δυσκοιλιότητα Γαστρίτιδα - Πεπτικό έλκος Παγκρεατίτιδα
Ουροποιητικό σύστημα	Διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας του νεφρού: Πολυουρία Νεφρασβέστωση Νεφρολιθίαση Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Καρδιαγγειακό σύστημα	Υπογκαιμία Υπόταση ΗΚΓ/φικές διαταραχές: Βράχυνση του QT, 1 ^{ου} βαθμού κοιλιοκοιλιακός αποκλεισμός, εκτακτοσυστολές Ασβέστωση των βαλβίδων & των στεφανιαίων αγγείων (ΧΥΑ)
Νευρικό σύστημα	Υπνηλία-Λήθαργος-Κεφαλαλγία Σύγχυση-Κώμα

Πίνακας 4: Κλινικές εκδηλώσεις υπερασβεστιαίμιας

A.2.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση^(5,6,8,9)

Κριτήρια για την έναρξη άμεσης θεραπείας για την αντιμετώπιση της

υπερασβεστιαϊμίας είναι η βαρύτητά της, ο ρυθμός αύξησης του ασβεστίου στον ορό του αίματος και η παρουσία ή όχι συμπτωμάτων. Γενικά ασθενείς χωρίς συμπτώματα ή με ήπιες εκδηλώσεις (λ.χ. δυσκοιλιότητα), που παρουσιάζουν συγκέντρωση ολικού ασβεστίου <12 mg/dl δεν έχουν την ανάγκη άμεσης αντιμετώπισης. Αντίθετα στους συμπτωματικούς ασθενείς ή όταν η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος είναι >3,5 mmol/L (ή ολικού ασβεστίου >14 mg/dl) απαιτείται άμεση έναρξη θεραπείας.

Στόχοι της θεραπευτικής προσέγγισης της υπερασβεστιαϊμίας είναι:

- α) η απομάκρυνση ασβεστίου από τον οργανισμό,
- β) η μείωση της κινητοποίησης του ασβεστίου από τα οστά,
- γ) η μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο και
- δ) η αντιμετώπιση υποκείμενης αιτίας.

Προκειμένου να επιτευχθεί ταχέως απομάκρυνση ασβεστίου από τον οργανισμό και μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ορό του αίματος, απαραίτητη παρέμβαση καθοριστικής σημασίας είναι η *επαρκής ενυδάτωση του ασθενή*. Η υπερασβεστιαϊμία προκαλεί πολυουρία, που οδηγεί σε υπογκαιμία και μείωση της νεφρικής αποβολής ασβεστίου. Η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου επιτυγχάνεται με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και συγκεκριμένα NaCl 0,9% (καθώς η νατριούρηση ευοδώνει τη νεφρική αποβολή ασβεστίου). Ο ρυθμός έγχυσης, καθορίζεται από τη βαρύτητα της υπερασβεστιαϊμίας, την ηλικία του ασθενή και την παρουσία καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας. Συνήθως χορηγούνται 200-300 ml/ώρα.

Για την ενίσχυση της νεφρικής αποβολής ασβεστίου, συμπληρωματικά χορηγείται φουροσεμίδη σε υψηλές δόσεις 1 mg/kgΣΒ, με στόχο η ωριαία διούρηση να είναι >100-150 ml. Η διούρηση θα προκαλέσει μείωση των

επιπέδων καλίου και μαγνησίου, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει την αρρυθμιογόνο δράση της υπερασβεστιαϊμίας. Για το λόγο αυτό πρέπει παράλληλα να παρακολουθείται το κάλιο και το μαγνήσιο του ορού και να διορθώνονται τυχόν διαταραχές τους. Σε περιπτώσεις σοβαρής υπερασβεστιαϊμίας, που συνυπάρχει σοβαρή νεφρική ή και καρδιακή ανεπάρκεια, η μηχανική υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (με χαμηλό ή μηδενικό ασβέστιο στο διάλυμα κάθαρσης) επιτρέπει την ενυδάτωση και συμβάλλει αποτελεσματικά στην απομάκρυνση του ασβεστίου. Η συνδυαστική δράση της *αποκατάστασης της υπογκαιμίας* (με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού) και της *ενίσχυσης της διούρησης* (με μεγάλες δόσεις φουροσεμίδης ενδοφλεβίως) *βοηθά στην ταχεία μείωση του ασβεστίου* (μείωση της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου στον ορό του αίματος κατά 2-3 mg/dl).

Η καλσιτονίνη ελαττώνει τη συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό, αυξάνοντας τη νεφρική έκκρισή του και κυρίως αναστέλλοντας την οστική απορρόφηση. Χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια σε δόση αρχικά 4 IU/kgΣΒ κάθε 6-12 ώρες. Έχει ασθενή δράση, ωστόσο δρα ταχέως μέσα σε 4-6 ώρες και μειώνει το ασβέστιο του ορού κατά 1-2 mg/dl. Σε συνδυασμό με την ενυδάτωση είναι αποτελεσματική στην αρχική αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας. Ωστόσο εντός 48 ωρών είναι δυνατό να αναπτυχθεί αντίσταση στη δράση της (ταχυφυλαξία).

Συμπληρωματικά χορηγούνται *διφωσφονικά*, που προκαλούν μείωση της κινητοποιήσεως του ασβεστίου από τα οστά (έναρξη δράσης σε 24-72 ώρες και διάρκεια δράσης 2-4 εβδομάδες) ή και *κορτικοειδή* αναλόγως ενδείξεων (σε κοκκιωματώδεις νόσους ή αιματολογικούς καρκίνους).

B. Διαταραχές φωσφόρου στη ΜΕΘ^(4-6, 8-13)

Η συνολική ποσότητα του φωσφόρου στον ανθρώπινο οργανισμό είναι περίπου 1% του συνολικού βάρους σώματος του ενήλικα, από την οποία ποσοστό 85% περίπου βρίσκεται στα οστά και μόνο 0,1% στον εξωκυττάριο χώρο. Στον ενδοκυττάριο χώρο ο φωσφόρος είναι κυρίως σε οργανική μορφή (σε φωσφολιπίδια και νουκλεϊνικά οξέα), ενώ στον εξωκυττάριο χώρο είναι σε οργανική (70%) και σε ανόργανο μορφή (30%).

Ο φωσφόρος, που προσδιορίζεται στο αίμα είναι ανόργανος και η φυσιολογική συγκέντρωσή του στον ορό είναι 0,8-1,5 mmol/L ή 2,5-4,5 mg/dl. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι η συγκέντρωση αυτή δεν αντιπροσωπεύει τα ολικά αποθέματα φωσφόρου στον ανθρώπινο οργανισμό.

Ο φωσφόρος είναι απαραίτητος στον ανθρώπινο οργανισμό, διότι εκτός του ότι είναι βασικό συστατικό του οστίτη ιστού, αποτελεί κύριο συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης, των νουκλεϊνικών οξέων, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποθήκευση και την προσφορά ενέργειας με τη μορφή του αδενοσινω-τριφωσφορικού οξέος (ATP), συμμετέχει στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, επηρεάζει την ενζυμική δραστηριότητα και ρυθμίζει τη συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό του αίματος.

B.1. Υποφωσφαταιμία^(4-6,10-12)

Η υποφωσφαταιμία διακρίνεται σε ήπια (<0,80 mmol/L ή <2,5 mg/dl), μέτρια (0,32-0,65 mmol/L ή 1-2 mg/dl) και σοβαρή (<0,32 mmol/L ή <1 mg/dl).

Στους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς η συχνότητα της μέτριας υποφωσφαταιμίας είναι περίπου 2,2-3,1%, ενώ σοβαρή υποφωσφαταιμία αναπτύσσεται σε ποσοστό 0,2-0,4% των ασθενών αυτών. Αναφέρεται ότι 45%

των περιπτώσεων ενδοσσοκομειακής υποφωσφαταιμίας αφορά τους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ.

Η υποφωσφαταιμία αποτελεί συχνή διαταραχή στους βαριά πάσχοντες ασθενείς. Ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση παρατηρείται σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση, καθώς και σε μετεγχειρητικούς ασθενείς. Επίσης μεγάλη συχνότητα υποφωσφαταιμίας εμφανίζουν οι τραυματίες, ιδίως αυτοί με εγκαύματα και οι τραυματίες με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

B.1.1. Αίτια - Παθογένεια^(4-6,10-12)

Οι κύριοι μηχανισμοί ανάπτυξης της υποφωσφαταιμίας είναι:

- α) η μειωμένη πρόσληψη,
- β) η ανεπαρκής εντερική απορρόφηση,
- γ) η αυξημένη απώλεια από τους νεφρούς και
- δ) η ενδοκυττάρια μετακίνηση του φωσφόρου.

Συνήθως η υποφωσφαταιμία είναι πολυπαραγοντική. Η μειωμένη πρόσληψη, σπάνια αποτελεί από μόνη της αίτιο υποφωσφαταιμίας, καθώς προκαλείται αντιρροπιστικά μείωση της αποβολής του φωσφόρου από τους νεφρούς, αύξηση της απορρόφησής του από το γαστρεντερικό, αλλά και μείωση της έκκρισης ινσουλίνης.

Στους βαριά πάσχοντες ασθενείς ο *συνηθέστερος μηχανισμός ανάπτυξης υποφωσφαταιμίας είναι η ενδοκυττάρια μετακίνηση του φωσφόρου, που είναι ποικίλης αιτιολογίας* (Πίνακας 5). Συνήθεις αιτίες ενδοκυττάριας μετακίνησης φωσφόρου στους βαριά πάσχοντες είναι η αναπνευστική αλκάλωση, τα αυξημένα επίπεδα ορμονών του στρες (ινσουλίνη, γλουκαγόνο, αδρεναλίνη, κορτιζόνη) ή η εξωγενής χορήγηση και το σύνδρομο επανασίτισης.

Επιπρόσθετα στους βαριά πάσχοντες ασθενείς συχνά συνυπάρχει μείωση του φωσφόρου, εξαιτίας παρατεταμένης μειωμένης πρόσληψης (υποσιτισμός), μείωσης της εντερικής απορρόφησης (αντιόξινα) και εξαιτίας αυξημένης νεφρικής απώλειας φωσφόρου (διουρητικά). Η υποθερμία (εξαιτίας πολυουρίας), η παρουσία μεταβολικής οξέωσης, αλλά και η χορήγηση φαρμάκων, όπως διουρητικά, αμινογλυκοσιδές και γλυκοκορτικοειδή, αυξάνουν επίσης την απώλεια φωσφόρου δια των ούρων, προκαλώντας υποφωσφαταιμία. Κίνδυνο ανάπτυξης υποφωσφαταιμίας έχουν επίσης και οι βαριά πάσχοντες, που βρίσκονται υπό συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση.

Η αναπνευστική αλκάλωση, ενεργοποιώντας τη γλυκόλυση, προκαλεί μετακίνηση φωσφόρου στον ενδοκυττάριο χώρο και υποφωσφαταιμία, που μπορεί να είναι σοβαρού βαθμού.

Το σύνδρομο επανασίτισης αφορά σε υποσιτισμένους ασθενείς όπου χορηγείται εντερική ή παρεντερική σίτιση ταχέως. Σε υποσιτισμένους βαριά πάσχοντες ασθενείς, η συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό του αίματος συνήθως διατηρείται εντός των φυσιολογικών ορίων πριν από την έναρξη σίτισης. Η επανέναρξη σίτισης μετά από παρατεταμένη ασιτία μπορεί να προκαλέσει υποφωσφαταιμία βαριάς μορφής, γιατί ο φωσφόρος εισέρχεται στα κύτταρα και ενσωματώνεται προς σχηματισμό ATP. Για την αποφυγή του συνδρόμου συστήνεται σταδιακή αύξηση στη χορήγηση των θερμίδων, των υγρών και των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα κατά την πρώτη εβδομάδα σίτισης, όπου αναμένονται και οι περισσότερες επιπλοκές, προκειμένου να αποφευχθούν οι ταχείες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Ταυτόχρονα απαιτείται τακτική παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών, προκειμένου για την κατάλληλη αναπλήρωσή τους.

Η υποφωσφαταιμία των ασθενών με *διαβητική κετοξέωση* είναι πολυ-

παραγοντική, καθώς συνυπάρχει πτωχή πρόσληψη φωσφόρου και αυξημένη αποβολή του στα ούρα, εξαιτίας γλυκοζουρίας και ωσμωτικής διούρησης. Επιπρόσθετα κατά την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, με τη χορήγηση ινσουλίνης προκαλείται μετακίνηση της γλυκόζης ενδοκυττάρια και προάγεται η γλυκόλυση, που οδηγεί σε ενδοκυττάρια μετακίνηση του φωσφόρου και περαιτέρω επιδείνωση της υποφωσφαταιμίας.

Σε ασθενείς με *σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS)*, ιδιαίτερα εξαιτίας σήψης ή κατόπιν τραύματος, η απελευθέρωση κυτταροκινών και ορμονών φαίνεται ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη υποφωσφαταιμίας. Η συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό του αίματος σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 και του TNF-α, με όχι πλήρως κατανοητό μηχανισμό (πιθανολογείται ότι οι αυξημένη συγκέντρωση αυτών των φλεγμονωδών κυτταροκινών προκαλεί εσωτερική ανακατανομή του φωσφόρου).

Υποφωσφαταιμία επίσης αναπτύσσουν οι ασθενείς με *σήψη*, ιδιαίτερα δε οι ασθενείς με βακτηριαιμία από Gram (-) μικρόβια (ιδίως με στελέχη *Legionella*). Σ' αυτές τις περιπτώσεις η υποφωσφαταιμία φαίνεται ότι συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας στους σηπτικούς ασθενείς.

Η υποφωσφαταιμία συχνά αναπτύσσεται κατά τη *μετεγχειρητική περίοδο* και οφείλεται σε ποικιλία παραγόντων, όπως η αναπνευστική αλκάλωση, η χορήγηση διουρητικών και ινσουλίνης.

Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη
Μειωμένη απορρόφηση φωσφόρου από το γαστρεντερικό σύστημα <ul style="list-style-type: none">• Σύνδρομο δυσαπορρόφησης• Χρόνια διάρροια• Έμετοι• Αντιόξινα που δεσμεύουν φωσφόρο• Ανεπάρκεια βιταμίνης D₃
Ενδοκυττάρια μετακίνηση <ul style="list-style-type: none">• Αναπνευστική αλκάλωση• Ορμονική δράση (ινσουλίνη, γλουκαγόνο, αδρεναλίνη, ντοπαμίνη, γλυκοκορτικοειδή)• Φάρμακα (β-διεγέρτες, αμινογλυκοσίδες, διπτανθρακικά)• Θρεπτικές ουσίες• Πρόσληψη από τα κύτταρα
Αυξημένη απώλεια <p>Από τους νεφρούς</p> <p>Υπερπαραθυρεοειδισμός (πρωτοπαθής & δευτεροπαθής)</p> <p>Ανεπάρκεια βιταμίνης D₃</p> <p>Αλκοολισμός</p> <p>Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης</p> <p>Κορτικοειδή</p> <p>Θειαζιδικά διουρητικά</p> <p>Ακεταζολαμίδη</p> <p>Ωσμωτική διούρηση</p> <p>Μεταβολική οξέωση</p> <p>Υπερασβεστιαϊμία</p> <p>Υπομαγνησισμιαία</p> <p>Από άλλες περιοχές</p> <p>Εκτεταμένα εγκαύματα</p> <p>Παγκρεατίτιδα</p> <p>Τεχνητή/Μηχανική υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας</p>

Πίνακας 5: Αίτια υποφωσφαταιμίας

B.1.2. Κλινικές εκδηλώσεις^(4-6,10-12)

Η συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό του αίματος δεν αντιπροσωπεύει τα ολικά αποθέματα φωσφόρου στον οργανισμό και κατά συνέπεια η βαρύτητα της υποφωσφαταιμίας δεν συνεπάγεται πάντοτε την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων. Παρά το ότι οι περισσότεροι ασθενείς με υποφωσφαταιμία είναι ασυμπτωματικοί, έχουν περιγραφεί και θανατηφόρες περιπτώσεις.

Ο φωσφόρος κατέχει σημαντικό ρόλο σε πολλές κυτταρικές διαδικασίες σχηματισμού ενεργειακών αποθεμάτων. Κατά συνέπεια, σε βαριά υποφωσφαταιμία, επηρεάζονται σχεδόν όλα τα όργανα. Οι πιο σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις της υποφωσφαταιμίας, όπως η γενικευμένη αδυναμία, η οξεία αναπνευστική και καρδιακή ανεπάρκεια, η αρρυθμία, η υπόταση, η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, συνήθως αφορούν τις περιπτώσεις σοβαρής υποφωσφαταιμίας.

B.1.3. Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα^(4,6,12)

Η υποφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και αρρυθμίες. Η διαταραχή στην παραγωγή ενέργειας στο μυοκάρδιο, εξαιτίας της μείωσης των ενδοκυττάρων αποθεμάτων του ATP, εξαιτίας της υποφωσφαταιμίας, οδηγεί σε μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Έτσι η σοβαρή υποφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η διόρθωση της ηλεκτρολυτικής διαταραχής συνοδεύεται από βελτίωση της λειτουργίας του μυοκαρδίου και της καρδιακής παροχής.

Επίσης η υποφωσφαταιμία σχετίζεται με την ανάπτυξη κοιλιακής τα-

χυκαρδίας σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και με την ανάπτυξη αρρυθμίας σε σηπτικούς ασθενείς. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη διόρθωση της υποφωσφαταιμίας χρειάζεται προσοχή για τον κίνδυνο ανάπτυξης υπασβεστιαϊμίας, που επίσης έχει αρνητική επίδραση στο μυοκάρδιο.

B.1.4. Επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα^(4,6,12)

Η υποφωσφαταιμία, εκτός από τις λείες μυϊκές ίνες, επιδρά και στους γραμμωτούς μύες και συσχετίζεται με κόπωση των αναπνευστικών μυών, εξαιτίας της περιορισμένης διάθεσης ATP κατά τη μυϊκή συστολή, που οδηγεί στην ανάπτυξη οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ΟΑΑ) και αδυναμία απελευθέρωσης από τον αναπνευστήρα ασθενών υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (ΜΥΑ). Επιπρόσθετα προκαλεί μείωση του 2,3-DPG, με αποτέλεσμα την αύξηση της χημικής συγγένειας της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο και τη μείωση της απελευθέρωσης του οξυγόνου στους ιστούς στην περιφέρεια (μετατόπιση της καμπύλης της οξυαιμοσφαιρίνης προς τ' αριστερά), γεγονός με ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια, οι οποίοι διατηρούν υψηλά επίπεδα 2,3-DPG, προκειμένου να αντιρροπήσουν τη χρόνια υποξαιμία.

B.1.5. Επιδράσεις στο νευρομυϊκό σύστημα^(4,6,12)

Οι διαταραχές της νευρομυϊκής λειτουργίας, που συνοδεύουν την υποφωσφαταιμία, πιθανά σχετίζονται με την ιστική υποξία. Τέτοιες διαταραχές είναι η μυϊκή αδυναμία (των σκελετικών μυών), η πολυνευροπάθεια και η ραβδομυόλυση. Επίσης μεγάλη ένδεια φωσφόρου θεωρείται ότι μπορεί να

προκαλέσει μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, παραισθησίες, ευερεθιστότητα, σύγχυση, δυσαρθρία, παράλυση, ληθαργικότητα, σπασμούς και κώμα.

B.1.6. Επιδράσεις στο αιμοποιητικό σύστημα^(4,6,12)

Η μειωμένη συγκέντρωση του φωσφόρου στο πλάσμα, οδηγεί σε γρήγορη μείωση της συγκέντρωσης φωσφόρου στα ερυθροκύτταρα, με επακόλουθη σημαντική διαταραχή στο μηχανισμό γλυκόλυσης, με αποτέλεσμα μείωση του ATP και του 2,3-DPG των ερυθροκυττάρων. Η μείωση του 2,3-DPG οδηγεί σε μεταβολές της λειτουργικότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η υποφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσει οξεία αιμόλυση, ενώ συσχετίζεται με δυσλειτουργία των λευκών αιμοσφαιρίων, καθώς και των αιμοπεταλίων και με θρομβοπενία.

B.1.7. Θεραπευτική αντιμετώπιση^(4,6,12)

Εξαιτίας της υψηλής συχνότητας εμφάνισης υποφωσφαταιμίας σε βαριά πάσχοντες ασθενείς, συνιστάται η τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του φωσφόρου στον ορό του αίματος, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. *Γενικά συστήνεται η διόρθωση της διαταραχής σ' όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς.* Ωστόσο δεν είναι γνωστό μέχρι σήμερα ποιοι από τους ασυμπτωματικούς ασθενείς με υποφωσφαταιμία θα ωφεληθούν από την αποκατάσταση/διόρθωση της διαταραχής.

Επειδή τα σοβαρά συμπτώματα της υποφωσφαταιμίας εμφανίζονται σε τιμές $<0,32$ mmol/L ή <1 mg/dl και επειδή η παρεντερική χορήγηση φωσφόρου ενέχει σοβαρούς κινδύνους (όπως ταχεία δέσμευση του ασβεστίου και

οξεία υπασβεστιαίμια, υπόταση, ΗΚΓ/φικές διαταραχές έως θανατηφόρες αρρυθμίες, άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οξεία νεφρική ανεπάρκεια), η ενδοφλέβια χορήγηση φωσφόρου γενικά *συστήνεται στη συμπτωματική και στη σοβαρή υποφωσφαταιμία (<0,32 mmol/L ή <1 mg/dl)*. Σ' αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται ενδοφλέβια χορήγηση φωσφόρου (με τη μορφή φωσφορικού καλίου ή φωσφορικού νατρίου, όταν υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας) με ρυθμό έως 20 mmol/ώρα και μέχρι περίπου 40-45 mmol (0,25-0,5 mmol/kgΣΒ).

Η μέτρια υποφωσφαταιμία μπορεί να αντιμετωπιστεί με χορήγηση σκευασμάτων φωσφόρου διεντερικά ή από του στόματος.

Η διπυριδαμόλη είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με υποφωσφαταιμία και αυξημένη νεφρική απώλεια φωσφόρου, αλλά ωστόσο χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, ώστε να προσδιοριστεί ο ρόλος της στους βαριά πάσχοντες ασθενείς.

Αν και η υποφωσφαταιμία αποτελεί συχνή διαταραχή στους βαριά πάσχοντες με σοβαρές συνέπειες, *δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες* σχετικά με την παρακολούθηση, τη διάγνωση και την αντιμετώπισή της. Παρά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης φωσφόρου, δεν είναι γνωστή η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση των βαριά πασχόντων ασθενών με υποφωσφαταιμία. Επιπρόσθετα, η διόρθωση της υποφωσφαταιμίας δεν είναι γνωστό εάν βελτιώνει την έκβαση στη βαριά νόσο.

B.2. Υπερφωσφαταιμία^(5,6,13)

Υπερφωσφαταιμία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό του αίματος είναι μεγαλύτερη από 1,5 mmol/L ή 4,5 mg/dl.

B.2.1. Αίτια - Παθογένεια

Οι κύριοι μηχανισμοί ανάπτυξης υπερφωσφαταιμίας είναι:

- α) η αυξημένη πρόσληψη,
- β) η αύξηση της εντερικής απορρόφησης,
- γ) η ελάττωση της απέκκρισης από τους νεφρούς και
- δ) η εξωκυτάρια μετακίνηση του φωσφόρου.

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπερφωσφαταιμίας (Πίνακας 6) σε ασθενείς στη ΜΕΘ οφείλονται σε:

- α) νεφρική ανεπάρκεια, που αποτελεί τη συχνότερη αιτία,
- β) μαζική λύση κυττάρων και απελευθέρωση φωσφόρου εξωκυτάρια, όπως σε ραβδομύλυση, αιμόλυση, αιματολογικές κακοήθειες με αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή κατά τη χημειοθεραπεία όγκων και
- γ) εξωγενή χορήγηση, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια.

<p>Αυξημένη πρόσληψη/απορρόφηση</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ενδοφλέβια χορήγηση φωσφόρου • Καθαρτικά με φωσφόρο • Υπερβιταμίνωση D₃
<p>Μειωμένη νεφρική αποβολή</p> <ul style="list-style-type: none"> • Οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια • Ενδοκρινικά νοσήματα: λ.χ. υποπαραθυρεοειδισμός, ακρομεγαλία, θυρεοτοξίκωση
<p>Εξωκυτάρια μετακίνηση του φωσφόρου</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σύνδρομο λύσης όγκου (tumor lysis syndrome) • Ραβδομύλυση • Αιμόλυση • Έμφρακτο εντέρου • Κακοήθης υπερθερμία • Οξέωση

Πίνακας 6: Αίτια υπερφωσφαταιμίας

B.2.2. Κλινικές εκδηλώσεις^(5,6)

Τα συμπτώματα και σημεία της οξείας υπερφωσφαταιμίας κυρίως οφείλονται στη συνοδό οξεία υπασβεστιαίμια (εξαιτίας της σύνδεσης ασβεστίου και φωσφόρου). Κατά συνέπεια οι ασθενείς με οξεία υπερφωσφαταιμία είναι δυνατό να εκδηλώσουν παραισθησίες, τετανία, σπασμούς, αιμοδυναμική αστάθεια, καρδιακές αρρυθμίες έως και καρδιακή ανακοπή.

B.2.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση^(5,6,13)

Η αντιμετώπιση των ασθενών με υπερφωσφαταιμία εξαρτάται από τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης της ηλεκτρολυτικής διαταραχής, την παρουσία συμπτωμάτων (βαρύτητα υπασβεστιαίμιας) και τη νεφρική λειτουργία του ασθενή.

Στην οξεία σοβαρή υπερφωσφαταιμία (>10 mg/dl), *πρωταρχικός στόχος* είναι η μείωση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στον ορό του αίματος σε ασφαλή επίπεδα, διαμέσου αύξησης της νεφρικής αποβολής του φωσφόρου, που επιτυγχάνεται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (NaCl 0,9%), ενίσχυση της διούρησης με διουρητικά και χορήγηση ακεταζολαμίδης. Επιπρόσθετα μπορεί να χορηγηθεί υπέρτονος ορός γλυκόζης με ινσουλίνη, προκειμένου να επιτευχθεί ενδοκυτάρια μετακίνηση του φωσφόρου. Συμπληρωματικά μπορεί να χορηγηθούν δεσμευτικά του φωσφόρου διεντερικά (λ.χ. υδροχλωρική σεβελαμέρη ή άλατα του ασβεστίου, για τη δέσμευση του φωσφόρου της τροφής και την αναστολή της απορρόφησής του).

Στις περιπτώσεις ασθενών με οξεία σοβαρή υπερφωσφαταιμία και σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, προκειμένου να επιτευχθεί απομάκρυνση του φωσφόρου δυνατό να απαιτείται μηχανική υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να διακόπτεται η ενδεχόμενη χορήγηση φωσφόρου, καθώς και να διερευνάται και να αντιμετωπίζεται η υποκείμενη αιτία (ή αιτίες), που οδήγησε στην ανάπτυξη της υπερφωσφαταιμίας.

Γ. Βιβλιογραφία

1. Calvi ML and Bushinsky AD. When is it appropriate to order an ionized calcium? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1257-1260.
2. Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic syndromes. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 139-153.
3. Iqbal M, Rehmani R, Hijazi M, Abdulaziz A, Kashif S. Hypocalcemia in a Saudi intensive care unit. *Ann Thorac Med* 2008; 3(2): 57-59.
4. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press* 2010; 8: 72-81.
5. Baker BS, Worthley GIL. The essentials of calcium, magnesium and phosphate metabolism: Part II. Disorders *Critical Care and Resuscitation* 2002; 4: 307-315.
6. Kraft DM, Btaiche FI, Sacks SG, Kudsk AK. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62:1663-1682.
7. Forsythe MR, Wessel BC, Billiar RT, Angus CD, Rosengart RM. Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No: CD006163
8. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005 Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2005; 67(Suppl 1): S135-S170.
9. Assadi F. Hypercalcemia. An evidence-based approach to clinical

cases. Iran J Kidney Dis 2009; 3: 71-79.

10. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. Q J Med 2010; 103: 449-459.

11. de Menezes FS, Leite HP, Fernandez J, Benzecry SG, de Carvalho WB. Hypophosphatemia in critically ill children Rev. Hosp. Clin Fac Med S Paulo 2004; 59(5): 306-311.

12. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. Critical Care 2010; 14: R147, Epub 2010 Aug 3.

13. Moe MS. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium. Am J Kidney Dis 2005; 45(1): 213-218.

Ερωτήσεις

1. Στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ συστήνεται:

α) Η άμεση μέτρηση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό του αίματος;

β) Ο έμμεσος υπολογισμός της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου από τη συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου;

γ) Όλα τα πιο πάνω;

δ) Κανένα από τα πιο πάνω;

2. Όλα τα πιο κάτω αποτελούν αίτια αληθούς υπασβεστιαμίας σε βαριά πάσχοντες εκτός από την:

α) Υποαλβουμιναιμία;

β) Υπομαγνησισαιμία;

γ) Αναπνευστική αλκάλωση;

δ) Παγκρεατίτιδα;

3. Ασθενής με ολικό ασβέστιο ορού 8,2 mg/dl και αλβουμίνη 2 g/dl έχει στην πραγματικότητα ασβέστιο ορού:

- α) 8,2 mg/dl;
- β) 10,2 mg/dl;
- γ) 9,8 mg/dl;
- δ) 7 mg/dl;

4. Το πρώτο βήμα αντιμετώπισης της σοβαρής υπερασβεστιαμίας αφορά:

- α) Στη χορήγηση πλάσματος;
- β) Στην επιθετική ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό;
- γ) Στην εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης;
- δ) Στη χορήγηση φωσφόρου από το στόμα;

5. Για τα συμπτώματα και σημεία της οξείας υπερφωσφαταιμίας ευθύνεται η συνοδός:

- α) Υποκαλιαιμία;
- β) Υπερνατριαιμία;
- γ) Υπασβεστιαιμία;
- δ) Αλκάλωση;

Απαντήσεις

- 1. α
- 2. α
- 3. γ
- 4. δ
- 5. γ

Η υποφωσφαταιμία ως δείκτης σοβαρών παθολογικών καταστάσεων (σήψη, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, επανασίτιση, αλκοολισμός)

Χρήστος Μπαντής

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»

Κύρια σημεία

- Η υποφωσφαταιμία είναι συχνή σε βαριά παθολογικά νοσήματα όπως η σήψη, οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή ο αλκοολισμός
- Για να εμφανιστεί σοβαρή υποφωσφαταιμία συνήθως εμπλέκονται πολλαπλοί παθογενετικοί μηχανισμοί
- Η υποφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσει σημαντικές και επικίνδυνες επιπλοκές όπως εγκεφαλοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια των αναπνευστικών μυών ή ραβδομύωση
- Με εξαίρεση την οξεία ηπατική ανεπάρκεια, η εμφάνιση υποφωσφαταιμίας σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα, γεγονός που οφείλεται στις επιπλοκές που προαναφέρθηκαν αλλά αντανακλά και τη βαρύτητα των υποκείμενων νοσημάτων
- Σε περιπτώσεις βαριάς ή συμπτωματικής υποφωσφαταιμίας είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια χορήγηση φωσφορικών αλάτων

1. Εισαγωγή

Υποφωσφαταιμία παρατηρείται στο 2-3% των νοσηλευόμενων ασθενών. Η συχνότητά της είναι μεγαλύτερη στους βαριά πάσχοντες ασθενείς, όπως σ' αυτούς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Το κύριο επίκτητο αίτιο υποφωσφαταιμίας είναι η πραγματική ελάττωση

την ολικών επιπέδων φωσφόρου του οργανισμού εξαιτίας παρατεταμένης μειωμένης πρόσληψής του ή μειωμένης εντερικής απορρόφησής του (λ.χ. βαριά πάσχοντες, αλκοολισμός). Άλλος συχνός μηχανισμός είναι η μετακίνηση τους φωσφόρου ενδοκυττάρια (ο εξωκυττάριος φώσφορος αποτελεί μόλις το 1% του ολικού φωσφόρου του οργανισμού), όπως συμβαίνει στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση (λ.χ. σήψη, αλκοολισμός, ηπατικό κώμα), μετά τη χορήγηση ινσουλίνης ή κατά την χρησιμοποίησή του για τη δημιουργία νέων κυττάρων (λ.χ. σύνδρομο επανασίτισης, ανάρρωση μετά από οξεία ηπατική ανεπάρκεια). Αυξημένη απώλεια φωσφόρου από τους νεφρούς μπορεί επίσης να παρατηρηθεί (λ.χ. αλκοολισμός). Ο οργανισμός διαθέτει μία σειρά από μηχανισμούς που τείνουν να επαναφέρουν τα επίπεδα του φωσφόρου στο φυσιολογικό (αύξηση των επιπέδων της καλσιτριόλης, μείωση των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH) και αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου). Γι' αυτό το λόγο για να εμφανιστεί σοβαρή υποφωσφαταιμία η υποκείμενη νόσος έχει την αντίστοιχη βαρύτητα ή διάρκεια και συνήθως επιδρά διαμέσου περισσότερων του ενός μηχανισμού.

Όταν τα επίπεδα του φωσφόρου στο πλάσμα κυμαίνονται από 1,0-2,5 mg/dl η υποφωσφαταιμία χαρακτηρίζεται ως μέσης βαρύτητας. Σοβαρή υποφωσφαταιμία θεωρείται αυτή με τιμές κάτω των 1,0 mg/dl. Μέσης βαρύτητας υποφωσφαταιμία παρατηρείται στο 2-3% και σοβαρή στο 0,2-0,4% των νοσηλευόμενων ασθενών. Οι κλινικές εκδηλώσεις της υποφωσφαταιμίας εξαρτώνται κυρίως από το ρυθμό με το οποίο έχει εγκατασταθεί παρά από τη βαρύτητά της. Στην πράξη σπάνια παρατηρούνται κλινικές εκδηλώσεις σε επίπεδα φωσφόρου πάνω από τα 2 mg/dl και συμπεριλαμβάνουν εγκεφαλοπάθεια (παραισθήσεις, παραλήρημα, σπασμούς), μυϊκή αδυναμία των σκελετικών μυών (κίνδυνος αναπνευστικής ανεπάρκειας) ή

μειωμένη συσταλτικότητα του καρδιακού μυός. Περιστασιακά μπορεί να προκληθεί ραβδομύλυση ή μυοκαρδιοπάθεια αντίστοιχα. Τέλος, μπορεί να εμφανιστεί δυσλειτουργία των λευκών αιμοσφαιρίων, αιμόλυση ή θρομβοκυτταροπενία. Σοβαρή υποφωσφαταιμία σχετίζεται με 4πλάσιο κίνδυνο θανάτου.

Η αντιμετώπιση της μέτριας βαρύτητας υποφωσφαταιμίας δεν έχει σε γενικές γραμμές το χαρακτήρα του επείγοντος. Εκτός από την αναπλήρωση του ελλείμματος φωσφόρου, πρέπει να αντιμετωπίζεται το υποκείμενο αίτιο, όπου αυτό είναι δυνατό. Σε χρόνια περιστατικά συχνά αρκεί η από του στόματος λήψη γαλακτοκομικών προϊόντων ή φωσφορικών αλάτων (με νάτριο, κάλιο ή αμμωνία). Η συνιστώμενη ποσότητα του από του στόματος χορηγούμενου φωσφόρου ανέρχεται στην 3πλάσια από την συνήθη ημερήσια πρόσληψη (δηλαδή 80-110 mmol). Η χορήγησή του σε διηρημένες δόσεις στη διάρκεια της ημέρας προφυλάσσει από την εμφάνιση διαρροϊκών κενώσεων και βελτιώνει την εντερική του απορρόφηση. Θα πρέπει βέβαια να έχει κανείς υπόψη του, ότι για την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου είναι απαραίτητη η παρουσία ενεργού βιταμίνης D₃. Σε βαριά ή συμπτωματική υποφωσφαταιμία ή όταν η από του στόματος χορήγηση δεν είναι επαρκής χορηγείται φώσφορος και ενδοφλεβίως σε διηρημένες δόσεις ή ως συμπλήρωμα στην ολική παρεντερική διατροφή (10-25 mmol ανά 1000 Kcal). Ένα άλλο προτεινόμενο σχήμα για συμπτωματικές μορφές είναι η χορήγηση 2-5 mg φωσφόρου ανά kgΣΒ σε 0,45% NaCl σε διάστημα 6-12 ωρών και στη συνέχεια επανεκτίμηση και αν χρειαστεί επανάληψη. Πάντως η υπέρμετρη χορήγηση φωσφόρου και η πρόκληση υπερφωσφαταιμίας θα πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών, όπως υπασβεστιαϊκίας, τετανίας, υποτάσης, υποκαλιαιμίας, υπονατρίαϊμίας και εξωοστικών επασβεστώσεων. Ο μέγιστος ρυθμός

αναπλήρωσης ανέρχεται σε 20 mmol/ώρα. Η ποσότητα του φωσφόρου που θα χρειαστεί να χορηγηθεί δεν είναι δυνατό να υπολογιστεί με βάση την τιμή του φωσφόρου στον ορό, καθόσον αυτή δεν αντανακλά αξιόπιστα τα ολικά επίπεδα του φωσφόρου στον οργανισμό (όπως έχει ήδη προαναφερθεί ο εξωκυττάριος φώσφορος αποτελεί μόλις το 1% του ολικού φωσφόρου του οργανισμού). Σε ασθενείς με τιμές καλίου μεγαλύτερες των 4,5 mmol/L συστήνεται η χορήγηση φωσφορικού νατρίου αντί για φωσφορικό κάλιο προς αποφυγή υπερκαλιαιμίας.

Στη συνέχεια περιγράφονται οι ιδιαιτερότητες της κλινικής εικόνας της υποφωσφαταιμίας που παρατηρούνται σε ορισμένες βαριές παθολογικές καταστάσεις.

2. Σήψη

Υποφωσφαταιμία παρατηρείται συχνά στη σήψη και ιδιαίτερα στις λοιμώξεις από Gram (-) βακτηρίδια. Εμφανίζεται ήδη στα αρχικά στάδια και σχετίζεται με την βαρύτητα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Συχνά η υποφωσφαταιμία είναι έκδηλη ήδη από το πρώτο 24ωρο της νοσηλείας, ενώ τιμές φωσφόρου <2 mg/dl πρέπει να στρέφουν τη διαγνωστική μας σκέψη σε Gram (-) σήψη. Η συσχέτιση αυτή είναι τόσο ισχυρή ώστε προτάθηκε να συμπεριληφθεί στα διαγνωστικά κριτήρια. Η τιμή του φωσφόρου σχετίζεται επίσης (αρνητικά) με τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 και ο TNF-α.

Κυρίαρχος μηχανισμός για την εμφάνιση της υποφωσφαταιμίας αποτελεί η μετακίνηση του φωσφόρου από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο, που οφείλεται σε οξεία αναπνευστική αλκάλωση, σε χορήγηση ενδοφλεβίων διαλυμάτων γλυκόζης, στα υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών ή σε

χορήγηση ινóτροπων φαρμάκων ή κορτιζόνης. Κάποια ποσότητα φωσφόρου ενσωματώνεται επίσης στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα ανοσολογικά κύτταρα που αντιστρατεύονται τη λοίμωξη. Στην εμφάνιση υποφωσφαταιμίας συμβάλλουν επίσης η προϋπάρχουσα έλλειψη φωσφόρου (εξαιτίας των υποκείμενων νόσων), η μη επαρκής από του στόματος σίτιση και η ενδεχομένη μη επαρκής αναπλήρωση παρεντερικά. Τη νεφρική αποβολή του φωσφόρου αυξάνει η μεταβολική οξέωση και πολλά φάρμακα που χορηγούνται συχνά σε σηπτικούς ασθενείς, όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, γλυκοκορτικοειδή καθώς και αντιϊικά και χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Τέλος, σε ασθενείς που εμφανίζουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η εξωνεφρική κάθαρση επιτείνει επίσης την υποφωσφαταιμία, καθώς τόσο το διάλυμα της αιμοκάθαρσης, όσο και τα συνήθη διαλύματα υποκατάστασης δεν περιέχουν φώσφορο. Κάτι τέτοιο μπορεί βέβαια να αποφευχθεί αν προστεθεί λ.χ. φωσφορικό κάλιο στα αντίστοιχα διαλύματα.

Η εμφάνιση υποφωσφαταιμίας σε σηπτικούς ασθενείς σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα. Αυτό οφείλεται εν μέρει στη μεγαλύτερη βαρύτητα των υποκείμενων νοσημάτων με χειρότερη πρόγνωση στους υποφωσφαταιμικούς ασθενείς. Από την άλλη μεριά όμως η υποφωσφαταιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θνητότητας σε σηπτικούς ασθενείς, γεγονός που αντανακλά τις επιπλοκές της υποφωσφαταιμίας αυτής καθεαυτής. Η ύπαρξη σοβαρής υποφωσφαταιμίας (τιμές φωσφόρου $<1,0$ mg/dl) συνεπάγεται 8πλασιασμό του κινδύνου θανάτου στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Ωστόσο, το ερώτημα αν η υποφωσφαταιμία αποτελεί πρωτογενώς αίτιο της θνησιμότητας των ασθενών ή κυρίως δείκτη της βαρύτητας των νοσημάτων τους, δεν έχει για την ώρα απαντηθεί πλήρως. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής δεδομένα για το αν η διόρθωση της υποφωσφαταιμίας αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης.

Η υποφωσφαταιμία συνεπάγεται μείωση των ενδοκυττάρων επιπέδων του ATP στα λευκά αιμοσφαίρια, γεγονός που έχει επίδραση στη λειτουργία τους και ειδικότερα στη χημειοταξία, στη φαγοκυτταρική ικανότητα, στην παραγωγή υπεροξειδίου και τελικά στην καταστροφή των ξενιστών. Με βάση αυτά τα δεδομένα που προέρχονται από πειραματικά μοντέλα, θα μπορούσε κανείς να οδηγηθεί στη σκέψη ότι τελικά η υποφωσφαταιμία αυτή καθαυτή συμβάλλει στην εμφάνιση λοιμώξεων ή μειώνει την ικανότητα του οργανισμού να αναρρώσει απ' αυτές. Παρόλο που δεν υπάρχουν αντίστοιχα στοιχεία σε ανθρώπους, όσον αφορά στη λειτουργικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων σε περιβάλλον χαμηλού φωσφόρου, η κλινική παρατήρηση ότι η παρουσία υποφωσφαταιμίας σχετίζεται με τη συχνότερη εμφάνιση σήψης και με χειρότερη πρόγνωση σε ήδη εγκαταστημένη σήψη ενισχύει αυτή την άποψη.

Εκτός από την επίδρασή της στη λειτουργικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων, η υποφωσφαταιμία ελαττώνει την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την αρτηριακή πίεση, προκαλεί καρδιακές αρρυθμίες, μειώνει την ανταπόκριση στα αγγειοσυσταλτικά φάρμακα καθώς και τη μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε μειώνει την συσταλτικότητα των μυών συμπεριλαμβανομένων και των αναπνευστικών, γεγονός που έχει επίπτωση στην αναπνευστική λειτουργία. Σε διασωληνωμένους ασθενείς (λ.χ. στα πλαίσια σηπτικής καταπληξίας) έχει διαπιστωθεί ότι η διόρθωση των επιπέδων φωσφόρου ακόμη και σε περιπτώσεις ήπιας μόνο υποφωσφαταιμίας βοηθά στην ταχύτερη αποδιασωλήνωση.

3. Οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Το συχνότερο αίτιο οξείας ηπατικής ανεπάρκειας στις Δυτικές κοινωνίες είναι η δηλητηρίαση από παρακεταμόλη. Σ' αυτήν περιγράφηκε υποφωσφαταιμία στο 85% των περιπτώσεων. Υποφωσφαταιμία παρατηρείται ωστόσο και σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας (λ.χ. μετά από τοξικές επιδράσεις ή ισχαιμική νέκρωση).

Για την εμφάνιση υποφωσφαταιμίας στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια έχουν ενοχοποιηθεί παθογενετικά πολλοί μηχανισμοί:

Στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια παρατηρείται συχνά αναπνευστική αλκάλωση εξαιτίας υπεραερισμού. Η οξεία αναπνευστική αλκάλωση αυξάνει το ενδοκυττάριο pH και τη δραστηριότητα της φωσφοροφρουκτοκινάσης, η οποία διεγείρει την ενδοκυττάρια γλυκόλυση, με αποτέλεσμα την είσοδο του φωσφόρου στα κύτταρα για τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης. Επιπλέον και τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης ή η χορήγηση γλυκοζούχων ορών μετακινούν επίσης τον φώσφορο στον ενδοκυττάριο χώρο.

Αυξημένη απώλεια του φωσφόρου από τα ούρα εξαιτίας μείωσης του ουδού της σωληναριακής επαναρόφησης του φωσφόρου ενδέχεται να συμβάλλει στην εμφάνιση υποφωσφαταιμίας στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια, τα δεδομένα ωστόσο είναι αντικρουόμενα. Θεωρείται ότι διαταράσσεται η επικοινωνία διαμέσου διαβιβαστών μεταξύ ήπατος και νεφρού με αποτέλεσμα την φωσφατουρία. Πάντως μία πιθανολογούμενη αύξηση του φωσφατουρικού παράγοντα FGF-23 δεν επιβεβαιώθηκε.

Στη φάση ανάρρωσης από οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη (λ.χ. ισχαιμική ή τοξική) παρατηρείται είσοδος του φωσφόρου στα νεοσχηματιζόμενα ηπατοκύτταρα, όπως έχει αποδειχτεί σε πειραματικά μοντέλα. Γι' αυτό το λόγο και το ναδίρ του φωσφόρου εμφανίζεται στις πρώτες ημέρες όταν η ανα-

γεννητική δραστηριότητα του ήπατος βρίσκεται στο ζενίθ. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου έχουν και καλύτερη πρόγνωση, καθώς αυτά υποδηλώνουν μεγαλύτερη αναγεννητική δραστηριότητα. Φυσιολογικές τιμές φωσφόρου αντίθετα σχετίζονται με κακή πρόγνωση, ενδεικτική ότι τα εναπομείναντα ηπατοκύτταρα δεν επαρκούν για να αναγεννήσουν το ηπατικό παρέγχυμα σε ικανοποιητικό βαθμό ή ότι εξαιτίας της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης υφίσταται περιβάλλον με πληθώρα κυτταροκινών που αναστέλλει την αναγέννηση. Τιμές φωσφόρου μεγαλύτερες των 1,2 mmol/l σχετίζονται με θανατηφόρα έκβαση με ευαισθησία 89% και ειδικότητα 100%. Έχει μάλιστα προταθεί η τιμή του φωσφόρου να συμπεριληφθεί στα μαθηματικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της πιθανότητας ανάρρωσης από την οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η τιμή του φωσφόρου -όπως είναι αναμενόμενο- αυξάνεται και σε περιπτώσεις συνυπάρχουσας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στα πλαίσια ηπατονεφρικού συνδρόμου (η εμφάνιση του οποίου επίσης σχετίζεται με δυσμενή έκβαση).

Υπέρ του τελευταίου μηχανισμού (είσοδος του φωσφόρου στα νεοσχηματιζόμενα ηπατοκύτταρα) συνηγορεί και το γεγονός ότι υποφωσφαταιμία εμφανίζουν σχεδόν όλοι οι ασθενείς μετά από ηπατεκτομή την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα (έναντι λ.χ. στο ένα τρίτο των ασθενών μετά από προγραμματισμένες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις). Εμφανίζεται τόσο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μερική ηπατεκτομή λ.χ. για ηπατοκυτταρικό καρκίνο, όσο και αριστερή λοβεκτομή σε δότες για μεταμόσχευση ήπατος από συγγενή δότη. Στους συγγενείς δότες μάλιστα σοβαρή υποφωσφαταιμία παρατηρείται έως και στο 70% των περιπτώσεων. Τα επίπεδα του φωσφόρου φθάνουν στο χαμηλότερό τους επίπεδο μέσα στις πρώτες 3 ημέρες (όταν η αναγεννητική δραστηριότητα του ήπατος είναι μέγιστη) και

επανερχονται στη συνέχεια προοδευτικά στα φυσιολογικά επίπεδα. Μάλιστα η υποφωσφαταιμία εμφανίζεται συχνά παρά την επαρκή χορήγησή του στα πλαίσια ολικής παρεντερικής διατροφής.

Το γεγονός ότι η ύπαρξη υποφωσφαταιμίας σχετίζεται με καλή πρόγνωση στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή μετά από ηπατεκτομή (αντανεκλώντας αυξημένη αναγεννητική δραστηριότητα του ήπατος) δε σημαίνει βέβαια ότι είναι και ωφέλιμη για τους ασθενείς. Αντίθετα μπορεί να προκαλέσει σημαντικές επιπλοκές και μέρος της κλινικής εικόνας της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας αποδίδεται και σ' αυτή. Γι' αυτό πρέπει ο θεράπων να επαγρυπνεί για την εμφάνισή της και να την αντιμετωπίζει ανάλογα.

4. Επανασίτιση

Η γρήγορη επανασίτιση υποσιτιζόμενων ή άσιτων ατόμων μπορεί να προκαλέσει υποφωσφαταιμία. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου περιγράφηκαν αρχικά κατά την επανασίτιση αιχμαλώτων του 2^{ου} Παγκοσμίου Πολέμου. Παρατηρείται επίσης κατά την επανασίτιση σε απεργούς πείνας, σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δίαιτα απίσχνασης με μεγάλη απώλεια βάρους, σε άτομα που εξαιτίας έντονου στρες ή νευρογενούς ανορεξίας δε σιτιζόταν επαρκώς, σε αλκοολικούς, σε βαριά νοσήματα ή χειρουργικές επεμβάσεις με αδυναμία λήψης τροφής για παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς υποστήριξη με παρεντερική διατροφή κ.ά.

Στη διάρκεια της ασιτίας τα αποθέματα φωσφόρου του οργανισμού μειώνονται σημαντικά, ωστόσο όμως τα επίπεδα του φωσφόρου του εξωκυττάριου χώρου παρουσιάζουν μικρή μόνο πτώση ή παραμένουν ακόμα και φυσιολογικά. Κατά την επανασίτιση όμως μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική και κλινικά σημαντική υποφωσφαταιμία εξαιτίας μετακίνησης

του εξωκυττάριου φωσφόρου ενδοκυττάρια. Η παροχή ενέργειας κατά την επανασίτιση δίνει το έναυσμα για τη δημιουργία νέων κυττάρων. Ο φώσφορος εισέρχεται στα κύτταρα και ενσωματώνεται στα δομικά στοιχεία των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων (κύρια σύνθεση πρωτεϊνών, αλλά και φωσφορυλίωση της γλυκόζης για παροχή ενέργειας) με αποτέλεσμα τη σημαντική υποφωσφαταιμία. Σε χρόνιο υποσιτισμό τα επίπεδα της ινσουλίνης μειώνονται και κύρια πηγή ενέργειας αποτελούν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα κετονοσώματα. Κατά την επανασίτιση ο μεταβολισμός των υδατανθράκων καταλαμβάνει εκ νέου τον πρωτεύοντα ρόλο με τη γλυκόζη και την ινσουλίνη να προάγουν την είσοδο του φωσφόρου στον ενδοκυττάριο χώρο επιτείνοντας την υποφωσφαταιμία.

Το σύνδρομο που συνοδεύει την επανασίτιση των ασθενών χαρακτηρίζεται εκτός από την υποφωσφαταιμία (και την κλινική εικόνα που περιγράφηκε στην εισαγωγή) και από υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδηλώνεται συνήθως 3-4 ημέρες μετά την έναρξη της επανασίτισης. Όχι σπάνια το σύνδρομο αυτό είναι θανατηφόρο. Η βαρύτητα της υποφωσφαταιμίας εξαρτάται, τόσο από την σοβαρότητα της υποκείμενης υποθρεψίας, όσο και από την επιθετικότητα της επανασίτισης. Ωστόσο υποφωσφαταιμία μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και όταν κατά την επανασίτιση δε χορηγηθεί δίαιτα αυξημένης αλλά φυσιολογικής θερμιδικής αξίας. Πάντως η συχνότητα του συνδρόμου είναι μεγαλύτερη σε περιπτώσεις επανασίτισης με ολική παρεντερική διατροφή ή διαμέσου εντερικού σωλήνα, παρά όταν το άτομο σιτίζεται με τη θέλησή του από το στόμα.

Οι ασθενείς σε κίνδυνο για ανάπτυξη του συνδρόμου πρέπει να αναγνωρίζονται και να τίθενται σε δίαιτα χαμηλής θερμιδικής αξίας. Αρχικά χορηγούνται 20 Kcal/kgΣΒ, που προοδευτικά αυξάνονται μέσα στις επό-

μενες 1-2 εβδομάδες υπό συνεχή παρακολούθηση. Επιπλέον η συχνότητα της υποφωσφαταιμίας μειώνεται αν κατά την επανασίτιση προτιμηθεί στη θέση των υδατανθράκων (που προάγουν την είσοδο του φωσφόρου στα κύτταρα) δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες (1,2-1,5 g/kgΣΒ) και ιδιαίτερα αποβουτυρωμένο γάλα που είναι πλούσιο σε φώσφορο. Η αντιμετώπιση του συνδρόμου επανασίτισης περιλαμβάνει επίσης την παρακολούθηση του ισοζυγίου των υγρών, διόρθωση των συνυπαρχόντων ηλεκτρολυτικών διαταραχών και επαγρύπνηση για τυχόν επιπλοκές. Τέλος πρέπει να χορηγείται ήδη κατά την έναρξη της επανασίτισης θειαμίνη και συμπλέγματα βιταμινών Β.

5. Αλκοολισμός

Ο αλκοολισμός αποτελεί το συχνότερο αίτιο σοβαρής υποφωσφαταιμίας στο Δυτικό κόσμο. Υποφωσφαταιμία παρατηρείται στο 50% των νοσηλευόμενων ασθενών με οξύ ή χρόνια αλκοολισμό καθώς και μετά τη διακοπή του αλκοόλ. Εμφανίζεται τόσο στους ασθενείς με ηπατική νόσο, όσο και σ' αυτούς χωρίς σημεία κίρρωσης. Οι μηχανισμοί πρόκλησης της υποφωσφαταιμίας στους αλκοολικούς είναι πολλαπλοί και φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Ελαττωμένη πρόσληψη φωσφόρου με την τροφή

- *Κάλυψη των θερμιδικών αναγκών με το αλκοόλ (το κρασί περιέχει μικρή μόνο ποσότητα φωσφόρου, ενώ τα ποτά υψηλής περιεκτικότητας καθόλου)*
- *Έμετοι εξαιτίας γαστρίτιδας*
- *Διαρροϊκές κενώσεις*
- *Δυσασπορόφηση (άμεση τοξική επίδραση της αιθανόλης στο εντερικό επιθήλιο καθώς και παγκρεατική ανεπάρκεια)*
- *Χρήση αντιόξινων που δεσμεύουν το φώσφορο*

- Παρεντερική διατροφή χωρίς επαρκή αναπλήρωση φωσφόρου (σε διάρκεια νοσηλείας)

Είσοδος του φωσφόρου στον ενδοκυττάριο χώρο

- Χορήγηση γλυκοζούχων ορών κατά τη νοσηλεία των ασθενών (λ.χ. για θερμιδική κάλυψη κατά τη φάση της αποχής)

- Οξεία αναπνευστική αλκάλωση κατά τη φάση της αποχής (η αλκάλωση διεγείρει την ενδοκυττάρια γλυκόλυση, με αποτέλεσμα την είσοδο του φωσφόρου στα κύτταρα για τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης)

Αυξημένη απώλεια στα ούρα

- Απέυθείας δράση της αιθυλικής αλκοόλης στους νεφρούς

- Μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση εξαιτίας συνυπάρχουσας υπομαγνησισαιμίας

- Κετοξέωση ή γαλακτική οξέωση

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (τα αυξημένα επίπεδα της PTH οδηγούν σε αυξημένη απώλεια φωσφόρου από τα ούρα παρά τα χαμηλά επίπεδα του στον ορό)

- Αλκοολική κίρρωση και μειωμένη παραγωγή βιταμίνης D_3

- Συνυπάρχουσα υπασβεστιαμία

- Υπομαγνησισαιμία

Οξεία παγκρεατίτιδα αλκοολικής αιτιολογίας

***Πίνακας:** Μηχανισμοί πρόκλησης της υποφωσφαταιμίας στους αλκοολικούς*

Όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις οι αλκοολικοί ασθενείς έχουν αυξημένη τάση για εμφάνιση ραβδομύωσης, εξαιτίας της προϋπάρχουσας αλκοολικής μυοπάθειας. Επίσης έκπτωση του επιπέδου συνείδησης μπορεί να οφείλεται σε πολλές αιτίες σε αλκοολικούς ασθενείς όπως μέθη, σύνδρομο απόσυρσης, εγκεφαλοπάθεια Wernicke ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Ωστόσο δεν πρέπει να ξεφεύγει από την προσοχή μας το ενδεχόμενο να οφείλεται σε εγκεφαλοπάθεια εξαιτίας υποφωσφαταιμίας.

6. Βιβλιογραφία

Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 136-148.

Σήψη

Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care* 2010; 14: R147.

Shor R, Halabe A, Rishver S, et al..Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 67-72.

Οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Chung PY, Sitrin MD, Te HS. Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2003; 9: 248-253.

Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 36: 659-665.

Επανασίτιση

Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome-awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol* 2009; 1: 4.

Khan LU, Ahmed J, Khan S, Macfie J. Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011, pii: 410971.

Αλκοολισμός

Elisaf MS, Siamopoulos KC. Mechanisms of hypophosphataemia in alcoholic patients. Int J Clin Pract 1997; 51: 501-503.

Ερωτήσεις

1. Η υποφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσει όλα τα παρακάτω εκτός από:

- α) Αιμόλυση;*
- β) Εγκεφαλοπάθεια;*
- γ) Υπέρταση;*
- δ) Ραβδομυόλυση;*

2. Ποιο από τα παρακάτω δεν είναι αληθές όσον αφορά στην υποφωσφαταιμία σε σηπτικούς ασθενείς:

- α) Είναι συχνότερη σε λοιμώξεις από Gram (+) μικροοργανισμούς;*
- β) Εμφανίζεται ήδη σε πρώιμα στάδια της σήψης;*
- γ) Μειώνει τη λειτουργικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων;*
- δ) Η διόρθωσή της επισπεύδει την αποδιασώληνωση των ασθενών;*

3. Ποιο από τα παρακάτω είναι αληθές όσον αφορά στην υποφωσφαταιμία στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια:

- α) Εμφανίζεται συνήθως κατά τη δεύτερη εβδομάδα μετά την εισβολή της νόσου;*
- β) Σοβαρή υποφωσφαταιμία σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση;*
- γ) Οφείλεται στην πρόσληψη φωσφόρου από τα αναγεννώμενα ηπατοκύτταρα;*
- δ) Η διόρθωσή της μπορεί να επιτείνει την ηπατοκυτταρική βλάβη;*

4. Ποιο από τα παρακάτω είναι αληθές όσον αφορά στην υποφωσφαταιμία στο σύνδρομο επανασίτισης:

- α) Για την αποφυγή της πρέπει να προτιμώνται ως πηγή ενέργειας οι υδατάνθρακες;
- β) Η συχνότητά της μειώνεται κατά την παρεντερική επανασίτιση;
- γ) Συχνά συνοδεύεται από υπερκαλιαιμία;
- δ) Εκδηλώνεται συνήθως 3-4 ημέρες μετά την έναρξη της επανασίτισης;

5. Ποιος από τους παρακάτω μηχανισμούς δεν συμβάλλει στη εμφάνιση υποφωσφαταιμίας σε αλκοολικούς ασθενείς:

- α) Οξεία αναπνευστική αλκάλωση κατά τη φάση της αποχής;
- β) Αυξημένη απώλεια στα ούρα εξαιτίας απευθείας δράσης της αιθυλικής αλκοόλης στους νεφρούς;
- γ) Είσοδος του φωσφόρου στον ενδοκυττάριο χώρο εξαιτίας μεταβολικής οξέωσης;
- δ) Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. α
- 3. γ
- 4. δ
- 5. γ

Στρογγυλό τραπέζι VI: **Ασβέστιο - Βιταμίνη D₃**
Προεδρείο: **Πολυχρόνης Αληβάνης,**
Δημήτριος Σταματιάδης

Ασβέστιο και υπέρταση
Νικόλαος Παπαγαλάνης

Νεφρολιθίαση και ασβέστιο (παθογένεια - αντιμετώπιση)
Ευάγγελος Σαρρής

Πλειοτροπικές δράσεις της βιταμίνης D₃ (νεφροί, καρδιά)
Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Η χρήση των ασβεστομιμητικών των διφωσφονικών και της καλσιτονίνης
Στυλιανός Παναγούτσος, Βασίλειος Δεβετζής

Νεφρολιθίαση και ασβέστιο (παθογένεια - αντιμετώπιση)

Ευάγγελος Σαρρής

Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Δυτικής Αττικής «Η Αγία Βαρβάρα»

Κύρια σημεία

- Η νεφρολιθίαση θεωρείται η πιο συχνή χρόνια νόσος μετά την υπέρταση και παράλληλα είναι γνωστή από την αρχαιότητα

- Η λιθίαση είναι συχνότερη στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες, με αναλογία περίπου 1:3

- Περιβαλλοντικοί παράγοντες και ειδικότερα η σημερινή πλούσια δίαιτα σε ζωικές πρωτεΐνες φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία λιθίασης των νεφρών

- Η υποτροπή της νεφρολιθίασης είναι σχεδόν ο κανόνας μετά την πρώτη εμφάνιση λίθου, εάν δεν υπάρξει καμία παρέμβαση ή δεν εφαρμοστούν κάποια μέτρα πρόληψης

- Για άγνωστο λόγο η νεφρολιθίαση φαίνεται τουλάχιστον στις γυναίκες να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης

- Οι θεωρίες που έχουν διατυπωθεί για την εξήγηση του παθογενετικού μηχανισμού της νεφρολιθίασης είναι αρκετές, όπως της οργανικής μητρικής ουσίας, του υπερκορεσμού, της παρουσίας ανασταλτών και προαγωγών ουσιών και τα τελευταία χρόνια η αλληλοσυγκρουόμενη θεωρία της συμμετοχής νανοβακτηριδίων

- Ο κωλικός του νεφρού από λίθο δημιουργείται με δύο τρόπους. Πρώτον ο λίθος κατεβαίνοντας από το νεφρό στην ουροδόχο κύστη προκαλεί τραυματισμούς του τοιχώματος του ουρητήρα, με αποτέλεσμα τον έντονο πόνο εξαιτίας του σπασμού αυτού και δεύτερον προκαλεί πόνο στο νεφρό εξαιτίας διάτασης της νεφρικής κάψας του από απόφραξη του ουρητήρα

- Ο κωλικός του νεφρού είναι ίσως ο ισχυρότερος πόνος που μπορεί να αισθανθεί ένας ασθενής, αφού έχει περιγραφεί ως χειρότερος από τους πόνους του τοκετού ή το κάταγμα οστού

- Η σπειροειδής αξονική τομογραφία νεφρών χωρίς σκιαγραφικό είναι η καλύτερη απεικονιστική μέθοδος για τη διάγνωση της νεφρολιθίασης

- Τα οπιοειδή, εάν κριθεί απαραίτητο να χορηγηθούν, καλό είναι να μη χορηγείται η πεθιδίνη, επειδή συνήθως προκαλεί εμετό ή τον επιτείνει

- Επί κωλικού για μεγαλύτερη βοήθεια και χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών, σήμερα συστήνεται η χορήγηση ενός α-αναστολέα (ταμσουλοσίνησε δόση 0,4 mg), η δράση της οποίας στηρίζεται στην παρουσία α₁-αδρενεργικών υποδοχέων στο άνω τμήμα του ουρητήρα, όπου αναστέλλουν τον βασικό ουρητηρικό τόνο και μειώνουν τη συχνότητα του περισταλισμού και την ένταση της σύσπασης

- Η αυξημένη πρόσληψη Na⁺ και ζάχαρης αυξάνει την αποβολή Ca στα ούρα, ενώ και η αυξημένη πρόσληψη λευκωμάτων προκαλεί παρόμοια φαινόμενα εξαιτίας της επίδρασης του φορτίου οξέος που προκαλείται από την πρόσληψη πρωτεΐνης

- Σε τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες έχει επιβεβαιωθεί η προστατευτική δράση των θειαζιδών στην επανεμφάνιση λίθων σε σύγκριση με placebo

- Σε υποκιρουργία και λιθίαση νεφρών η θεραπεία με κιτρικά είναι αποτελεσματική όταν χρησιμοποιούνται άλατα K⁺, αλλά όχι όταν χρησιμοποιούνται με Na⁺

- Στους ασθενείς με λίθους κυστίνης η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη συνήθως από τη νεαρή ηλικία και η ιστοπαθολογική εικόνα δείχνει διάχυτη ίνωση του διάμεσου ιστού και διαταραχή της ανατομικής των αθροιστικών σωληναρίων

- Οι λίθοι στρουβίτη είναι ένα μείγμα εναμμώνιου φωσφορικού Mg και ανθρακικού απατίτη και συνήθως δημιουργούνται όταν υπάρχει λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος με μικροοργανισμούς που έχουν το ένζυμο ουρεάση

- Οι περισσότεροι λίθοι ουρικού οξέος σε ενήλικες δεν συνδέονται με υπερουρικοζουρία αλλά μάλλον με την μειωμένη διαλυτότητα του ουρικού σε συνθήκες χαμηλού pH

- Ο σχηματισμός λίθων ουρικού οξέος θεωρείται ότι ίσως είναι μία εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου

1. Εισαγωγή

Η νεφρολιθίαση του ουροποιητικού συστήματος ορίζεται ως η παρουσία ή η δημιουργία λίθων μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα, αλλά και μέσα στη διαδρομή της αποχετευτικής μούρας του ουροποιητικού συστήματος. Θεωρείται η πιο συχνή χρόνια νόσος μετά την υπέρταση και παράλληλα είναι γνωστή από την αρχαιότητα. Μέτρα για την πρόληψη της λιθίασης είναι απαραίτητο να λαμβάνονται, αφού η παρουσία της αποτελεί έναν παράγοντα νοσηρότητας που σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα κοστίζει στον Αμερικανικό προϋπολογισμό πάνω από 5 δισεκατομμύρια δολάρια κάθε χρόνο, για νοσηλεία και ιατρικές πράξεις αφαίρεσης των λίθων, όσο και για απώλειες εργατωρών⁽¹⁾. Είναι ωστόσο γεγονός πως τα τελευταία 40 περίπου χρόνια για ποικίλους λόγους, σημαντικότερος των οποίων θεωρείται η αύξηση της συχνότητάς της, έχουν γίνει μεγάλες έρευνες για την αιτιοπαθογένεια της και αντιμετώπιση της νεφρολιθίασης.

Στο κείμενο που ακολουθεί παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά στοιχεία, μαζί με μία προσέγγιση της αιτιοπαθογένειας και των μηχανισμών της δημιουργίας των διαφόρων μορφών και τύπων λίθων. Στη συνέχεια υπάρχει καταγραφή των τρόπων διάγνωσης - αντιμετώπισης του οξέος άλγους του κωλικού, η προσέγγιση του λιθιασικού ασθενή και τέλος περιγράφονται οι κυριότερες μεταβολικές διαταραχές που συνδέονται με τη δημιουργία λίθων.

2. Επιδημιολογία

Η λιθίαση είναι συχνότερη στους άνδρες απ' ό τι στις γυναίκες, με αναλογία περίπου 1:3, με διαφορές στον τύπο της λιθίασης ανάμεσα στα δύο φύλα, ενώ δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές στα παιδιά.

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες στην Αμερική έδειξαν ότι ο επιπολασμός της έχει αυξηθεί τα τελευταία 30 χρόνια και στα δύο φύλα, ενώ σε πρόσφατη έρευνα το 12% των ανδρών ηλικίας 70 ετών και το 6% των γυναικών λευκής φυλής, ανέφεραν την παρουσία ή την ύπαρξη νεφρολιθίασης. Το ποσοστό στους Αφρο-αμερικανούς είναι λιγότερο από το μισό των λευκών, αλλά και σ' αυτούς παρουσιάζεται προοδευτική αύξησή του.

Ο λόγος για την αύξηση του επιπολασμού δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος, αλλά μία αιτία μπορεί να είναι τα αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας, καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης λίθων αυξάνει με την αύξηση της μάζας του σώματος και την αύξηση της περιφέρειας της μέσης, ειδικότερα στις γυναίκες⁽²⁾. Ακόμη κληρονομούμενοι και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ένα ρόλο στη δημιουργία λίθων. Ο ρόλος της κληρονομικότητας είναι ξεκάθαρος σε μονογονιδιακά νοσήματα, όπως είναι η κυστινουρία, η νόσος του Dent και η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία, αν και φαίνεται να υπάρχει μία έντονη κληρονομική προδιάθεση στην ιδιοπαθή νεφρολιθίαση, παρόλο που τα υπεύθυνα γονίδια προς το παρόν δεν είναι γνωστά.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες και ειδικότερα η σημερινή πλούσια διαίτα σε ζωικές πρωτεΐνες φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο, αφού όπως είναι γνωστό αυξάνει την απέκκριση ασβεστίου (Ca), οξαλικών και ουρικού οξέος στα ούρα, ενώ παρατηρείται μείωση του pH των ούρων και της απέκκρισης κιτρικών, δηλαδή συνυπάρχουν οι πλέον ευνοϊκές συνθήκες για δημιουργία των λίθων.

Ενώ μόνη της η πρόσληψη Ca δεν ενοχοποιείται για τη δημιουργία λίθων, υποστηρίζεται αντίθετα ως σημαντικός παράγοντας η σχέση Ca/οξαλικών στο καθημερινό διαιτολόγιο, επειδή φαίνεται να επηρεάζει σε καθοριστικό βαθμό το ρυθμό απορρόφησης των οξαλικών από το έντερο, αφού οι λίθοι οξαλικού Ca (CaOx) αποτελούν το κυρίαρχο στοιχείο της πλειονότητας των λίθων, είτε ως μονοϋδρικοί ή διϋδρικοί ή συχνά περιέχο-

ντας στοιχεία φωσφορικού Ca (CaP) που συνήθως αποτελούν τον αρχικό λιθιασικό πυρήνα⁽³⁾.

Η συχνότητα με την οποία εμφανίζονται τα διάφορα είδη λίθων ποικίλλει, όμως γενικά το 80% περίπου αποτελούν οι λίθοι Ca (με επί μέρους κατανομή σε 60% οξαλικού Ca, 10% φωσφορικού Ca, 10% μικτοί οξαλικού και φωσφορικού Ca) 10-12% ουρικού οξέος και λίθοι λοιμώξεως (εναμμώνιου φωσφορικού Mg, οι λεγόμενοι λίθοι στρουβίτη) και το υπόλοιπο ποσοστό να κατανέμεται σε άλλα είδη, όπως οι λίθοι κυστίνης και άλλοι σπανιότεροι. Λίθοι αποτελούμενοι από CaP (όπως απατίτης και μπρουσίτης) παρατηρούνται κυρίως στις γυναίκες. Σπανίως λαμβανόμενα φάρμακα, όπως η ινδιναβίρη, η τριαμετερόνη ή η εφεδρίνη μπορεί να προκαλέσουν τη δημιουργία των σπανιότερων μορφών λίθων⁽⁴⁾.

Η υποτροπή είναι σχεδόν ο κανόνας μετά την πρώτη εμφάνιση λίθου, εάν δεν υπάρξει καμία παρέμβαση ή δεν εφαρμοστούν κάποια μέτρα πρόληψης. Η πιθανότητα για υποτροπή εμφάνισης στην ιδιοπαθή λιθίαση μετά την πρώτη προσβολή είναι 40-50% στα 5 χρόνια και 50-60% για τα επόμενα 10 χρόνια. Το ποσοστό της υποτροπής για λίθους που συνδέονται με συστηματικά νοσήματα, όπως η κυστινουρία ή ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, είναι πολύ μεγαλύτερο.

Ακόμη, για άγνωστο λόγο η νεφρολιθίαση φαίνεται τουλάχιστον στις γυναίκες να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης⁽⁵⁾, ενώ πρέπει να υπογραμμιστεί η συνυπάρχουσα μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αρκετές περιπτώσεις λιθίασης. Αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο σε αποφρακτικά αίτια, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αλλά και στην ειδική βιολογική επίδραση των διαφόρων μορφών των συμπτωκνωμένων κρυστάλλων στα ουροφόρα επιθηλιακά κύτταρα, αλλά και στα κύτταρα του διάμεσου ιστού, τα οποία μπορεί να ενεργοποιήσουν τη διαδικασία παραγωγής ινώδους συνδετικού ιστού με κατάληξη την απώλεια

λειτουργικού νεφρικού παρεγχύματος. Οι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν στη δημιουργία των βασικών τύπων ουρολίθων καταγράφονται στον πίνακα 1.

-
- Ανατομικές ανωμαλίες: σπογγώδης νεφρός, στενώσεις πυελο- και κυστε-ουρητηρικής συμβολής, ύπαρξη διπλού πυελοκαλυκτικού συστήματος, πολυκυστική νόσος
 - Επιδημιολογικοί και γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες: διατροφή, κλίμα, επαγγελματικό περιβάλλον, οικογενειακό ιστορικό λιθίασης
 - Αυξημένη αποβολή προαγωγών ουσιών της κρυσταλλοποίησης των ούρων: ασβέστιο (ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία), οξαλικά (εντερική υπεροξαλουρία), ουρικό οξύ (υπερουρικοζουρία)
 - Μειωμένη αποβολή αναστολέων της κρυσταλλοποίησης των ούρων: υποκιτρικουρία
 - Διαταραχές του pH των ούρων: νεφρική σωληναριακή οξέωση, ουρική διάθεση, λίθοι λοιμώξεων (στρουβίτης λίθος που δημιουργείται από μικροοργανισμούς που διασπούν την ουρία λ.χ. πρωτέας)
 - Μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία: αμιγώς λίθοι ουρικού οξέος
 - Μειωμένη αποβολή ούρων: μειωμένη πρόσληψη υγρών ή αυξημένες απώλειες
 - Υπερασβεστιαϊκές διαταραχές: πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, άλλες μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με το Ca
 - Λιθογόνα φάρμακα: τριαμερένη, ινδιναβίρη, σουλφαδιαζίνη, ουρικοδιουρητικά
 - Γενετικά μονογονιδιακά νοσήματα: πρωτοπαθής υπεροξαλουρία, κυστινουρία, οικογενής υπερουρικοζουρία, μονογονιδιακά λιθιασικά νοσήματα (X-χρωμοσωματικά συνδεδόμενες υπολειπόμενες υπερασβεστιουρικές νόσοι, οικογενής υπομαγνησαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση, σ. Barter τύπος III και IV, αυτοσωματική επικρατούσα υποασβεστιαϊκή υπερασβεστιουρία, υποφωσφαταιμία συνοδευόμενη από με υπερασβεστιουρία κ.ά.)
 - Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και άλλες σύνδρομα δυσασπορρόφησης
-

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου για την δημιουργία λίθων

3. Σχηματισμός λίθων

Οι θεωρίες που έχουν διατυπωθεί για την εξήγηση του παθογενετικού μηχανισμού της νεφρολιθίασης είναι αρκετές, όπως της οργανικής μητρικής ουσίας, του υπερκορεσμού, της παρουσίας ανασταλτών και προαγωγών ουσιών και τα τελευταία χρόνια η αλληλοσυγκρουόμενη θεωρία της συμμετοχής νανοβακτηριδίων⁽⁶⁾ στο σχηματισμό CaP (απατίτη). Φαίνεται ότι όλες οι θεωρίες συμπληρώνουν ένα μικρό κομμάτι αυτού του πάζλ της λιθίασης χωρίς καμία να μπορεί μόνη της να δώσει όλες τις εξηγήσεις.

Στη θεωρία της οργανικής μητρικής ουσίας υπάρχει η παραδοχή ότι διάφορες οργανικές ουσίες των ούρων, με προεξάρχουσες τις πρωτεΐνες και τις βλεννοπρωτεΐνες λειτουργούν ως πυρήνας, πάνω στον οποίο στη συνέχεια ακολουθεί με διάφορες διαδικασίες ο σχηματισμός του λίθου. Πράγματι έχει απομονωθεί ανάμεσα σε κρυστάλλους οργανική μητρική ουσία, κυρίως σε λίθους λοιμώξεων και λιγότερο σε άλλους λίθους Ca.

Υπερκορεσμός: Για να αρχίσει η δημιουργία ενός λίθου πρέπει κρυστάλλοι αλάτων να παραχθούν, αλλά και να κατακρατηθούν στο ουροποιητικό σύστημα. Ο αρχικός σχηματισμός κρυστάλλων προϋποθέτει τον υπερκορεσμό των ούρων με την ουσία-δομικό στοιχείο του λίθου, δηλαδή οι συγκεντρώσεις της να είναι υψηλότερες από την δυναμική διαλυτότητα της ουσίας. Ο υπερκορεσμός μιας ουσίας εκφράζεται ως το πηλίκο της συγκέντρωσης της ουσίας στα ούρα προς την γνωστή διαλυτότητά της. Αποτέλεσμα μεγαλύτερο της μονάδας δείχνει ότι τα ούρα είναι υπερκορεσμένα με τη δεδομένη ουσία, γι' αυτό και η κάθε είδους παρέμβαση στον υπερκορεσμό αποτελεί θεραπευτικό στόχο και προληπτικό μέτρο.

Για τους λίθους του οξαλικού Ca ο πλέον καθοριστικός παράγοντας υπερκορεσμού των ούρων είναι η συνολική αποβολή Ca στα ούρα καθώς και ο όγκος, δηλαδή η ποσότητα αποβαλλομένων υγρών, μ' άλλα λόγια

η συγκέντρωση Ca. Σε μία μελέτη μεγάλου αριθμού ατόμων και των δύο φύλων, ο σχετικός κίνδυνος για το σχηματισμό λίθων ήταν στενότερα συσχετιζόμενος με τη συγκέντρωση του Ca στα ούρα⁽⁷⁾. Η αποβολή των οξαλικών έχει μικρότερη επίδραση στον υπερκορεσμό, μέχρις ότου τα επίπεδά τους αυξηθούν σε πολύ μεγάλο βαθμό. Όμως πρέπει να αναφερθεί ότι τα ούρα σε φυσιολογικά και σε λιθιασικά άτομα είναι πάντοτε υπερκορεσμένα, όσον αφορά στο οξαλικό Ca, αν και κάπως περισσότερο στους δεύτερους, έτσι ώστε να θεωρείται ότι τουλάχιστον ο υπερκορεσμός είναι αναγκαίος, αλλά όχι αρκετός από μόνος του για να εξηγήσει πλήρως τη δημιουργία των λίθων.

Μαζί με τη συγκέντρωση των διαλυτών αλάτων, το pH των ούρων είναι κατά κύριο λόγο ο καθοριστικός και απαραίτητος παράγοντας της διατήρησης της διαλυτότητας ή όχι για το CaP, το ουρικό οξύ και την κυστίνη⁽⁸⁾. Η διαλυτότητα του CaP πέφτει καθώς το pH των ούρων ανεβαίνει πάνω από το 6, ενώ η διαλυτότητα του ουρικού οξέος αυξάνει. Διαταραχές που σχετίζονται με τη ρύθμιση του pH υπάρχουν σε ασθενείς που εμφανίζουν παρόμοιας σύστασης λίθους. Η διαλυτότητα της κυστίνης επίσης επηρεάζεται από το pH και αυξάνει με την άνοδο του.

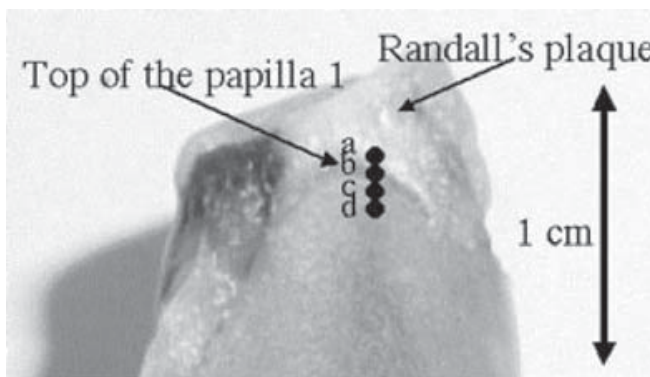
Αναστολείς-προαγωγείς του σχηματισμού κρυστάλλων: Ένα λόγος που δεν παρατηρείται σχηματισμός λίθων σε φυσιολογικά άτομα, παρά τον υπερκορεσμό των ούρων, όσον αφορά το CaOx πρέπει να είναι η παρουσία ανασταλτών της κρυσταλλοποίησης στα ούρα, οι οποίοι εμποδίζουν την αρχική δημιουργία πυρήνα, τη μεγέθυνση και συσσώρευση των κρυστάλλων (in vitro), καθώς έχει δείχτει πειραματικά να παρεμβαίνουν με προσκόλληση στα επιθηλιακά νεφρικά κύτταρα⁽⁹⁾.

Μικρά μόρια όπως τα κιτρικά και πυροφωσφορικά, αλλά και μία δωδεκάδα πρωτεϊνών και γλυκοζαμινογλυκανών έχουν απομονωθεί από τα ούρα και αποδείχτηκε ότι έχουν ανασταλτική δραστηριότητα, όσον αφορά

στα διάφορα στάδια της κρυσταλλοποίησης. Όμως εάν διαταραχές αυτών των ανασταλτών παίζουν ρόλο στη δημιουργία των λίθων, δεν έχει πλήρως ξεκαθαριστεί, παρ' όλο που κάποια απ' αυτά τα μόρια έχουν απομονωθεί από το υλικό των λίθων, γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι ίσως η αδυναμία της πλήρους έκφρασης της δραστηριότητάς τους να προωθεί την κατακράτηση των κρυστάλλων και την οργάνωσή τους προς τη δημιουργία της λιθίασης κάτω από ειδικές συνθήκες. Το βέβαιο είναι ότι έχουν βρεθεί διαφορές στον τύπο των ανασταλτών που αποβάλλονται, στα ούρα ατόμων με λιθίαση σε σύγκριση με τα φυσιολογικά.

Η κατακράτηση κρυστάλλων μέσα στο ουροποιητικό σύστημα είναι φυσικά απαραίτητη για την έναρξη του σχηματισμού λίθων και ειδικότερα μέσα στους νεφρούς. Ιστολογικές μελέτες βιοψικού υλικού ιστών από τις νεφρικές θηλές κατά τη διάρκεια διαδερμικής νεφρολιθοτομίας έχουν δώσει σημαντικές πληροφορίες για τα σημεία ιστικής προσκόλλησης των κρυστάλλων. Υπάρχουν διαφορετικές μορφές εναπόθεσης των διαφόρων κρυστάλλων συνδεδεμένοι με τον ειδικό τύπο της λιθίασης.

Ασθενείς με ιδιοπαθή λιθίαση CaOx έχουν λευκές εναποθέσεις στις νεφρικές θηλές⁽¹⁰⁾, τις λεγόμενες πλάκες του Randall (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Πλάκα του Randall στη κορυφή της θηλής (ευγενική παραχώρηση από τον Dr. Dominique Bazin, Hopital Necker Paris 2010)

Παρόμοιες πλάκες έχουν βρεθεί και σε φυσιολογικά άτομα αλλά σε πολύ μικρότερη κατανομή. Η βιοψία αυτών των περιοχών αποκαλύπτει εναποθέσεις CaP στο διάμεσο ιστό, με τη μορφή βιολογικού απατίτη, ο οποίος καλύπτει τη βασική μεμβράνη του λεπτού τμήματος της ακκύλης του Henle, ενώ συνυπάρχει και στρώμα πρωτεϊνικού υλικού. Το υλικό εναπόθεσης μπορεί να επεκτείνεται προς τα κάτω στην κορυφή της θηλής και εάν έχει γίνει απογύμνωση του επιθηλίου των σωληναρίων, τότε η πλάκα αυτή μπορεί να γίνει το σημείο προσκόλλησης για τη δημιουργία πλέον του λίθου⁽¹¹⁾. Οι λίθοι φαίνεται ότι πρωταρχικά έχουν μικροσκοπικές εναποθέσεις άμορφου CaP που επικάθεται στην εκτεθειμένη πλάκα ανάμεσα σε άλλες πρωτεΐνες των ούρων. Με την πρόοδο του χρόνου παρατηρούνται περισσότερα στρώματα πρωτεϊνικού υλικού και εναποθέσεις ανόργανων στοιχείων με την ανόργανη ύλη του CaP να κυριαρχεί. Οι περισσότεροι λίθοι στην ιδιοπαθή CaP φαίνεται να σχηματίζονται στην πλάκα, καθώς έχει βρεθεί ότι η ποσότητα της πλάκας που καλύπτει την θηλή, συσχετίζεται με το ασβέστιο των ούρων και τον όγκο⁽¹²⁾.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται περιληπτικά οι κυριότεροι παράγοντες που ενοχοποιούνται για την αναστολή ή την προαγωγή της λιθίασης.

Αναστολείς	Προαγωγοί
1. Κιτρικά σύμπλοκα με Ca	1. Μικροβιακή λοίμωξη
2. Mg-σύμπλοκα με Ca	2. Οργανική μητρική ουσία
3. Πυροφωσφορικά σύμπλοκα με Ca	3. Ανατομικές ανωμαλίες
4. Zn-αναστέλλει τη συσσώρευση κρυστάλλων	4. Διαταραχή μεταφοράς Ca, Ox στο νεφρικό σωληνάριο
5. Γλυκοζαμινογλυκάνες	5. Παρατεταμένη ακινητοποίηση
6. Νεφροκαλσίνη	6. Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος (λ.χ. ↑ πρόσληψη πουρινών προάγει την κρυσταλλοποίηση Ca, Ox)

7. Tamm-Horsfall πρωτεΐνη

7. Νανοβακτήρια (;;;) ανευρίσκονται
στο 97% των λίθων

Πίνακας 2: Παράγοντες που ενοχοποιούνται για την αναστολή ή προώθηση της
λιθίασης

4. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της νεφρολιθίασης ποικίλλει σημαντικά, ανάλογα με τη θέση του λίθου και το μέγεθός του. Αρκετοί ασθενείς μπορεί να μην έχουν καθόλου συμπτώματα για χρόνια και οι λίθοι ανακαλύπτονται τυχαία σε απλή ακτινογραφία κοιλίας, ενδοφλέβια πυελογραφία, αξονική τομογραφία ή υπερηχογράφημα που γίνεται στα πλαίσια γενικότερου ελέγχου ή εκτιμήσεως άλλων παθήσεων.

Ο κωλικός προκαλείται συνήθως από μικρούς λίθους, οι οποίοι δεν εντοπίζονται με τα συνήθη απεικονιστικά μέσα, όπως απλή ακτινογραφία νεφρών-ουρητήρων-κύστεως (NOK) ή υπερηχογράφημα. Ο πόνος στην περίπτωση αυτή δημιουργείται με δύο τρόπους. Πρώτον ο λίθος κατεβαίνοντας από το νεφρό στην ουροδόχο κύστη προκαλεί τραυματισμούς του τοιχώματος του ουρητήρα, με αποτέλεσμα τον έντονο πόνο εξαιτίας του σπασμού αυτού και δεύτερον ο λίθος προκαλεί πόνο στο νεφρό εξαιτίας διάτασης της νεφρικής κάψας του από απόφραξη του ουρητήρα.

Ένας μεγάλος λίθος σπάνια προκαλεί κωλικό, αλλά είναι πιο επικίνδυνος για μόνιμη βλάβη στους νεφρούς ή αλλού. Ένας μεγάλος λίθος ενώ αυτός κάθε αυτός δεν είναι συνήθως επικίνδυνος, μπορεί να είναι εξαιρετικά επώδυνος. Αυτοί οι λίθοι σε μικροσκοπικό επίπεδο είναι πολύ κοφτεροί και τραυματικοί για το ουροποιητικό σύστημα, χωρίς όμως να είναι βλαπτικοί απώτερα. Άλλες αιτίες είναι οι συγγενείς ή επίκτητες στενώσεις του ουρητήρα και η πίεση του ουρητήρα από παρακείμενα όργανα, ενώ πάντοτε θα

πρέπει να μπαίνουν στη διαφορική διάγνωση και άλλα αίτια που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα 3.

-
1. Μυοσκελετικό άλγος
 2. Έρπης ζωστήρας
 3. Πυελονεφρίτιδα
 4. Σκωληκοειδίτιδα
 5. Οξεία χολοκυστίτιδα
 6. Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής
 7. Γυναικολογικά νοσήματα
 8. Ουρητηρική απόφραξη εξαιτίας θρόμβου
 9. Πολυκυστικοί νεφροί
-

Πίνακας 3: Διαφορική διάγνωση κωλικού νεφρού

Συνήθως ένας λίθος που προκαλεί μερική ή πλήρη απόφραξη της νεφρικής πυέλου ή του ανώτερου τμήματος του ουρητήρα συνοδεύεται από οξύ πόνο στη νεφρική χώρα με επέκταση στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα και στο λαγόνιο βόθρο. Ο πόνος αυτός δεν είναι συνεχής, αλλά χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις. Η διάρκειά του μπορεί να είναι από μερικά λεπτά μέχρι ακόμα και λίγες ημέρες. Μπορεί να συνοδεύεται από ναυτία, τάση προς εμετό ή εμετό, ανορεξία, ή ρίγος ή πυρετό.

Όταν ο λίθος βρίσκεται στο μέσο και το κατώτερο τμήμα του ουρητήρα, ο πόνος συχνά αντανακλά προς τα κάτω, στο βουβωνικό σύνδεσμο στα χείλη του αιδοίου και στην ουρήθρα ή στους όρχεις και στο πέος.

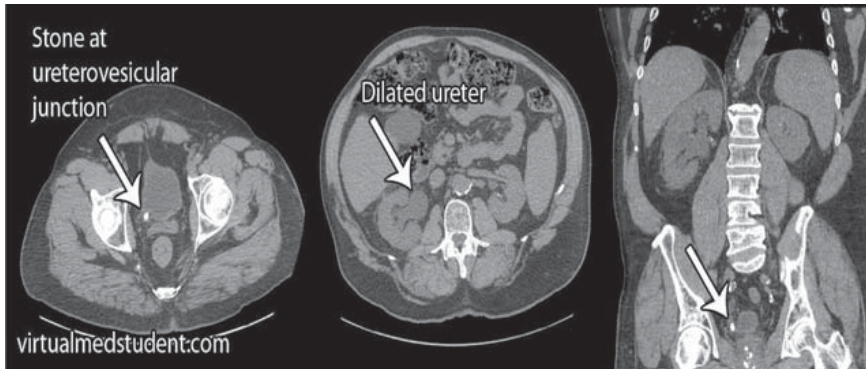
Στις περιπτώσεις που η θέση του εντοπίζεται στο τελικό τμήμα του ουρητήρα ή ακόμη μέσα στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστεως, μπορεί να συνοδεύεται από κυστικά ενοχλήματα, δηλαδή συχνουρία και δυσουρία.

Μικροσκοπική ή μακροσκοπική αιματοουρία μπορεί να συνοδεύει όλες τις μορφές του νεφρικού κωλικού ή είναι δυνατό να υπάρχει ανώδυνη μακροσκοπική αιματοουρία, ενώ σε σπανιότερες περιπτώσεις αποκαλύπτεται

νεφρολιθίαση κατά τη διάρκεια εκτίμησης ασθενών με μικροσκοπική αιματουρία. Ρίγος και πυρετός μαζί με οσφυϊκό και λαγόνιο πόνο παρουσιάζονται μόνο όταν οι λίθοι της νεφρικής πυέλου που προκαλούν μερική ή πλήρη απόφραξη είναι αποτέλεσμα λοιμώξεως ή όταν άλλης αιτιολογίας λίθοι επιπλέκονται από δευτεροπαθείς λοιμώξεις.

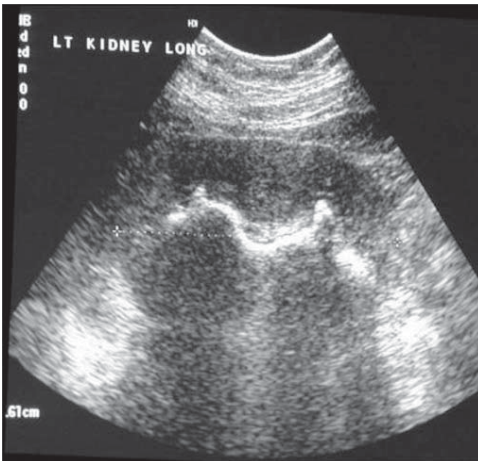
5. Διάγνωση

Η διάγνωση της νεφρολιθίαςης γίνεται με βάση το ιστορικό, τα συμπτώματα και την κλινική εξέταση του ασθενούς και επιβεβαιώνεται με συμπληρωματικές απεικονιστικές εξετάσεις. Η σπειροειδής αξονική τομογραφία νεφρών χωρίς σκιαγραφικό (non-contrast spiral computer tomography) είναι η καλύτερη απεικονιστική μέθοδος για τη διάγνωση της νεφρολιθίαςης (Εικόνα 2) και σήμερα απ' όλους θεωρείται ως απεικονιστική εξέταση επιλογής (gold standard).



Εικόνα 2: Σπειροειδής αξονική τομογραφία νεφρών χωρίς σκιαγραφικό (με την ευγενική παραχώρηση από τους υπευθύνους της ιστοσελίδας). Παρατηρείται η παρουσία λίθου στην κυστεοουρητηρική συμβολή δεξιά με συνοδό διάταση του σύστοιχου ουρητήρα και της πυέλου σε δύο διαφορετικούς ασθενείς

Ακολουθεί το υπερηχογράφημα νεφρών που είναι η εξέταση εκλογής σε ασθενείς που πρέπει να αποφύγουν την ακτινοβολία (έγκυες, υποψία εγκυμοσύνης), ενώ συστήνεται ως πρώτη διαγνωστική προσέγγιση από την Ευρωπαϊκή ουρολογική εταιρεία στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2011 (<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>). Ο υπερηχογραφικός έλεγχος εκτός από το ότι μπορεί να ανιχνεύσει και ακτινοδιαπερατούς λίθους, όπως είναι οι λίθοι του ουρικού οξέος που δεν μπορούν να απεικονιστούν στη ΝΟΚ, παρέχει εξαιρετικές πληροφορίες στις περιπτώσεις που παρατηρείται απόφραξη στη ροή των ούρων (μεγάλο μέγεθος λίθου και διάταση πυέλου ή υδρονέφρωση).



Εικόνα 3: Παρουσία κοραλλιοειδούς λίθου και η χαρακτηριστική ακουστική σκιά

Βέβαια πάντοτε δεν πρέπει να λησμονείται ότι η διακριτική ευχέρεια των υπερήχων στην επισήμανση πολύ μικρών λίθων είναι περιορισμένη, ενώ πολύ δύσκολα μπορεί να επισημανθεί η παρουσία λίθου στον ουρητήρα ή στην πορεία του. Για λίθους >5 mm, ο υπέρηχος έχει ευαισθησία 96% και ειδικότητα 100%, ενώ για όλες τις ανατομικές θέσεις λιθίασης η ευαισθησία

και η ειδικότητά του μειώνεται στο 78% και 31% αντίστοιχα.

Από την άλλη μία απλή NOK είναι μία εύκολα διαθέσιμη εξέταση, που μπορεί να εντοπίζει σχετικά μεγάλους ακτινοσκοιούς λίθους στους νεφρούς και στους ουρητήρες με τον περιορισμό της απεικόνισης σε περιπτώσεις επιπροβολών στο επίπεδο των πλευρών ή την παρουσία εντερικού περιεχομένου που περιορίζει τη διαγνωστική ευχέρεια. Ο συνδυασμός υπερηχογραφήματος και ακτινογραφίας NOK ίσως είναι η χρυσή επιλογή, αφού συμπληρώνει και αυξάνει σημαντικά τη διαγνωστική ισχύ της κάθε εξέτασης και πλέον οικονομικά συμφέρουσα. Η ενδοφλέβια πυελογραφία ή ενδοφλέβια απεκκριτική ουρογραφία, ήταν στο παρελθόν η μοναδική εξέταση επιλογής, αφού έδινε ταυτόχρονα πληροφορίες για την παρουσία λιθίασης, απόφραξης, ύπαρξης ανατομικών ανωμαλιών στην αποχετευτική μούρα του ουροποιητικού, που αποτελούν πάντοτε προδιαθεσικό παράγοντα για σχηματισμό λίθων. Σήμερα όμως χρησιμοποιείται όλο και σπανιότερα.

6. Θεραπεία

Θεραπεία του οξέος κωλικού: Ο κωλικός του νεφρού είναι ίσως ο ισχυρότερος πόνος που μπορεί να αισθανθεί ένας ασθενής, αφού έχει περιγραφεί ως χειρότερος από τους πόνους του τοκετού ή το κάταγμα οστού. Περίπου 1,2 εκατομμύρια άτομα κάθε χρόνο σ' όλο τον κόσμο παθαίνουν κωλικό, ενώ είναι η αιτία του 1% των εισαγωγών στα νοσοκομεία.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (δικλοφενάκη, ινδομεθακίνη, ιβουπροφαίνη) και μάλιστα κατά προτίμηση η δικλοφενάκη ενδομυϊκά (IM), έχουν καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα ελέγχου και ανακούφισης του πόνου συγκριτικά με τα οπιοειδή⁽¹³⁾. Εάν όμως κριθεί απαραίτητη η χορήγησή

τους καλό είναι να μη χορηγείται η πεθιδίνη, επειδή συνήθως προκαλεί εμετό ή να επιτείνει προϋπάρχοντα. Προσοχή χρειάζεται στη χρήση των αντιφλεγμονωδών σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, εάν μάλιστα αποφασιστεί η χορήγησή τους από το στόμα για τις επόμενες ημέρες μετά το οξύ επεισόδιο.

Η χορήγηση σπασμολυτικών του τύπου της υοσκίνης (βουτυλ-βρωμιο-υοσκίνη) δεν συστήνεται όπως παλαιότερα, με το σκεπτικό ότι όπως έχει δείχτει από μελέτες οι λίθοι που είναι μικρότεροι των 4-6 mm, συνήθως αποβάλλονται αυτόματα σε διάστημα 2 μηνών περίπου, ενώ λίθοι άνω των 6 mm αποβάλλονται πολύ δυσκολότερα και σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Για μεγαλύτερη βοήθεια και χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών, σήμερα συστήνεται η χορήγηση ενός α-αναστολέα όπως η ταμσουλοσίνη (δόση 0,4 mg), η δράση της οποίας στηρίζεται στην παρουσία α₁-αδρενεργικών υποδοχέων στο άπω τμήμα του ουρητήρα, όπου αναστέλλουν τον βασικό ουρητηρικό τόνο και μειώνουν τη συχνότητα του περισταλισμού και την ένταση της σύσπασης. Έχει προταθεί η συγχορήγηση αναστολέων των δι-αύλων του ασβεστίου, όπως η νιφεδιπίνη, όμως πρέπει να τονιστεί ότι και τα δύο φάρμακα είναι «εκτός ενδείξεων» για το συγκεκριμένο πρόβλημα.

Αντιμετωπίζονται επίσης συμπτωματικά η ναυτία ή ο εμετός που μπορεί να συνοδεύουν τον κωλικό, ενώ θα πρέπει να συστήνεται η αυξημένη πρόσληψη υγρών και κυρίως νερού για υποβοήθηση της αποβολής του λίθου, αλλά και ως γενικότερο προληπτικό μέτρο της λιθίασης.

Αντιμετώπιση και προσέγγιση των ασθενών: Παρά το γεγονός ότι η λιθίαση δεν είναι η πλέον συνήθης αιτία νεφρικής ανεπάρκειας, μερικά συνοδά προβλήματα όπως προϋπάρχουσα αζωθαιμία, μονήρης νεφρός, αποτελούν πολύ μεγάλο κίνδυνο για πρόσθετη νεφρική βλάβη.

Αρκετοί από τους παράγοντες κινδύνου που ήδη αναφέρθηκαν προδια-

θέτουν τους ασθενείς με λίθους σε αυξημένο ρίσκο νεφρικής ανεπάρκειας. Ειδικότερα υποτροπιάζουσα απόφραξη, συνοδευόμενη από λοίμωξη και σωληναριακή επιθηλιακή ή νεφρική κυτταρική βλάβη του διαμέσου ιστού από μικροκρυστάλλους, μπορεί να ενεργοποιήσει τον κυτταρικό καταρράκτη της δημιουργίας ίνωσης, που είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνη για την ουσιαστική απώλεια λειτουργικού νεφρικού παρεγχύματος⁽¹⁴⁾.

Η υποτροπιάζουσα λιθίαση συνοδεύεται επίσης από την πιθανότητα νεφρικής βλάβης εξαιτίας απόφραξης, ιατρικών επεμβάσεων για αφαίρεση των λίθων, συνοδών λοιμώξεων κ.ά. Η προληπτική παρέμβαση μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής, έτσι η αντιμετώπιση των ασθενών πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση για αιτιολογικούς παράγοντες ή συστηματικά νοσήματα, όπως είναι η κυστινουρία ή η νεφρική σωληναριακή οξέωση.

Η ιδανική προσέγγιση του ασθενούς με νεφρολιθίαση μετά την αποβολή ή απομάκρυνση του λίθου περιλαμβάνει τη δυνατότητα εξέτασης του λίθου, που θα βοηθήσει σε μεγάλο βαθμό τα επόμενα προληπτικά και θεραπευτικά βήματα που περιγράφονται στο παρακάτω πίνακα. Εάν δεν ανευρεθεί ή πιστοποιηθεί η παρουσία λίθου συστήνεται απλή ιατρική παρακολούθηση.

Διερεύνηση εάν πρόκειται για πρώτο επεισόδιο ή υποτροπή:

1. Ιστορικό προηγούμενων επεισοδίων
2. Ακτινογραφία ΝΟΚ (ύπαρξη άλλων λίθων, νεφρασβέστωση)
3. Σήμερα μέθοδος εκλογής θεωρείται η σπειροειδής αξονική τομογραφία νεφρών χωρίς σκιαγραφικό και τομές 5 mm
4. Εναλλακτικά, σε εγκύους το υπερηχογράφημα νεφρών και το διακολπικό υπερηχογράφημα

Διερεύνηση για ύπαρξη ή αποκλεισμό συστηματικής νόσου, έλεγχος σύστασης λίθου για αποκλεισμό παρουσίας λίθων που υποτροπιάζουν συχνά και προκαλούν βλάβες στους νεφρούς (κυστίνης, στρουβίτη, ουρικού):

1. Ανάλυση λίθου ή θραυσμάτων αυτού
2. Γενική αίματος, στοιχειώδης βιοχημικός έλεγχος (σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, Na⁺, K⁺, Ca, φώσφορος, ουρικό, διπτανθρακικά)
3. Ο λεπτομερής μεταβολικός έλεγχος (αν αποφασιστεί) θα γίνει σε 2^η φάση και αφού το επεισόδιο έχει περάσει
4. Ανάλυση ούρων (μπορεί να αποκαλύψει τον τύπο των κρυστάλλων ή τη λοίμωξη με βακτήρια που διασπούν την ουρία)
5. Ποιοτική ανάλυση ούρων με νιτροπρωσικό-κυανίδιο για εντοπισμό λίθων κυστίνης εάν δεν είναι δυνατή η ανάλυση του λίθου

Πίνακας 4: Προληπτικά και θεραπευτικά βήματα σε λιθιασικό ασθενή (πρώτο επεισόδιο παρουσίας λίθου)

6. Ειδικές μορφές νεφρολιθίασης

6.1. Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία

Αυξημένα επίπεδα αποβολής Ca είναι το συχνότερο εύρημα που παρατηρείται, τόσο σε ενήλικες, όσο και σε παιδιά με λίθους, ενώ το 30-60% των ενηλίκων με λίθους έχουν υπερασβεστιουρία και κάπου σ' αυτά τα ποσοστά κυμαίνονται και τα παιδιά.

Ο όρος ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία (ΙΔΥΠ) αναφέρεται στις περιπτώσεις όπου το Ca του ορού είναι φυσιολογικό και άλλα αίτια έχουν αποκλειστεί, όπως υπερδοσολογία βιταμίνης D₃, νεφρική σωληναριακή οξέωση, κοκκιωματώδη νοσήματα, όπως η σαρκοείδωση, χορήγηση κορτικοειδών και ο υπερθυρεοειδισμός.

Το σύνδρομο είναι οικογενές όπως έχει φανεί από μία εργασία, όπου σε 9 ασθενείς με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία και λιθίαση παρατηρήθηκε ότι σε 19 άτομα από τους 44 συγγενείς σε πρώτο βαθμό καταγράφηκε υπερασβεστιουρία σε πολλές γενεές⁽¹⁵⁾. Η διαταραχή πρέπει να είναι πολυγονιδι-

ακή και τα γονίδια που συμμετέχουν στον φαινότυπο μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο.

Η ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία περιλαμβάνει διαταραγμένο χειρισμό του Ca από το έντερο, τους νεφρούς και τα οστά. Οι ασθενείς με ΙΔΥΠ συχνά έχουν αυξημένα επίπεδα 1,25(OH)₂D₃ και αυξημένη εντερική απορρόφηση Ca.

Οι νεφροί εμφανίζουν μειωμένη δυνατότητα ή ικανότητα να επαναρροφήσουν το διηθούμενο Ca, εάν μάλιστα βρεθούν σε περιορισμό Ca στη δίαιτα, τότε μπορεί να απεκκρίνουν περισσότερο Ca απ' ότι επαναρροφούν, προκαλώντας έτσι απώλεια Ca από τα οστά. Αυτό φυσικά δεν αποτελεί έκπληξη, αφού όπως έχει δείχτει σε διάφορες μελέτες υπάρχει μειωμένη οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΙΔΥΠ και αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ειδικά των σπονδύλων.

Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μία μειωμένη επαναρρόφηση φωσφόρου και τα επίπεδα του ορού να είναι κάπως χαμηλότερα σ' αυτούς τους ασθενείς.

Η αυξημένη πρόσληψη Na⁺ και ζάχαρης αυξάνει την αποβολή Ca στα ούρα, ενώ και η αυξημένη πρόσληψη λευκωμάτων προκαλεί παρόμοια φαινόμενα εξαιτίας της επίδρασης του φορτίου οξέος που προκαλείται από την πρόσληψη πρωτεΐνης. Από την άλλη πλευρά η υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη Ca (800-1200 mg/24ωρο) έχει συνδεθεί με χαμηλότερα ποσοστά δημιουργίας λίθων σε σύγκριση με χαμηλότερη πρόσληψη Ca, ενώ τα συμπληρώματα Ca μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λιθίασης, ειδικότερα εάν λαμβάνονται μακριά από τα γεύματα.

Σε τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη του αποτελέσματος της δίαιτας στην πρόληψη της υποτροπής δημιουργίας λίθων σε άνδρες ασθενείς με λιθίαση, συγκρίθηκε μία ομάδα με χαμηλή πρόσληψη Ca με μία δεύτερη με

χαμηλή πρόσληψη Na⁺ και ζωικού λευκώματος, αλλά 1200 mg Ca/24ωρο. Οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας είχαν στατιστικά σημαντική μείωση στην αποβολής Ca και οξαλικού στα ούρα, αλλά και στον υπερκορεσμό CaOx. Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στην ομάδα χαμηλής πρόσληψης Ca. Μετά την 5ετία η δημιουργία λίθων ήταν στατιστικά χαμηλότερη στην ομάδα του συνδυασμού χαμηλής πρόσληψης Na⁺, ζωικού λευκώματος και φυσιολογική πρόσληψη Ca σε σύγκριση με την ομάδα μειωμένης πρόσληψης Ca⁽¹⁶⁾.

Βέβαια μπορεί να είναι δύσκολο να παραμείνει κανείς σε τέτοιους διαιτητικούς περιορισμούς για μεγάλο χρονικό διάστημα, όμως η θεραπεία στην ΙΔΥΠ πρέπει να περιλαμβάνει και τη σύσταση για αυξημένη πρόσληψη υγρών (>2 L/24ωρο).

Σε τυχαίοποιημένη μελέτη βρέθηκε ότι αυτή η θεραπευτική προσέγγιση είναι αποτελεσματική στην πρόληψη υποτροπής της λιθίασης, σε ασθενείς που παρουσίασαν μόνο ένα επεισόδιο λιθίασης. Σε επιδημιολογικές μελέτες με αντικείμενο την πρόσληψη υγρών διαπιστώθηκε ότι μόνο ο χυμός του μήλου και του γκρέϊπ-φρούτ συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λιθίασης⁽¹⁷⁾.

Η πρόσληψη Na⁺ θα πρέπει να περιορίζεται στα 2 gr/24ωρο ή χαμηλότερα και η πρόσληψη λευκώματος πάνω από 1 gr/kgΣΒ/24ωρο θα πρέπει να αποφεύγεται, όπως επίσης και η υπερβολική κατανάλωση υδατανθράκων. Για τα άτομα με υποτροπιάζουσα λιθίαση τα θειαζιδικά διουρητικά έχει αποδειχτεί ότι προσφέρουν σημαντική βοήθεια με τη μείωση της αποβολής Ca στα ούρα. Σε τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες έχει επιβεβαιωθεί η προστατευτική δράση των θειαζιδών στην επανεμφάνιση λίθων σε σύγκριση με placebo. Ο μηχανισμός δράσης της θειαζίδης βασίζεται εν μέρει σε μία αύξηση της επαναρρόφησης Ca στα εγγύς εσπειραμένα σωληνά-

ρια, προκαλούμενος από τη συστολή του ολικού όγκου. Μελέτες ισοζυγίου έχουν δείξει ότι τα αποτελέσματα της θεραπείας έχουν ως συνέπεια ένα θετικό ισοζύγιο Ca στους λιθιασικούς ασθενείς.

6.2. Υποκιτρουρία

Η χαμηλή αποβολή κιτρικών μπορεί να συμβεί σ' ένα μεγάλο ποσοστό των λιθιασικών ατόμων ως αποτέλεσμα:

α) οξέωσης,

β) χαμηλών επιπέδων K⁺ και

γ) ως ιδιοπαθής διαταραχή (συνήθως συνυπάρχει μ' άλλες μεταβολικές διαταραχές που αυξάνουν τον κίνδυνο λιθίασης).

Τα κιτρικά μπορούν να εμποδίσουν το σχηματισμό λίθων εξαιτίας της ικανότητάς τους να συνδέονται με το Ca, δημιουργώντας ένα διαλυτό σύμπλεγμα, το οποίο εμποδίζει τη δέσμευση Ca με τα οξαλικά ή τα φωσφορικά. Επιπρόσθετα τα κιτρικά μπορούν να δράσουν στην επιφάνεια ήδη δημιουργημένων κρυστάλλων CaOx ή CaP ως αναστολείς της εξέλιξης και περαιτέρω αύξησης του μεγέθους τους.

Τα κιτρικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της ιδιοπαθούς λιθίασης με λίθους Ca, ειδικά δε σ' αυτούς που έχουν χαμηλή συγκέντρωση κιτρικών στα ούρα. Συνήθως δίδονται με τη μορφή άλατος K⁺ (κιτρικό K⁺ ή με διπτανθρακικά) για να αποφεύγεται η ασβεστιουρική δράση του Na⁺. Η θεραπεία με κιτρικά έχει αποτελεσματική δράση όταν χρησιμοποιούνται άλατα K⁺ αλλά όχι όταν χρησιμοποιούνται με Na⁺. Όμως η θεραπεία με κιτρικά μπορεί να αυξήσει το pH των ούρων και έτσι να αυξηθεί ο κίνδυνος για δημιουργία λίθων CaP, εάν μάλιστα υπάρχει έντονη ασβεστιουρία. Γι' αυτό το λόγο είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η θεραπεία με κιτρικά εάν το pH > 6,5 ή ο υπερκορεσμός CaP παραμένει υψηλός.

6.3. Υπεροξαλουρία

Μικρού βαθμού υπεροξαλουρία είναι μάλλον συχνό εύρημα στους λιθιασικούς ασθενείς κι αυτό μάλλον οφείλεται σε αυξημένη απορρόφηση οξαλικών, υποβοηθούμενη από την μειωμένη πρόσληψη Ca. Οι διαιτητικές πρόδρομες ουσίες των οξαλικών μαζί με αυξημένα ποσά ασκορβικού οξέος ή πρωτεΐνης μπορεί επίσης να αυξήσουν την αποβολή οξαλικών. Όμως μέχρι τώρα επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέτιση της άμεσης λήψης οξαλικών με τη δημιουργία λίθων, αλλά και καμία τυχαίοποιημένη μελέτη δεν έχει γίνει με αντικείμενο την επίδραση της χαμηλής πρόσληψης οξαλικών στην επανεμφάνιση των λίθων.

Βέβαια ο περιορισμός κατανάλωσης γνωστών τροφών πλούσιων σε οξαλικά όπως λ.χ τα πράσινα λαχανικά, η σοκολάτα, μεγάλη κατανάλωση μπύρας, προϊόντα ολικής αλέσεως, είναι λογικός σε άτομα με αυξημένη αποβολή οξαλικών και οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους μειωμένης πρόσληψης Ca και μεγάλων δόσεων βιταμίνης C. Ο ρόλος βακτηρίων που μεταβολίζουν τα οξαλικά στα κόπρανα είναι ένα θέμα προς διερεύνηση, αφού η έλλειψή τους στην εντερική χλωρίδα ίσως επιτρέπει αυξημένη απορρόφηση οξαλικών και προφανώς αυξημένη αποβολή τους από τους νεφρούς.

6.4. Πρωτοπαθής υπεροξαλουρία

Υπάρχουν δύο τύποι, ο PH1 (primary hyperoxaluria 1) και ο PH2, που οφείλονται σε γενετικά μεταβιβαζόμενη αυτοσωματική διαταραχή με υπολειπόμενο χαρακτήρα⁽¹⁸⁾, που αφορούν στην έλλειψη ενός ειδικού ενζύμου του ήπατος την γλυοξαλική αμινοτρανφεράση της αλανίνης (alanine-

glyoxylate aminotransferase-AGT) που οδηγεί σε ανεπαρκή μεταβολισμό των γλυκοξαλικών στα περοξυσώματα των ηπατοκυττάρων. Τελικό αποτέλεσμα είναι μία αύξηση στη σύνθεση των οξαλικών (η συνήθης αποβολή οξαλικών είναι 100-300 mg/24ωρο), αλλά και τα γλυκοξαλικά μπορεί επίσης να είναι αυξημένα. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν λίθους των νεφρών, νεφρασβέστωση και νεφρική ανεπάρκεια, με συμπτώματα που μπορούν να παρουσιαστούν από την παιδική ηλικία. Οι υψηλές δόσεις πυριδοξίνης μειώνουν την παραγωγή οξαλικών και την αποβολή τους σε ορισμένους ασθενείς, ενώ σ' εκείνους με επιμένουσα υπεροξαλουρία η μοναδική αποτελεσματική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση ήπατος, που προσφέρει τα ένζυμα που λείπουν.

Η πιθανότητα για πρωτοπαθή υπεροξαλουρία θα πρέπει να τίθεται στη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με πρώιμη εμφάνιση λίθων CaOx ή σ' αυτούς με νεφρική ανεπάρκεια και ιστορικό λιθίασης, παρόλο που είναι πιθανό τα συμπτώματα να παρουσιαστούν στην ενήλικη ζωή.

Η PH2 με την οποία μπορεί να εμφανιστεί το 20% των περιπτώσεων ιδιοπαθούς υπεροξαλουρίας, προκύπτει από την έλλειψη του ενζύμου γλυοξυλική ρεδουκτάση (glyoxylate reductase) και υδροξυπυρουβική ρεδουκτάση (hydroxyglyuvate reductase), η οποία προκύπτει από την απουσία μιας απλής κυττοσολικής πρωτεΐνης με πολλαπλές ενζυμικές δραστηριότητες. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι παρόμοιες με την PH1, αλλά η πορεία είναι ηπιότερη με μικρότερα ποσοστά νεφρικής ανεπάρκειας. Η διάγνωση τίθεται στο μεταβολικό και γενετικό έλεγχο. Υπάρχει μία διεθνής καταχώριση των περιστατικών με πρωτοπαθή υπεροξαλουρία με σκοπό βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας.

6.5. Εντερική υπεροξαλουρία

Αυξημένη απορρόφηση των οξαλικών της τροφής παρουσιάζεται σ' όλες τις περιπτώσεις εκτομών του λεπτού εντέρου και παγκρεατο-χολικά νοσήματα που έχουν ως συνέπεια την δυσαπορρόφηση των λιπαρών, ειδικότερα σε περιπτώσεις παράκαμψης του ειλεού με αναστομώσεις στο παχύ έντερο και μετακίνησης του περιεχομένου του λεπτού εντέρου στο παχύ. Ο σχηματισμός λίθων σ' αυτούς τους ασθενείς είναι αυξημένος εξαιτίας της αυξημένης αποβολής οξαλικών, του χαμηλού όγκου ούρων και της μειωμένης αποβολής κιτρικών που παρατηρείται σε ασθενείς με διαρροϊκά σύνδρομα.

Η θεραπεία περιλαμβάνει δίαιτα περιορισμένη σε λιπαρές τροφές και οξαλικά, αυξημένη πρόσληψη Ca με τα γεύματα για δέσμευση των οξαλικών και περιορισμό της απορρόφησης, ενώ η αυξημένη πρόσληψη υγρών είναι πάντοτε στις προτεραιότητες.

Τα άλατα K⁺ μπορεί να βοηθήσουν όπως και άλλα φάρμακα δεσμευτικά των οξαλικών, όπως μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η χολεστυραμίνη.

6.6. Υπερουρικοζουρία

Αυξημένη αποβολή ουρικού οξέος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με λίθους CaOx συνήθως ως αποτέλεσμα της αυξημένης πρόσληψης πρωτεΐνης. Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα και ουρικοζουρητικά φάρμακα πιθανά να αποτελούν πρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες σε ορισμένους ασθενείς. Η υπερουρικοζουρία μειώνει τη διαλυτότητα του CaOx και προάγει τη δημιουργία λίθων. Οι ασθενείς με υπερουρικοζουρικούς ασβεστούχους λίθους διαφέρουν από τους ασθενείς με κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας

και λίθους ουρικού οξέος επειδή έχουν υψηλότερο pH ούρων καθώς και παραδόξως ένα υψηλότερο επίπεδο ουρικού οξέος ούρων. Η αλλοπουρινόλη έχει δείχτει σε τυχαιοποιημένες μελέτες ότι μειώνει την υποτροπή της λιθίασης σε παρόμοιους ασθενείς, ενώ ο περιορισμός του λευκώματος είναι επίσης αναγκαίος.

6.7. Λίθοι φωσφορικού ασβεστίου - Νεφρική σωληναριακή οξέωση

Οι περισσότεροι λίθοι ασβεστίου κατά κύριο λόγο αποτελούνται από CaOx με προσθήκη μικρής ποσότητας CaP. Λίθοι που περιέχουν πάνω από 50% CaP είναι ασυνήθιστοι και σχηματίζονται όταν ο κορεσμός του CaP είναι μονίμως αυξημένος. Ο κύριος και καθοριστικός παράγοντας του υπερκορεσμού του CaP είναι το αλκαλικό pH των ούρων >6,3 συνδυαζόμενο με υπερασβεστιουρία. Αυτό παρατηρείται σε ασθενείς με άπω νεφρική σωληναριακή οξέωση εξαιτίας γενετικού ή επίκτητου αιτίου, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς με CaP λιθίαση δεν έχουν μεταβολική οξέωση και το αίτιο του σταθερού αλκαλικού pH δεν είναι ξεκαθαρισμένο.

Οι λίθοι CaP σχετίζονται με σοβαρότερες βλάβες στο νεφρικό παρέγχυμα και δεν είναι τόσο εύκολη η απομάκρυνσή τους με την εξωσωματική λιθοτριψία. Για αδιευκρίνιστους λόγους η συχνότητα της εμφάνισης και δημιουργίας λίθων CaP αυξάνεται προοδευτικά τα τελευταία 30 χρόνια. Θεραπεία που μειώνει τον υπερκορεσμό των ούρων, όσον αφορά στον μπρουσίτη (CaP), όπως υγρά και θειαζίδες είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της δημιουργίας του. Η χρήση κιτρικού K⁺ θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για να αποτρέπεται η αύξηση του pH των ούρων. Δυστυχώς δεν υπάρχει ασφαλής τρόπος θεραπευτικής μείωσης του pH.

6.8. Λίθοι κυστίνης

Οι λίθοι κυστίνης εντοπίζονται σε ασθενείς με κληρονομικά ελλείμματα στη μεταφορά διβασικών αμινοξέων στους νεφρούς και το έντερο, με αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή λυσίνης, ορνιθίνης, κυστίνης και αργινίνης εξαιτίας αδυναμίας σωστής επαναρρόφησης στους νεφρούς. Η περιορισμένη διαλυτότητα της κυστίνης μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό λίθων.

Η κυστινουρία είναι μία διαταραχή αυτοχρωματοσωμική υπολειπόμενου χαρακτήρα με ελλείμματα δύο μορφών, τύπου I ή A και τύπου μη-I ή B. Οι ελλείψεις κωδικοποίησης των αναγκαίων πρωτεϊνών που πρόκειται για ετερο-διμερή μόρια, είναι υπεύθυνες για τη μη μεταφορά της κυστίνης διαμέσου της κορυφαίας πλευράς της μεμβράνης του επιθηλίου των ουροφόρων σωληναρίων. Οι δύο τύποι της νόσου δεν διακρίνονται κλινικά όσον αφορά στην χρονική έναρξη εμφάνισης των λίθων ή στη θεραπευτική πορεία.

Οι λίθοι κυστίνης μπορεί να γίνουν πολύ μεγάλοι ή να υποτροπιάσουν και είναι πολύ ανθεκτικοί στην προσπάθεια διάσπασής τους με εξωσωματική λιθοτριψία. Έτσι η προληπτική θεραπεία πρέπει να αρχίσει με την έναρξη της διάγνωσης. Στους ασθενείς με λίθους κυστίνης η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη συνήθως από την νεαρή ηλικία και η ιστοπαθολογική εικόνα δείχνει διάχυτη ίνωση του διάμεσου ιστού και διαταραχή της ανατομικής των αθροιστικών σωληναρίων.

Η κυστινουρία μπορεί να διαγνωστεί από το οικογενειακό ιστορικό, την ανάλυση του λίθου ή με την μέτρηση της αποβολής κυστίνης στα ούρα. Η φυσιολογική αποβολή κυστίνης είναι μεγαλύτερη των 30 mg/24ωρο, αλλά στους ασθενείς με λίθους κυστίνης συνήθως υπερβαίνει τα 400 mg/24ωρο

ή και περισσότερο. Οι ετεροζυγώτες μπορεί να αποβάλλουν έως και 200 mg/24ωρο, αλλά σπάνια εμφανίζουν λίθους. Η διάγνωση στα παιδιά παρουσιάζει δυσκολίες, αφού σε μικρή ηλικία η αποβολή της κυστίνης είναι πολύ μεγάλη.

Η διαλυτότητα της κυστίνης είναι μεγαλύτερη σε αλκαλικά ούρα, αλλά μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 175-360 mg/L σε pH ούρων >7. Ένας ρεαλιστικός θεραπευτικός στόχος θα ήταν να διατηρηθεί η αποβολή κάτω από τα 240 mg/L και το pH των ούρων >7, προκειμένου να επιτυγχάνεται η διαλυτότητα της.

Η αυξημένη πρόσληψη υγρών πρέπει να βασίζεται στη γνώση της ημερήσιας αποβολής κυστίνης, προκειμένου να επιτυγχάνονται συγκεντρώσεις κάτω από 240 mg/L, με κατανομή της λήψης των υγρών σ' όλο το 24ωρο. Εάν το pH των ούρων είναι κάτω από 7, η χορήγηση άλατος K⁺ σε δόσεις 10-20 mg, 3 φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει το pH. Ακόμη η αποβολή της κυστίνης μπορεί να μειωθεί με δίαιτα χαμηλού Na⁺ (<100 mmol/24ωρο ή <2,5 gr/24ωρο) και μειωμένου λευκώματος (0,8 gr/kgΣΒ/24ωρο).

Εάν παρατηρηθεί υποτροπή της λιθίασης παρά την εφαρμοζόμενη επαρκή πρόσληψη υγρών και την αλκαλοποίηση των ούρων πρέπει να προστίθεται επίσης κάποιο φάρμακο δεσμευτικό της κυστίνης.

Η μείωση της συγκέντρωσης της κυστίνης στα ούρα με την αύξηση του όγκου των ούρων ελαττώνει την πιθανότητα καθίζησής της κάτι που αποτελεί τη βάση για κλινική θεραπεία.

Μία λήψη >4 L υγρών ίσως είναι απολύτως απαραίτητη για να επιτευχθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι ασθενείς μπορεί να απεκκρίνουν μέχρι 1 gr κυστίνης καθημερινά και το όριο διαλυτότητας για την κυστίνη είναι 300 mg/L, εκτός εάν το pH των ούρων είναι πάνω από 7,5. Όμως η θεραπεία με αλκαλοποίηση για άνοδο του pH είναι μικρού οφέλους, επειδή η επί-

τευξη του μεγίστου pH είναι συνήθως 7,9 κάτι που είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί.

Η χρήση σουλφουδριλικών παραγόντων με σκοπό τη δημιουργία διαλυτών δισουλφιδίων αντί για κυστίνη αποτελούν το θεμέλιο λίθο για την θεραπεία. Κλασικά η D-πενικιλλαμίνη είναι το φάρμακο εκλογής αφού δημιουργεί μικτά δισουλφίδια με κυστίνη και μειώνει την αποβολή της κυστίνης.

Ένα νεώτερο σχετικά φάρμακο η τιοπρονίνη⁽¹⁹⁾ σε δόση 400-1200 mg/24ωρο, σε 3-4 δόσεις είναι επίσης ικανό να μειώσει την αποβολή της κυστίνης πιο αποτελεσματικά από την D-πενικιλλαμίνη (και γίνεται καλύτερα ανεκτό με όχι τόσο συχνές τις γνωστές παρενέργειες που παρουσιάζουν και τα δύο (αρθραλγίες, πυρετός, απώλεια γεύσης-οσμής, λευκοπενία, εξανθήματα, νεφρωσικό σύνδρομο).

Η καπποπρίλη έχει βρεθεί ότι μπορεί να μειώσει την αποβολή κυστίνης σε παιδιά και ενήλικες αλλά όχι σε όλες τις μελέτες.

6.9. Λίθοι στρουβίτη

Οι λίθοι στρουβίτη είναι ένα μείγμα εναμμώνιου φωσφορικού Mg και ανθρακικού απατίτη, συνήθως δε δημιουργούνται όταν υπάρχει λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος με μικροοργανισμούς που έχουν το ένζυμο ουρεάση, όπως ο πρωτέας (proteus), η προβιντέντσια (providencia) και μερικές φορές η κλεμπσιέλλα (klebsiella), η ψευδομονάδα (pseudomonas) και εντερόκοκκοι (enterococci). Η ουρεάση διασπά την ουρία υδρολύοντάς την σε αμμωνία και CO₂, αυξάνοντας έτσι το pH των ούρων δημιουργώντας ανθρακικό. Το ανθρακικό Ca καθιζάνει με τον στρουβίτη σχηματίζοντας ευμεγέθεις λίθους στα αθροιστικά σωληνάκια, όπου προσκολλώνται τα μικρόβια. Τα αντιβιοτικά δε μπορούν να εξαλείψουν την λοίμωξη παρουσία

των λίθων και έτσι όσο συνυπάρχουν λίθοι και μικρόβια υπάρχει ο φαύλος κύκλος της υποτροπής της λοίμωξης και της αύξησης του μεγέθους του λίθου. Σαφώς η θεραπεία θα πρέπει να στρέφεται στην απομάκρυνση όλων των λίθων και κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή.

Οι λίθοι στρουβίτη παρατηρούνται συνήθως σε ασθενείς με λοιμώξεις του ουροποιητικού, ειδικότερα δε όταν συνοδεύονται από τοποθετήσεις καθετήρων κύστεως ή άλλων οργάνων, σε περιπτώσεις νευρογενούς κύστεως, δημιουργίας ουρητηροστομιών ή παρουσία ξένων σωμάτων όπως λ.χ pig-tails.

Οι λίθοι στρουβίτη εξαιτίας της ταχύτατης αύξησης του μεγέθους τους δε μπορούν να αποβληθούν και παραμένουν, προκαλώντας ασαφή συμπτώματα άλγους στη νεφρικές χώρες ή επιμένουσες ουρολοιμώξεις με pH ούρων >7 και τους χαρακτηριστικούς κρυστάλλους στρουβίτη.

Η αφαίρεση των λίθων στρουβίτη απαιτεί συνήθως συνδυασμούς θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως ο συνδυασμός διαδερμικής νεφρολιθοτομίας και εξωσωματικής λιθοτριψίας από πεπειραμένη ουρολογική ομάδα, με παράλληλη χορήγηση της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. Σε περιπτώσεις όπου η ολοκληρωτική αφαίρεση των λίθων δεν είναι δυνατή, η χορήγηση ενός αναστολέα της ουρεάσης του ακετο-υδροξαμικού οξέος έχει χρησιμοποιηθεί προκειμένου να περιοριστεί η αύξηση του μεγέθους τους. Όμως η χρήση του είναι περιορισμένη εξαιτίας των πολλών παρενεργειών που παρουσιάζονται στο 60% περίπου των ασθενών, όπως κεφαλαλγία, θρομβοφλεβίτιδα, τρόμος, ναυτία, εμετός, εξανθήματα.

6.10. Λίθοι ουρικού οξέος

Οι περισσότεροι λίθοι ουρικού οξέος σε ενήλικες δεν συνδέονται με υπερουρικοζουρία αλλά μάλλον με την μειωμένη διαλυτότητα του ουρικού

σε συνθήκες χαμηλού pH. Η συχνότητα εμφάνισης λίθων ουρικού είναι αυξημένη σε ασθενείς με χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία, ουρική αρθρίτιδα και μεταβολικό σύνδρομο. Το κοινό στοιχείο είναι τα κατ' εξακολούθηση πολύ όξινα ούρα. Η διαλυτότητα του αδιάσπαστου ουρικού είναι μόνο 90 mg/L και σε pH κάτω από τη σταθερά διαστάσεως ($pK_a=5,35$), πάνω από τη μισή ποσότητα του ουρικού που βρίσκεται στα ούρα θα είναι σε αδιάλυτη μορφή, έτσι μία φυσιολογική ποσότητα αποβαλλόμενου ουρικού 500 mg δεν θα μπορέσει να κρατηθεί σε μορφή διαλύματος με όγκο ούρων μικρότερο των 3 L. Η διάρροια μειώνει το pH των ούρων εξαιτίας απώλειας αλκάλων στα κόπρανα.

Σε άλλες ομάδες ατόμων που δημιουργούν λίθους, η συνεχιζόμενη παρουσία χαμηλού pH έχει συνδεθεί με ανεπαρκή σύνθεση αμμωνίας, εξαιτίας αντίστασης στην ινσουλίνη. Η ινσουλίνη διεγείρει τη σύνθεση αμμωνίας στα φυσιολογικά άτομα. Ασθενείς με υποτροπές σχηματισμού λίθων που δεν είναι διαβητικοί έχει βρεθεί να παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και μία τάση να παράγουν όξινα ούρα, που σχετίζονται με το βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη⁽²⁰⁾. Οι ασθενείς που δημιουργούν λίθους, έχουν ένα έλλειμμα στην αποβολή αμμωνίας, ακόμη και μετά από φόρτισή τους με όξινο φορτίο. Έτσι ο σχηματισμός λίθων ουρικού οξέος θεωρείται ότι ίσως είναι μία εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Η πρόληψη από την υποτροπή επαναδημιουργίας λίθων απαιτεί οπωσδήποτε την αλκαλοποίηση των ούρων. Τα άλατα K⁺ δίδονται σε δοσολογία 10-20 mEq 2-3 φορές την ημέρα και φυσικά συστήνεται επίσης η πρόσληψη επαρκούς ποσότητας υγρών, σε μία προσπάθεια να διαλύεται το ουρικό οξύ. Το pH των ούρων θα πρέπει να ανέβει στο 6-6,5, το οποίο θα μειώσει θεαματικά τον υπερκορεσμό, όσον αφορά στο ουρικό, μειώνοντας θεαματικά την υποτροπή της λιθίασης. Το K⁺ του ορού θα πρέπει να παρακολουθείται ειδικότερα σε διαβητικά άτομα για τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

Εάν η αποβολή του ουρικού είναι αυξημένη συστήνεται περιορισμός της πρόσληψης λευκωμάτων.

Σε σπάνιες περιπτώσεις ασθενών με παρουσία λίθων ουρικού οξέος, υπερουριχαιμία και υπερουρικοζουρία θα πρέπει να εξετάζεται και η περίπτωση της παρουσίας κληρονομικής γονιδιακής διαταραχής υπερπαραγωγής ουρικού.

Οι λίθοι του ουρικού οξέος είναι ακτινοδιαπερατοί στην απλή ακτινογραφία, εάν δεν έχουν στοιχεία ασβεστίου, αλλά μπορούν να καταγραφούν στην αξονική τομογραφία.

7. Βιβλιογραφία

1. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR. Urologic diseases in America Project. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int* 2005; 68: 1808-1814.
2. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293(4): 455-462.
3. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115(10): 2598-2608.
4. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004; 64: 245-275.
5. Gillen DL, Coe FL, Worcester EM. Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2): 263-269.
6. Shiekh FA, Khullar M, Singh SK. Lithogenesis: induction of renal calcifications by nanobacteria. *Urol Res* 2006; 34(1): 53-57.
7. Curham GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty four hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and

men. *Kidney Int* 2001; 59(6): 2290-2298.

8. Coe FL, Parks JH, Evan AP; Worcester E. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. In: Alpern RG, Herbert SC, editors. *Seldin and Giebisch's, The Kidney, 4th Edition*. Academic Press 2007 p.p. 1945-1977.

9. Marangella M, Bagnis C, Bruno M, Vitale C, Petraulo M, Ramello A. Crystallization inhibitors in the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis. *Urol Int* 2004; 72: 6-10.

10. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membrane of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 607-616.

11. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, et al. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec (Hoboken)* 2007; 290: 1325-1323.

12. Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003; 64(6): 2150-2154.

13. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD004137.

14. Worcester EM, Parks JH, Evan AP, Coe FL. Renal function in patients with nephrolithiasis. *J Urol* 2006; 176(2): 600-603.

15. Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1979; 300: 337-340.

16. Borgi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77-84.

17. Curham GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J*

Epidemiol 1996; 143: 240-247.

18. Asplin JR. Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am 2002; 31(4): 927-949.

19. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh, Adams BV. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. J Urol 1986; 136(5): 1003-1008.

20. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int 2004; 65(2): 386-392.

Ερωτήσεις

1. Η συχνότητα εμφάνισης λίθων στα δύο φύλα είναι:

- α) Μεγαλύτερη στους άνδρες;
- β) Παρόμοια και στα δύο φύλα;
- γ) Μεγαλύτερη στις γυναίκες;

2. Ποια είναι κατά τη γνώμη σας η απεικονιστική εξέταση εκλογής για την πιστοποίηση ύπαρξης λίθου;

- α) Η ενδοφλέβια πυελογραφία;
- β) Η ακτινογραφία ΝΟΚ;
- γ) Το υπερηχογράφημα νεφρών;
- δ) Το α και το γ;
- ε) Η σπειροειδής αξονική τομογραφία νεφρών χωρίς σκιαγραφικό;

3. Για τη δημιουργία των περισσότερων λίθων ουρικού οξέος η κυρία αιτία είναι:

- α) Ο συνολικός όγκος των αποβαλλομένων ούρων;

- β) Η υπερουρικοζουρία;
- γ) Το έντονα αλκαλικό pH των ούρων;
- δ) Το έντονα όξινο pH των ούρων;
- ε) Το β και το γ;

4. Στους ασθενείς με λιθίαση και ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία θα πρέπει να συστήνεται:

- α) Δίαιτα με χαμηλό Ca και λήψη >2 L υγρών;
- β) Δίαιτα με υψηλό Ca και λήψη >2 L υγρών;
- γ) Δίαιτα με αυξημένο Na⁺;
- δ) Δίαιτα με υψηλό Ca, χαμηλό Na⁺ και ζωικό λεύκωμα και λήψη >2 L υγρών;
- ε) Το α και το δ;

5. Τα κιτρικά μπορεί να δοθούν στη θεραπεία της ιδιοπαθούς λιθίαςης με λίθους Ca:

- α) Ως άλατα K⁺;
- β) Ως άλατα με διττανθρακικά;
- γ) Το β και το α;
- δ) Με pH > 6,5;
- ε) Το δ και το α;

Απαντήσεις

- 1. α
- 2. ε
- 3. δ
- 4. ε
- 5. γ

Πλειοτροπικές δράσεις της βιταμίνης D₃ (νεφροί, καρδιά)

Κωνσταντίνος Μαυροματίδης
Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Κύρια σημεία

- Στην παραγωγή της βιταμίνης D₃ παίζει ρόλο το γεωγραφικό πλάτος στο οποίο ζει κάποιος, η εποχή, το χρώμα του δέρματος, η ηλιοφάνεια της περιοχής, ο βαθμός έκθεσης στο ήλιο, η επιφάνεια του σώματος που εκτίθεται στον ήλιο, τα ρούχα που φοράει, η μόλυνση του περιβάλλοντος, η χρήση αντηλιακών αλοιφών ή διαλυμάτων, η παχυσαρκία κ.ά

- Υπάρχουν πάνω από 30 τύποι κυττάρων που εκφράζουν υποδοχείς της βιταμίνης D₃ (VDR) και πάνω από 10 όργανα που φέρουν 1α-υδροξυλάση

- Φυσιολογικά η έκθεση για 5-15 λεπτά την ημέρα (από τις 10:00 έως τις 15:00), με ακάλυπτο το 18% της επιφάνειας του σώματος, κατά τη διάρκεια της άνοιξης ή του καλοκαιριού (από Απρίλιο έως Σεπτέμβριο), χωρίς τη χρήση προστατευτικών διαλυμάτων ή αλοιφών για τον ήλιο, παρέχει στον οργανισμό την απαραίτητη ποσότητα βιταμίνης D₃ της ημέρας, δηλαδή 1000 IU χοληκαλσιφερόλης

- Είναι αξιοσημείωτο ότι προστατευτικά για τον ήλιο με δείκτη προστασίας 15 μειώνουν τη σύνθεση της βιταμίνης D₃ κατά πάνω από 99%

- Περίπου 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι στον κόσμο (οι περισσότεροι ηλικιωμένοι), έχουν ένδεια βιταμίνης D₃

- Η παθογένεια της μικρολευκωματινουρίας στο διαβήτη τύπου 1 πιθανά είναι καθαρά μικροαγγειοπαθητική και για το λόγο αυτό σχετίζεται απόλυτα με την εμφάνιση της αμφιβληστροειδοπάθειας, καταστάσεις που και οι δύο δεν επηρεάζονται από την βιταμίνη D₃

- Παθογενετικά το σύστημα PAA είναι ο κύριος μεσολαβητής της προόδου της

νεφρικής βλάβης στη διαβητική νεφροπάθεια

- Η έλλειψη βιταμίνης D₃ ρυθμίζει αρνητικά το ενδοκρινικό σύστημα της PAA (καταστέλλει τη σύνθεσή του), ενώ στους ποντικούς που δεν έχουν VDRs εμφανίζεται υπερρενιναίμια, υψηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και υπερτροφία της καρδιάς

- Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΧΝΝ έχει μειωμένα επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃

- Μελέτες έδειξαν επίσης ότι η βιταμίνη D₃ ήταν νεφροπροστατευτική, επειδή καταστέλλει το σύστημα PAA και ασκεί κατασταλτική επίδραση στην ινωτική δράση του ηπατικού αυξητικού παράγοντα. Ειδικά η παρικαλσιτόλη μειώνει τη λευκωματουρία σε ασθενείς με ΧΝΝ προτελικού σταδίου και με δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό, άσχετα αν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα α-MEA ή αναστολείς των AT-1 υποδοχέων της AG-II

- Η βιταμίνη D₃ μπορεί και προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα διαμέσου καταστολής της φλεγμονώδους διαδικασίας

- Αφού έχειδειχτεί ότι η καλσιτριόλη μειώνει τη δραστηριότητα του συστήματος PAA και σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό, είναι λογικό να υποτεθεί ότι αυτή πράγματι σε τέτοιους ασθενείς μειώνει τη μάζα της αριστεράς, τόσο διαμέσου μείωσης των επιπέδων της PTH, όσο και της δραστηριότητας της AG-II

- Η συμμετοχή της βιταμίνης D₃ στη ρύθμιση της ΑΠ, που γίνεται κυρίως διάμεσου καταστολής του συστήματος PAA είναι πολύ σημαντική

- Γεωγραφικές διαφορές στα επίπεδα της ΑΠ υποδηλώνουν ότι η μειωμένη παραγωγή βιταμίνης D₃ στο δέρμα (φωτοσυνθετικά), προκαλείται από τη μείωση της περιώδους ακτινοβολίας του περιβάλλοντος

- Μελέτες έδειξαν υψηλότερη συχνότητα υπέρτασης, όσο αυξάνει η απόσταση του τόπου κατοικίας των ανθρώπων από τον Ισημερινό (γεωγραφικό πλάτος), φαινόμενο που αποδίδεται στην υψηλότερη συχνότητα ένδειας βιταμίνης D₃ στις περιοχές με μικρότερη έκθεση στον ήλιο

- Έχουν παρατηρηθεί και εποχικές μεταβολές της ΑΠ σε εύκρατα κλίματα

- Η 1,25(OH)₂D₃ σχετίζεται αντίστροφα με την ΑΠ σε νορμοτασικά και υπερτασικά άτομα

- Η σχέση βιταμίνης D₃ και αρτηριακής υπέρτασης αποδίδεται στην επίδραση της βιταμίνης D₃ στο σύστημα PAA και στις λείες μυϊκές ίνες
- Η έλλειψη βιταμίνης D₃ σε μικρές μελέτες έδειξε ότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου
- Η ένδεια σε βιταμίνη D₃ είναι συχνή μεταξύ των ατόμων που πάσχουν από χρόνια καρδιακή νόσο (ΧΚΝ), ενώ η βιταμίνη D₃ παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία και παθογένεια της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας
- Η χορήγηση βιταμίνης D₃ βοηθά να διατηρηθεί σε χαμηλά επίπεδα ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και να μειωθεί ο κίνδυνος για καρκίνο
- Ο διαβήτης τύπου 1 είναι αυτοάνοσο νόσημα, στο οποίο φαίνεται να παίζει ρόλο η βιταμίνη 1,25(OH)₂D₃
- Στο γενικό πληθυσμό η παρουσία ένδειας βιταμίνης D₃ σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών νόσων

1. Περί βιταμίνης D₃

Μεταβολισμός βιταμίνης D₃: Η βιταμίνη D (υπό μορφή προβιταμίνης) λαμβάνεται με την τροφή (10%), όπως λ.χ. με τη βρώση λιπαρών ψαριών (σολομός, ρέγκα, κολιός, βακαλάος), φυτών (μανιτάρια κ.ά), γάλακτος, μαργαρινών κ.ά ή συντίθεται στο δέρμα (90%) και κατόπιν αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό, απ' όπου απελευθερώνεται όταν είναι μειωμένη η καθημερινή παραγωγή της, όπως λ.χ. κατά το χειμώνα⁽¹⁾. Στο δέρμα λοιπόν η βιταμίνη D με τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας μετατρέπεται σε ενεργό βιταμίνη D₃. Αυτή στη συνέχεια μεταφέρεται στο αίμα συνδεμένη με την πρωτεΐνη μεταφοράς της (DBP) (κατά 85-88%) και την λευκωματίνη (κατά 12-25%), οι οποίες παράγονται στο ήπαρ^(2,3). Η βιταμίνη D₃ στο ήπαρ με τη δράση της 25-υδροξυλάσης ή CYP27A1 και της CYP2R1 (που είναι κυτοχρώματα), μετατρέπεται σε 25(OH)D₃. Αυτή στη συνέχεια στα εγγύς

εσπειραμμένα σωληνάρια με τη δράση της 1α-υδροξυλάσης ή CYP27B1 (κι αυτό είναι κυτόχρωμα), μετατρέπεται σε 1,25(OH)₂D₃.

Ο fibroblast growth factor 23 (FGF23), αποτελεί μία κυκλοφορούσα ορμόνη, που παράγεται κυρίως από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα και δρώντας στους νεφρούς απαντά στις αυξήσεις του ασβεστίου ή του φωσφόρου [αναστέλλει τη δράση της 1α-υδροξυλάσης και άρα την παραγωγή της 1,25(OH)₂D₃], ασκώντας υποφωσφαταιμική επίδραση ακόμα και σε χρόνια νεφρική νόσο (XNN) σταδίων 1-3 (φωσφατουρική δράση)^(4,5). Αντίστοιχα η 1,25(OH)₂D₃ διεγείρει την παραγωγή του FGF23, με άγνωστο μηχανισμό, αφού όμως ο τελευταίος αναστέλλει την παραγωγή 1,25(OH)₂D₃ από τους νεφρούς, αυτή η αλληλορρύθμιση διατηρεί μία ισορροπία στα επίπεδα των σημαντικών αυτών ορμονών⁽⁶⁾. Χαρακτηριστικά ο FGF23 αυξάνει από νωρίς στην πορεία της XNN, πολύ νωρίτερα από την εμφάνιση της υπερφωσφαταιμίας⁽⁷⁾, ενώ η σεβελαμέρη μειώνει, τόσο την φωσφαταιμία, όσο και τα επίπεδα του FGF23⁽⁸⁾.

Η παρουσία της πρωτεΐνης Klotho είναι ιδιαίτερης σημασίας για την άσκηση της δράσης του FGF23 και εκφράζεται κυρίως στους νεφρούς. Ειδικότερα είναι ένας επιτρεπτικός συμπαράγοντας για τον υποδοχέα του FGF23 και επί απουσίας της, ακόμη και τα ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα του FGF23 δεν ασκούν καμία επίδραση στον οστικό μεταβολισμό. Οι ασθενείς με XNN έχουν αυξημένα επίπεδα FGF23 και μειωμένη έκφραση Klotho στους νεφρούς και στους παραθυρεοειδείς⁽⁹⁾.

Ο καταβολισμός της 25(OH)D₃ και της 1,25(OH)₂D₃ γίνεται βασικά από δύο κυτοχρώματα του P-450. Το CYP24 γνωστό και ως 25(OH)D-24-υδροξυλάση, που διασπά τόσο την 25(OH)D₃, όσο και την 1,25(OH)₂D₃ στους νεφρούς και σε μικρότερο βαθμό σε άλλους ιστούς, ενώ το CYP3A4 καταβολίζει τις παραπάνω βιταμίνες στο ήπαρ και στο λεπτό έντερο^(10,11).

Υπάρχουν πάνω από 30 τύποι κυττάρων που εκφράζουν υποδοχείς της βιταμίνης D₃ (VDR) και πάνω από 10 όργανα που φέρουν 1α-υδροξυλάση⁽¹²⁾. Παρά το ότι η 1,25(OH)₂D₃ είναι η βιολογικά δραστική μορφή της βιταμίνης D₃, ωστόσο η 25(OH)D₃ είναι καλύτερος ο δείκτης των επιπέδων της βιταμίνης D₃ σε άτομα χωρίς νεφρική νόσο, διότι είναι το υπόστρωμα για τη νεφρική και μη νεφρική παραγωγή της 1,25(OH)₂D₃, έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής (δύο εβδομάδες) από την τελευταία και κυκλοφορεί σε πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις. Φυσιολογικά στο αίμα τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D₃ είναι 1000 φορές κατώτερα απ' αυτά της 25(OH)D₃. Έτσι τα επίπεδα της 25(OH)D₃ αντανακλούν την ολική παραγωγή της βιταμίνης D₃, δηλαδή τόσο της ενδογενούς, όσο και της εξωγενώς προερχόμενης⁽¹³⁾.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση της βιταμίνης D₃ στο δέρμα: Με την κυριολεξία της λέξης βιταμίνη, η D δεν αποτελεί βιταμίνη (είναι προβιταμίνη)⁽¹⁴⁾, αφού ως τέτοια ορίζεται η ουσία που λαμβάνεται εξωγενώς με την τροφή και εισερχόμενη στον οργανισμό δρα στο στόχο της (η D λαμβάνεται ως προβιταμίνη ή υπάρχει ως τέτοια στο δέρμα και κατόπιν μετατρέπεται σε ενεργό μορφή).

Οι υπεριώδεις ακτίνες λοιπόν διέρχονται διαμέσου της ατμόσφαιρας, του όζοντος και της στρατόσφαιρας και φθάνουν στη γη όπου απορροφώνται όλα τα μήκη κύματός τους κάτω από 280 nm. Αυτές καθώς διέρχονται τα επίπεδα αυτά απορροφώνται, τόσο από φυσιολογικά συστατικά (οξυγόνο, άζωτο), όσο και από μη φυσιολογικά όπως αεροζόλ, υδρατμοί, μόρια που μολύνουν το περιβάλλον κ.ά.⁽¹⁵⁾. Έτσι βρέθηκε ότι σ' ένα τυπικό αστικό περιβάλλον σωματίδια που δημιουργούνται κατά την καύση ορυκτών καυσίμων και βιομάζας μειώνουν την ακτινοβολία της επιφάνειας της γης κατά 5%⁽¹⁶⁾. Επίσης, όταν ο ήλιος είναι χαμηλά στον ορίζοντα, το ατμοσφαι-

ρικό όζον, τα σύννεφα και τα σωματίδια της ατμόσφαιρας εκτρέπουν (απομακρύνουν) τις υπεριώδεις ακτίνες μακριά από την επιφάνεια της γης⁽¹⁷⁾.

Μελέτες σε παιδιά Πακιστανών και Ινδών που ζούσαν στις ΗΠΑ έδειξαν ότι η ικανότητα του δέρματος να παράγει βιταμίνη D₃ ήταν ίδια μ' αυτή των λευκών, όμως οι Μαύροι ήταν απαραίτητο να εκτίθενται σε υπεριώδη ακτινοβολία για περισσότερο χρόνο, εξαιτίας της μεγάλης περιεκτικότητας του δέρματός τους σε μελανίνη⁽¹⁸⁾, η οποία απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία και μειώνει με τον τρόπο αυτό την αποτελεσματικότητα του ηλιακού φωτός στην παραγωγή της D₃. Υπάρχει δηλαδή μειωμένη παραγωγή (με φωτοσύνθεση) της βιταμίνης D₃ από τα σκούρα δέρματα.

Μεταξύ των πολυάριθμων παραγόντων που επηρεάζουν την παραγωγή της βιταμίνης D₃ είναι και εποχικές μεταβολές⁽¹⁹⁾. Η ελάχιστη υπεριώδης ακτινοβολία που υπάρχει το χειμώνα και η περισσότερη το καλοκαίρι^(19,20) πρέπει να ευθύνονται για τη μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D₃ κατά το χειμώνα στα εύκρατα κλίματα^(19,21,22).

Παίζει επίσης ρόλο η ημέρα, η ώρα της ημέρας, αλλά και το γεωγραφικό πλάτος, ως προς την ποσότητα υπεριώδους ακτινοβολίας που φθάνει στη γη. Λ.χ. περίπου από το γεωγραφικό πλάτος των 35° και κάτω (Βόρεια), η υπεριώδης ακτινοβολία είναι επαρκής για τη σύνθεση της βιταμίνης D₃ καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου, ενώ σε υψηλότερο γεωγραφικό πλάτος, η βιταμίνη D₃ δεν παράγεται κατά τη διάρκεια του χειμώνα^(23,24).

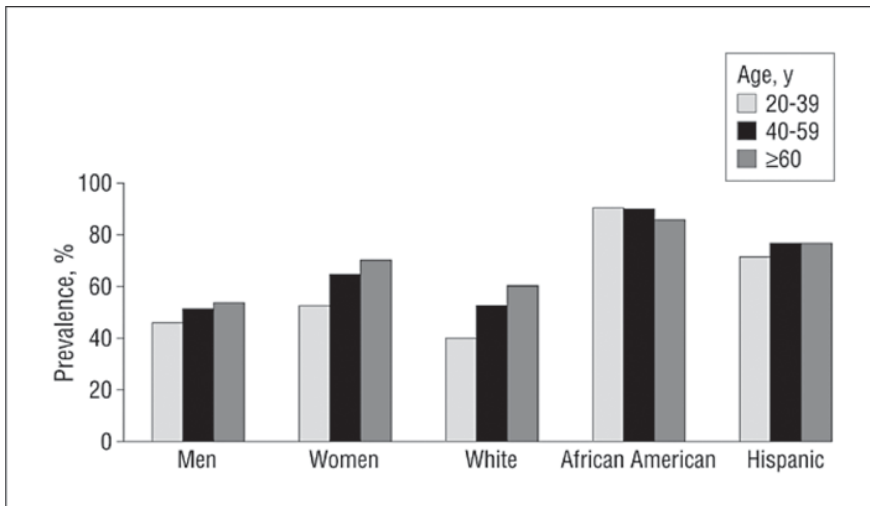
Στην επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας στο δέρμα παίζει ρόλο και το είδος των ενδυμάτων που φοράει κανείς. Λ.χ. τα μη συνθετικά, όπως αυτά που κατασκευάζονται από λινό ή βαμβάκι εμποδίζουν λιγότερο την επαφή της ακτινοβολίας αυτής με το δέρμα, σε σχέση με τα μάλλινα, μεταξωτά ή νάιλον πολυεστερικά⁽²⁵⁾. Μάλιστα αποχρωματισμένα ρούχα από βαμβάκι επιτρέπουν τη δίοδο του 24% της υπεριώδους ακτινοβολίας, ενώ

τα ίδια μη αποχρωματισμένα ρούχα επιτρέπουν τη δίοδο του 14,4%⁽²⁶⁾.

Και η ποσότητα του λιπώδους ιστού του δέρματος σχετίζεται αντίστροφα με την κατάσταση των επιπέδων της βιταμίνης D₃. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης 25(OH) D₃ στον ορό, σε σύγκριση με τα φυσιολογικού βάρους^(27,28), πιθανά εξαιτίας του μεγάλου όγκου κατανομής της⁽²⁹⁾ και εξαιτίας του ότι το λίπος απομονώνει τη βιταμίνη D₃ από την κυκλοφορία⁽¹⁴⁾. Πρόσφατα μάλιστα διαπιστώθηκε σε παχύσαρκες μετα-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D₃ στον ορό, ότι η απώλεια 15% του σωματικού βάρους (με δίαιτα ή άσκηση), σε διάστημα 12 μηνών σχετίζεται με σημαντική αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D₃ στον ορό⁽³⁰⁾.

Φυσιολογικά η έκθεση για 5-15 λεπτά την ημέρα (από τις 10:00 έως τις 15:00), με ακάλυπτο το 18% της επιφάνειας του σώματος, κατά τη διάρκεια της άνοιξης ή του καλοκαιριού (από Απρίλιο έως Σεπτέμβριο), χωρίς τη χρήση προστατευτικών διαλυμάτων ή αλοιφών για τον ήλιο, παρέχει στον οργανισμό την απαραίτητη ποσότητα βιταμίνης D₃ της ημέρας, δηλαδή 1000 IU χοληκαλσιφερόλης^(11,19,31). Αντίστοιχα έκθεση των χεριών και ποδιών στον ήλιο για 5-10 λεπτά παρέχει 3000 IU βιταμίνης D₃, σε άτομο με ελαφρά απόχρωση του δέρματος (Λευκός)⁽²⁹⁾. Άλλοι θεωρούν ότι έκθεση στον ήλιο για 10 λεπτά, 3 φορές την εβδομάδα, με ακάλυπτα τα χέρια και το κεφάλι είναι αρκετά για να εμποδίσουν την εμφάνιση υποβιταμίνωσης D₃^(32,33). Ωστόσο πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι περισσότεροι άνθρωποι εκθέτουν στον ήλιο χωρίς προστατευτικά μέσα, λιγότερο από το 5% της επιφάνειας του δέρματός τους και μάλιστα σπάνια, γεγονός που τους οδηγεί σε ένδεια βιταμίνης D₃⁽³⁴⁾. Είναι αξιοσημείωτο ότι προστατευτικά για τον ήλιο με δείκτη προστασίας 15 μειώνουν τη σύνθεση της βιταμίνης D₃ κατά πάνω από 99%⁽²³⁾.

Μετά τα παραπάνω αξίζει να αναφερθεί ότι κατά μέσο όρο στις ΗΠΑ και Ευρώπη η έλλειψη βιταμίνης D₃ διαπιστώνεται στο 40-100% των ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία⁽²⁹⁾. Περίπου 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι στον κόσμο (οι περισσότεροι ηλικιωμένοι), έχουν ένδεια βιταμίνης D₃⁽²⁹⁾. Ειδικότερα η μελέτη SEEK από τον Καναδά, με 1800 άτομα που είχαν ΧΝΝ με ποικίλη νεφρική λειτουργία, έδειξε ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D₃ (μεταξύ 20-30 ng/ml) στο 40% και ένδεια (<20 ng/ml) στο 20% (το τελευταίο ήταν σε σοβαρότερο επίπεδο, όσο βαρύτερη ήταν η νεφρική ανεπάρκεια)⁽³⁵⁾. Τέλος στη μελέτη NECOSAD από τη Γερμανία, με 769 ασθενείς, βρέθηκε ότι το 25% είχε επίπεδα καλσιτριόλης <10 ng/ml, το 62% μεταξύ 10 και 30 ng/ml και μόνο το 13% πάνω από 30 ng/ml⁽³⁶⁾. Στις ΗΠΑ αντίστοιχα σε 15088 άτομα, από πληροφορίες της NHANES III, διαπιστώθηκαν διαφορετικά επίπεδα 25(OH)D₃ βιταμίνης ανάλογα με το φύλο, τη φυλή και την ηλικία (Διάγραμμα 1)⁽³⁷⁾.



Διάγραμμα 1: Συχνότητα ανεπαρκών επιπέδων 25(OH)D₃ (<30 ng/ml) ανάλογα με το φύλο, και τη φυλή/εθνικότητα ομάδων ατόμων

Ειδικότερα όσον αφορά σε ασθενείς με ΧΝΝ, οι Methorla και συν. διαπίστωσαν ότι η ένδεια βιταμίνης D₃ διαπιστώνονταν συχνότερα⁽³⁸⁾. Μάλιστα, τα επίπεδα της καλσιτριόλης προοδευτικά μειώνονται (αρχής γενομένης από GFR<60 ml/min). Αυτή η πτώση σχετίζεται με την προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας και πιο ειδικά με την αύξηση των επιπέδων του FGF23, ο οποίος καταστέλλει την 1α-υδοξυλίωση και συνεπώς την παραγωγή 1,25(OH)₂D₃⁽³⁹⁾.

2. Νεφροί και βιταμίνη D₃

Διαπιστώθηκε σε πολλούς ιστούς η ύπαρξη των VDRs, οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια των φωσφοπρωτεϊνών (το γονίδιό τους βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12)⁽⁴⁰⁾ και ότι η παρουσία τους εμποδίζει στους νεφρούς, τόσο τη σπειραματική, όσο και τη διάμεση ίνωση. Ιδιαίτερα οι VDRs είναι χρήσιμοι εξαιτίας των παρακάτω δράσεων που οφείλονται στη διέγερσή τους: 1) μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας, 2) μείωση της υπερπλασίας των μεσαγγειακών κυττάρων, 3) καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (PAA) και πιο ειδικά της παραγωγής ρενίνης, 4) μείωση της σπειραματικής υπερδιήθησης και υπερτροφίας, 5) μείωση της σπειραματικής τριχοειδικής πίεσης και του ανά νεφρώνα ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), 6) μείωση της λευκωματουρίας, 7) αναστολή της δραστηριότητας της κάθε κυτοκίνης, 8) μείωση της δραστηριότητας του TGF, 9) μείωση της E-καντχερίνης, 10) μείωση της έκφρασης της α-λείων μυικών ινών της ακτίνης (εμποδίζει την επιθηλιακή και μυοϊνοβλαστική διαφοροποίηση), 11) μείωση της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεϊνάσης της θεμέλιας ουσίας και 12) αναστολή της έκφρασης του PAI-1.

2.1. Σπειραματονεφρίτιδα (Σ/N)

Ορισμένες Σ/N είναι υπερπλαστικές, όπως η μεμβρανοϋπερπλαστική, η IgA και η διαβητική νεφροπάθεια. Παράγοντες που αναστέλλουν τη μεσαγγειακή υπερπλασία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά, για να αποφευχθεί η μετέπειτα σπειραματοσκλήρυνση αυτής της υπερπλαστικής βλάβης. Αυτό υποδηλώνει ότι η υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων μάλλον παίζει ρόλο στην εμφάνιση σπειραματικής βλάβης⁽⁴¹⁾.

Κλινικά η 1,25(OH)₂D₃ βρέθηκε να μειώνει τη λευκωματουρία και να καταστέλλει τη νεφρίτιδα Heymann (από αυτοαντισώματα)⁽⁴²⁾. Οι Szeto και συν. σε 10 ασθενείς με IgA νεφροπάθεια, που διαγνώστηκε με βιοψία, μελέτησαν την αντιλευκωματουρική επίδραση της καλσιτριόλης, γνωρίζοντας ότι όλοι είχαν πάνω από 1 gr λευκώματος στα ούρα 24ώρου. Διαπίστωσαν ότι λαμβάνοντας 0,5 μg καλσιτριόλης, δύο φορές την εβδομάδα, για 12 εβδομάδες, η λευκωματουρία μειώθηκε σημαντικά στις 6 (p=0,001) και 12 εβδομάδες (p=0,004). Ωστόσο οι ερευνητές κατέληξαν ότι χρειάζονται και άλλες μελέτες για να βεβαιωθεί η επίδραση της καλσιτριόλης στην επίμονη λευκωματουρία⁽⁴³⁾.

Το μοντέλο της Σ/N με anti-thy-1 χαρακτηρίζεται από μεσαγγειακή υπερπλασία και στη συνέχεια από διαστολή της μεσαγγειακής μάζας, εξαιτίας συσσώρευσης εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Το εύρημα ότι η 22-οξακαλσιτριόλη (OCT) αναστέλλει τη μεσαγγειακή υπερπλασία και τη διαστολή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και εμποδίζει την εμφάνιση λευκωματουρίας, ενώ δεν προκαλεί υπερασβεστιαμία, διάμεσου του TGF-1β, φαίνεται ότι θα μπορούσε να χρησιμεύσει θεραπευτικά⁽⁴¹⁾.

2.2. Μονόμεφροι

Η 1,25(OH)₂D₃ διαπιστώθηκε ότι εμποδίζει την προοδευτική σπειραματική βλάβη, την σπειραματοσκλήρυνση και την εμφάνιση λευκωματουρίας σε μοντέλα ποντικών που υπέστησαν υφολική νεφρεκτομή⁽⁴⁴⁾, όμως προκαλεί εύκολα υπερασβεστιαϊμία και υπερφωσφαταιμία και γι' αυτό θεωρήθηκε τελικά ότι εκτός από το όφελος που παρέχει, ενέχει και τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης από τις παρενέργειες αυτές.

2.3. Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Ο ΣΕΛ είναι τρεις φορές συχνότερος στους Αφρο-αμερικανούς σε σύγκριση με τους Καυκάσιους και αυτό αποδίδεται στα χαμηλότερα επίπεδα της 1,25(OH)₂D₃ στους πρώτους⁽⁴⁵⁾. Ακόμη έχει διαπιστωθεί ότι σε ασθενείς με ΣΕΛ η σοβαρή μείωση των επιπέδων της 1,25(OH)₂D₃ σχετίζονταν με την παρουσία νεφρικής νόσου και φωτοευαισθησίας και η μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D₃ αποτελούσε πιθανό παράγοντα κινδύνου για ΣΕΛ⁽⁴⁶⁾. Τέλος, σε μοντέλο ΣΕΛ ποντικών ένα ανάλογο της 1,25(OH)₂D₃ βελτίωσε σημαντικά τη λευκωματουρία και το προσδόκιμο επιβίωσης⁽⁴⁷⁾.

2.4. Διαβητική νεφροπάθεια

Πειραματικά δεδομένα: Οι Zhang και συν. μελέτησαν σε επίμυες (mice) την επίδραση της βιταμίνης D₃ σε πειραματική μορφή σακχαρώδη διαβήτη που προκάλεσαν με στρεπτοζοσίνη (streptozosin)⁽⁴⁸⁾. Έλεγχαν το ρόλο των VDRs στην εμφάνιση νεφρικής βλάβης από υπεργλυκαιμία και διαπίστωσαν ότι πράγματι η έλλειψη των υποδοχέων αυτών σχετίζονταν

με λευκωματουρία και σπειραματοσκλήρυνση, εξ αιτίας πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και εξάλειψης των ποδοκυττάρων⁽⁴⁸⁾. Ακόμη, διαπίστωσαν περισσότερη έκφραση της φιμπρονεκτίνης και λιγότερη της νεφρίνης στα πειραματόζωα που είχαν VDRs, σε σύγκριση με τους διαβητικούς ποντικούς⁽⁴⁸⁾. Τα επίπεδα της νεφρίνης στους νεφρούς των ποντικών χωρίς VDRs ήταν σημαντικά κατώτερα σε σχέση μ' αυτά των ποντικών με VDRs. Σημειώνεται ότι η νεφρίνη είναι το μόριο κλειδί των σχισμών του σπειραματικού φραγμού, που παίζει κριτικό ρόλο στη ρύθμιση της διήθησης των λευκωμάτων⁽⁴⁹⁾.

Οι Huang και συν. μελέτησαν σε ποντικούς Wistar τον διαβήτη τύπου 1 και 2, όσον αφορά στη σχέση βιταμίνης D₃ και της νεφρικής βλάβης. Διαπίστωσαν ότι αυτό που προηγείται της όλης διαδικασίας είναι μία σωληναριακή βλάβη, εξ αιτίας της οποίας υπάρχει ανεπάρκεια της 1α-υδροξυλάσης, δηλαδή του ενζύμου που μετατρέπει την 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃. Παράλληλα έδειξαν ότι θεραπεία με 1α-υδροξυλάση και στους δύο τύπους διαβήτη αύξησε τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D₃ και στις δύο ομάδες⁽⁵⁰⁾. Η σωληναριακή βλάβη είναι γνωστό ότι αποτελεί χαρακτηριστικό της νεφρικής βλάβης σε διαβήτη τύπου 2 και αυτή ίσως προηγείται της μικρολευκωματινουρίας, επί απουσίας σπειραματικής λευκωματουρίας^(51,52). Υπάρχει βέβαια σχέση μεταξύ διαταραχής του μεταβολισμού της βιταμίνης D₃ και της νεφρικής βλάβης και αυτή ίσως εξηγείται από το γεγονός ότι, τόσο οι ποντικοί με διαβήτη τύπου 1, όσο και με τύπου 2 έχουν ένδεια της 1α-υδροξυλάσης⁽⁵⁰⁾. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η παθογένεια της μικρολευκωματινουρίας στο διαβήτη τύπου 1 είναι τελείως διαφορετική απ' αυτή του διαβήτη τύπου 2 ή άλλες μορφές νεφρικών νόσων. Στον τύπου 1 η νεφροπάθεια πιθανά είναι καθαρά μικροαγγειοπαθητική και για το λόγο αυτό σχετίζεται απόλυτα με την εμφάνιση

της αμφιβληστροειδοπάθειας, καταστάσεις που και οι δύο δεν επηρεάζονται από την βιταμίνη D₃ ^(53,54).

Κλινικά δεδομένα: Σε 281 ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια (διαβήτη τύπου 2), που ήδη λάμβαναν αναστολείς του συστήματος PAA (α-MEA ή αναστολείς των AT-1 υποδοχέων της AG-II), δόθηκαν 2 μg/24ωρο παρικαλσιτόλης για 24 εβδομάδες (μελέτη VITAL) και διαπιστώθηκε μείωση της λευκωματουρίας (ιδιαίτερα αυτών που λάμβαναν αυξημένες ποσότητες NaCl), η οποία όταν υπάρχει είναι γνωστό ότι σχετίζεται με επιτάχυνση του ρυθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας⁽⁵³⁾, γεγονός με το οποίο συμφωνούν και άλλοι^(43,55,56), όπως και με αύξηση του λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης των ούρων⁽⁵³⁾.

Παθογενετικά το σύστημα PAA είναι ο κύριος μεσολαβητής της προόδου της νεφρικής βλάβης στη διαβητική νεφροπάθεια. Επειδή το συστηματικό σύστημα PAA είναι μειωμένης δραστηριότητας στο διαβήτη (υπερογκαιμία), ενώ τα ενδονεφρικά επίπεδα της AG-II είναι 1000 φορές υψηλότερα απ' αυτά του πλάσματος⁽⁵⁷⁾, το ενδονεφρικό σύστημα PAA θεωρείται ότι παίζει σημαντικότερο ρόλο στη νεφρική βλάβη. Πράγματι, όλα τα στοιχεία του συστήματος PAA υπάρχουν ενδονεφρικά⁽⁵⁸⁾, αφού τα νεφρικά κύτταρα συνθέτουν ρενίνη, έχουν υποδοχείς ρενίνης, αγγειοτενσινογόνο και υποδοχείς AG-II, ανεξάρτητα από το συστηματικό σύστημα PAA⁽⁵⁹⁾, καθιστώντας τους νεφρούς ικανούς να διατηρούν υψηλά ενδονεφρικά επίπεδα AG-II.

Έτσι τα ενδονεφρικά επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσινογόνου διαπιστώθηκαν αυξημένα σε διαβητικούς ποντικούς^(60,61). Σημειώνεται μάλιστα ότι, τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης διεγείρουν τη σύνθεση ρενίνης και AG-II από τα μεσαγγειακά κύτταρα^(62,63). Εξάλλου η έλλειψη βιταμίνης D₃ ρυθμίζει αρνητικά το ενδοκρινικό σύστημα της PAA (καταστέλλει τη σύνθεσή του), ενώ στους ποντικούς που δεν έχουν VDRs εμφανίζεται υπερρενιναιμία,

υψηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και υπερτροφία της καρδιάς^(64,65). Πράγματι, διαπιστώθηκε ότι η βιταμίνη D₃ παίζει σημαντικό ρόλο στο σύστημα PAA, το οποίο με τη σειρά του συμβάλλει στην εμφάνιση της διαβητικής νεφροπάθειας⁽⁴⁸⁾. Στους ποντικούς που δεν είχαν υποδοχείς της βιταμίνης D₃ διαπίστωσαν και άλλοι αυξημένα επίπεδα ρενίνης, αγγιοτενσινογόνου, TGF-β και αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού που συνοδεύταν από σοβαρότερη νεφρική βλάβη, όπως επίσης και σοβαρότερη σπειραματοσκλήρυνση, σε σχέση με τους ποντικούς που είχαν υποδοχείς, όπως και συσσώρευση περισσότερης εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στο μεσάγγειο των πρώτων⁽⁴⁸⁾. Η εμφάνιση σοβαρότερης σπειραματικής βλάβης στους διαβητικούς ποντικούς (χωρίς VDRs), υποδηλώνει τον προστατευτικό ρόλο της βιταμίνης D₃ έναντι της νεφρικής βλάβης στη διαβητική νεφροπάθεια.

Όσον αφορά στον TGF, τόσο ο TGF-β, όσο και αυτός του συνδετικού ιστού (CTGF-β) διαπιστώθηκε ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της σπειραματικής σκλήρυνσης⁽⁶⁶⁾ και για το λόγο αυτό μελετήθηκε στα πειράματα των Zhang και συν. η έκφραση του TGF-β και του CTGF-β σε διαβητικούς ποντικούς με VDRs και χωρίς⁽⁴⁸⁾. Διαπιστώθηκε αύξηση του νεφρικού mRNA του TGF-β στους διαβητικούς (50% μεγαλύτερη σ' αυτούς χωρίς υποδοχείς), σε σύγκριση με τους ποντικούς με VDRs (20%). Όσον αφορά στην ενδονεφρική AG-II, συμβάλλει στην πρόοδο της νεφρικής βλάβης, αυξάνοντας την σπειραματική τριχοειδική πίεση και διαπερατότητα (αυτό οδηγεί σε λευκωματουρία), διεγείρει την υπερπλασία και υπερτροφία των νεφρικών κυττάρων, όπως και τη σύνθεση κυτοκινών και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και προάγει τη διήθηση του νεφρού από μακροφάγα και τη φλεγμονή⁽⁶⁷⁾.

2.5. Χρόνια νεφρική νόσος (XNN)

Πειραματικά δεδομένα: Σε πειραματικά μοντέλα ποντικών τα ανάλογα της βιταμίνης D₃ (παρικαλσιπόλη) βρέθηκε να αναστέλλουν τη διήθηση του νεφρού από φλεγμονώδη κύτταρα (T-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα). Επειδή όμως η φλεγμονώδης διαδικασία συμβάλλει σημαντικά στην πρόοδο της XNN με πολλούς μηχανισμούς (απελευθέρωση προφλεγμονωδών και χημειοτακτικών κυτοκινών), είναι εύλογο να οδηγεί σ' ένα φαύλο κύκλο που προκαλεί βλάβη. Όμως τα μακροφάγα όπως και τα T-λεμφοκύτταρα δημιουργούν ένα ινογενετικό μικροπεριβάλλον, που οδηγεί στη δημιουργία θεμέλιας ουσίας, διαμέσου των ινοβλαστών και των σωληναριακών κυττάρων⁽⁶⁸⁾, όπως επίσης συνθέτουν και το αντιμικροβιακό πεπτιδίο καθελυσιδίνη, επίδραση που διευκολύνεται από την παρουσία βιταμίνης D₃⁽⁶⁹⁾.

Κλινικά δεδομένα: Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με XNN έχει μειωμένα επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃^(38,70) και αποκατάσταση των επιπέδων της τελευταίας πιθανότατα βελτιώνει την ανοσο- και καρδιαγγειακή λειτουργία τους, διαμέσου των μη ασβεστιοτροπικών δράσεών της. Έτσι οι Al-Aly και συν. κατέληξαν ότι η χορήγηση εργοκαλσιφερόλης επιβάλλεται σε ασθενείς με XNN 3-4^{ου} σταδίου και επίπεδα 25(OH)D₃ κάτω από 30 ng/ml, εξαιτίας του ότι αυτοί στη συνέχεια εμφανίζουν ευνοϊκή επίδραση στα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH)⁽⁷¹⁾.

Μελέτες έδειξαν επίσης ότι η βιταμίνη D₃ ήταν νεφροπροστατευτική, επειδή καταστέλλει το σύστημα PAA και ασκεί κατασταλτική επίδραση στην ινωτική δράση του ηπατικού αυξητικού παράγοντα. Πιο ειδικά η παρικαλσιπόλη μειώνει τη λευκωματουρία σε ασθενείς με XNN προτελικού σταδίου και με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, άσχετα αν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα α-MEA ή αναστολείς των AT-1 υποδοχέων της AG-II⁽⁷²⁾, γεγο-

νός που καταδεικνύει ότι αυτή ασκεί τη δράση της με μηχανισμό ανεξάρτητο από το σύστημα PAA⁽⁷³⁾. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΝ συχνά σχετίζεται με την έκταση της φλεγμονής. Η αναστολή της νεφρικής φλεγμονής με ποικίλους τρόπους είναι θεραπευτικά αποτελεσματική, έτσι ώστε να περιορίζεται η νεφρική ινώδης βλάβη σε ποικίλα πειραματικά μοντέλα⁽⁷⁴⁾.

2.6. Μεταμόσχευση νεφρού

Οι Hullett και συν. σε μεταμοσχευμένους ποντικούς διαπίστωσαν ότι η 1,25(OH)₂D₃ αλληλεπιδρά με τον TGF-1β (ισχυρός διεγέρτης εναπόθεσης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, που διεγείρει στο νεφρικό ιστό τη σύνθεση του κολλαγόνου και της φιμπρονεκτίνης, διαμέσου πολλών τύπων κυττάρων)⁽⁷⁵⁾ και περιορίζει τις ιστολογικές βλάβες στο μοντέλο μεταμόσχευσης που μελέτησαν (χρόνια απόρριψη μοσχεύματος). Ακόμη, η 1,25(OH)₂D₃ αυξάνει την έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης 2 στη θεμέλια ουσία και επηρεάζει με τον τρόπο αυτό άμεσα τα επίπεδα άλλων σημαντικών μορίων της τελευταίας. Τα δύο αυτά από κοινού δείχνουν ότι η 1,25(OH)₂D₃ περιορίζει τη χρόνια απόρριψη του μοσχεύματος⁽⁷⁶⁾. Επίσης πολλές από τις επιδράσεις της 1,25(OH)₂D₃ σχετίζονται και με την επίδρασή της στην ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων και τις επιδράσεις αυτών στα T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα⁽⁷⁷⁾. Τελικό αποτέλεσμα είναι η 1,25(OH)₂D₃ να παρατείνει την επιβίωση του μοσχεύματος σε μοντέλα οξείας και χρόνιας απόρριψης^(77,78).

3. Καρδιαγγειακό σύστημα

Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ένδειας της βιταμίνης D₃ και καρδιαγγειακής νόσου καταδείχτηκε από το ότι: α) η 1,25(OH)₂D₃ συμμετέχει στη ρύθμιση του συστήματος PAA με άμεση καταστολή της έκφρασης του γονιδίου της ρενίνης^(65,79), β) τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς της βιταμίνης D₃ και έχουν τη δυνατότητα να μετατρέπουν την 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃^(80,81) και γ) η ένδεια της βιταμίνης D₃ διεγείρει τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (PTH προάγει την υπερτροφία των μυοκυττάρων και την αγγειακή αναδιαμόρφωση [remodeling])⁽⁸²⁾.

Είναι γνωστό ότι η καλσιτριόλη είναι ένας αρνητικός ορμονικός ρυθμιστής του συστήματος PAA⁽⁷⁹⁾ και ότι η καρδιά έχει υποδοχείς της, οι οποίοι όταν διεγείρονται αρχίζει η κυτταρική διαφοροποίηση και η αναστολή της υπερπλασίας των μυοβλαστών⁽⁷⁹⁾. Πράγματι η καλσιτριόλη σε κυτταροκαλλιέργειες αυξάνει γρήγορα την πρόσληψη ασβεστίου από τα μυοκαρδιακά κύτταρα⁽⁸³⁾ και αυτή η αυξημένη συγκέντρωση του ασβεστίου μειώνει το μήκος των μυοκαρδιακών ινών. Έτσι η μεγαλύτερη ηλεκτροκαρδιογραφική μεταβολή με την είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα είναι η σμίκρυνση του διαστήματος Q-T. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η καλσιτριόλη έχει τουλάχιστον μία άμεση επίδραση διαμέσου αναστολής της υπερπλασίας των μυοκαρδιακών κυττάρων, καμία αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του ασβεστίου, όπως και μία έμμεση επίδραση διαμέσου μείωσης της μάζας της αριστεράς (με τους δύο αυτούς τρόπους μειώνει το διάστημα Q-T)⁽⁸⁴⁾.

Ιστοικές μεταβολές: Οι Xiang και συν. μελέτησαν επίμυς χωρίς VDRs σε σύγκριση με επίμυς που είχαν VDRs, για να εκτιμήσουν αν οι πρώτοι

εμφανίζουν υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, ως συνέπεια της ενεργοποίησης του συστήματος PAA. Διαπιστώθηκε ότι στους ποντικούς με την μετάλλαξη υπήρχε αύξηση του λόγου βάρους καρδιάς/βάρους σώματος, που σχετίζονταν με αύξηση του μεγέθους των μυοκαρδιακών κυττάρων της αριστεράς και με απορρύθμιση του νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP). Επίσης διαπίστωσαν ότι η υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων στους μεταλλαγμένους ποντικούς σχετίζονταν με σημαντικά αυξημένα επίπεδα ρενίνης στην καρδιά. Τα ευρήματα αυτά έδειξαν ότι στους μεταλλαγμένους ποντικούς, όλα όσα παρατηρήθηκαν οφείλονταν στη διέγερση του συστήματος PAA (συστηματικού και καρδιακού), που οδηγεί σε υπέρταση και ενεργοποίηση του προγράμματος υπερτροφίας που γίνεται διαμέσου της AG-II⁽⁶⁵⁾. Αντίστοιχα στη μελέτη PRIMO (Paricalcitol Benefits in renal Disease Induced Cardiac Morbidity Study), με 227 ασθενείς που είχαν ΧΝΝ σταδίου 3-4^{ου} (GFR=15-45 ml/min), εκτιμήθηκε η υπερτροφία της αριστεράς με MRI και υπερήχους. Διαπιστώθηκε ότι ο δείκτης μάζας της αριστεράς σχετίζονταν με την ΑΠ, το λόγο λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων και με καρδιακούς βιοδείκτες⁽⁸⁵⁾. Η μελέτη αυτή συνεχίζεται και αναμένεται να δείξει την επίδραση της παρικαλσιτόλης και του εικονικού φαρμάκου στην καρδιά των ασθενών αυτών.

Οι Mizobuchi και συν. σε 5/6 νεφρεκτομηθέντες ποντικούς διαπίστωσαν ότι η παρικαλσιτόλη καταστέλλει την πρόοδο της υπερτροφίας της αριστεράς, την ίνωση του μυοκαρδίου όπως και την περιαγγειακή ίνωση, αλλά και την πάχυνση των μυοκαρδιακών αρτηριών, διαμέσου αύξησης της έκφρασης των VDRs. Δηλαδή η παρικαλσιτόλη μάλλον ασκεί ωφέλιμες επιδράσεις στην καρδιακή νόσο και στην έκβαση των ασθενών με ΧΝΝ⁽⁸⁶⁾. Πρόσφατα μάλιστα οι Becker και συν. σε επίμυς που υπέστησαν ημινεφρεκτομή, διαπίστωσαν ότι η χορήγηση παρικαλσιτόλης ή καλσιτριόλης

προκαλούν αύξηση της έκφρασης των VDRs της αορτής. Παράλληλα βρέθηκε ότι η παρικαλσιπόλη μειώνει πολύ την έκφραση του TGF- β στις αθηρωματικές πλάκες, ενώ η καλσιτριόλη προκαλεί σημαντική επασβεστώση και αύξηση της έκφρασης των σχετιζόμενων πρωτεϊνών (BMP2, RANKL, Runx2)⁽⁸⁷⁾.

Μηχανισμοί δράσης βιταμίνης D₃: Η βιταμίνη D₃ μπορεί και προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα (ΚΑΣ) διαμέσου καταστολής της φλεγμονώδους διαδικασίας. Η αθηροσκλήρωση είναι η βασική αιτία καρδιαγγειακών νόσων, εγκεφαλικών επεισοδίων και περιφερικών αγγειακών βλαβών. Η χρόνια φλεγμονή αποτελεί το κλειδί του παθογενετικού μηχανισμού της αθηρογένεσης και του πολλαπλασιασμού της αθηρωματικής πλάκας, ως αποτέλεσμα της φλεγμονώδους διαδικασίας. Τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα παίζουν κεντρικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία, στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και αθηρωματικών βλαβών στα αρτηριακά τοιχώματα. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-1, IL-6, INF- γ , TNF- α που συμβάλλουν στην υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και στο σχηματισμό της πλάκας. Η βιταμίνη D₃ έχει αντίθετες δράσεις (αντιφλεγμονώδεις) από τις παραπάνω⁽⁸⁸⁾.

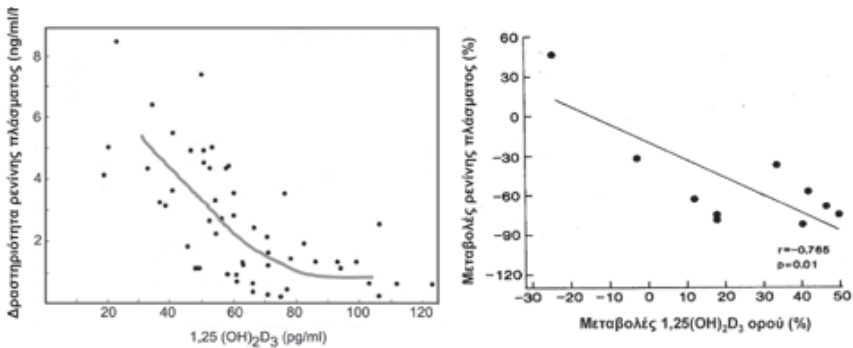
Βέβαια αφού έχει δείχτει ότι η καλσιτριόλη μειώνει τη δραστηριότητα του συστήματος PAA και σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό⁽⁸⁹⁾, είναι λογικό να υποτεθεί ότι αυτή πράγματι σε τέτοιους ασθενείς μειώνει τη μάζα της αριστεράς, τόσο διαμέσου μείωσης των επιπέδων της PTH, όσο και της δραστηριότητας της AG-II.

3.1. Αρτηριακή υπέρταση

Τα τελευταία χρόνια διαπιστώθηκε ότι η βιταμίνη D₃ εκτός από τις επιδράσεις της στο ισοζύγιο του ασβεστίου και γενικότερα στο μεταβολισμό

των οστών, έχει και άλλες ιδιαίτερα σημαντικές επιδράσεις. Η συμμετοχή της βιταμίνης D₃ στη ρύθμιση της ΑΠ, που γίνεται κυρίως διάμεσου καταστολής του συστήματος ΡΑΑ είναι πολύ σημαντική^(64,79,90-92), αν ληφθεί υπόψη ότι σήμερα μεγάλο ποσοστό των ανθρώπων, άσχετα με την περιοχή στην οποία ζει, έχει μειωμένα επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃ στο αίμα. Μάλιστα βρέθηκε μία αντίστροφη σχέση μεταξύ επιπέδων 25(OH)D₃ και επιπέδων ΑΠ, κάτι που επιβεβαιώθηκε από πολλές επιδημιολογικές μελέτες⁽⁹³⁻⁹⁹⁾. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία δεδομένου ότι το 1/3 των Αμερικάνων έχει ένδεια βιταμίνης D₃ [επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃<50 nmol/L]⁽¹⁰⁰⁾.

Η σχέση βιταμίνης D₃ και υπέρτασης περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν 2 10ετίες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση^(90,101) (Διάγραμμα 2). Μάλιστα βρέθηκε ότι κάθε 10° απομάκρυνσης από τον Ισημερινό (προς το Βορά ή το Νότο) σχετίζεται με μία προοδευτική πτώση της υπεριώδους ακτινοβολίας^(18,20,102). Γεωγραφικές διαφορές στα επίπεδα της ΑΠ υποδηλώνουν ότι η μειωμένη παραγωγή βιταμίνης D₃ στο δέρμα (φωτοσυνθετικά), προκαλείται από τη μείωση της υπεριώδους ακτινοβολίας του περιβάλλοντος (λ.χ. απομάκρυνση από τον Ισημερινό).



Resnick et al, Ann Intern Med 1986;105:649-54

Burgess et al, Am J Hypertens 1990;3:903-5

Διάγραμμα 2: Σχέση μεταξύ 1,25(OH)₂D₃ ορού και δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος

Μελέτες επίσης έδειξαν υψηλότερη συχνότητα υπέρτασης, όσο αυξάνει η απόσταση του τόπου κατοικίας των ανθρώπων από τον Ισημερινό (γεωγραφικό πλάτος), φαινόμενο που αποδίδεται στην υψηλότερη συχνότητα ένδειας βιταμίνης D₃ στις περιοχές με μικρότερη έκθεση στον ήλιο⁽¹⁰³⁾. Δημοσιευμένες πληροφορίες έδειξαν μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ αύξησης της ΑΠ και προοδευτικής αύξησης της απόστασης από τον Ισημερινό. Η μελέτη INTERSALT με περισσότερους από 10.000 συμμετέχοντες, έδειξε ότι η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) σχετίζονταν σημαντικά θετικά με την απόσταση από τον Ισημερινό (αύξηση της απόστασης σήμαινε αύξηση της ΑΠ)^(96,104). Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι όσοι ζούσαν σε μεγάλο υψόμετρο είχαν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση υπέρτασης^(96,105).

Η μειωμένη λοιπόν παραγωγή βιταμίνης D₃ με φωτοσύνθεση πρέπει, μερικά τουλάχιστον να εξηγεί κάποιες διαφορές που υπάρχουν στα επίπεδα της ΑΠ και στο χρώμα του δέρματος των Αφρο-αμερικανών^(106,107). Αυτός δηλαδή είναι ο λόγος που οι έγχρωμοι (Μαύροι), οι οποίοι ζουν στις ΗΠΑ⁽¹⁰⁸⁾ και στη Μ. Βρετανία⁽¹⁰⁹⁾ έχουν συχνότερα υπέρταση σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους στην καταγωγή.

Όμως έχουν παρατηρηθεί και εποχικές μεταβολές της ΑΠ σε εύκρατα κλίματα^(110,111) με υψηλότερη το χειμώνα, όταν η υπεριώδης ακτινοβολία είναι ελάχιστη και χαμηλότερα επίπεδα όταν η υπεριώδης ακτινοβολία είναι στο μέγιστο (καλοκαίρι). Αντίστοιχα, επειδή τα επίπεδα της βιταμίνης D₃ το χειμώνα είναι κατώτερα, η ΑΠ την εποχή αυτή είναι υψηλότερη^(112,113).

Οι Argiles και συν. σε 22 σταθεροποιημένους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, που παρακολούθησαν από το 1994 έως το 1997 με μετρήσεις της ΑΠ (>12.000 μετρήσεις σε ύπτια θέση, τόσο της ΣΑΠ, όσο και της ΔΑΠ) και της 25(OH)D₃ (κάθε 3 μήνες στο διάστημα αυτό), διαπίστωσαν υψηλότε-

ρα επίπεδα ΑΠ το φθινόπωρο, που έτεινε να μειωθεί την άνοιξη και τους θερμότερους μήνες (καλοκαίρι), γεγονός που αποδόθηκε στα χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D₃ το φθινόπωρο⁽¹¹⁴⁾.

Πειραματικά δεδομένα: Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ένδειας της βιταμίνης D₃ και αρτηριακής υπέρτασης φαίνεται από το ότι: α) η 1,25(OH)₂D₃ συμμετέχει στη ρύθμιση του συστήματος PAA, με άμεση καταστολή της έκφρασης του γονιδίου της ρενίνης^(65,79) και β) τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς της βιταμίνης D₃ και έχουν τη δυνατότητα να μετατρέπουν την 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃^(80,81). Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι ένδεια βιταμίνης D₃ προάγει απ' ευθείας την εμφάνιση υπέρτασης⁽⁷⁹⁾ και ότι η 1,25(OH)₂D₃ σε ποντικούς καταστέλλει τουλάχιστον μερικά την έκφραση του γονιδίου της ρενίνης⁽¹¹⁵⁾.

1α-υδροξυλάση: Οι Zhou και συν. που αναφέρθηκαν παραπάνω, μελέτησαν ποντικούς, στους οποίους προκάλεσαν μείωση της βιοσύνθεσης της 1,25(OH)₂D₃ και διαπίστωσαν ότι εμφάνισαν αρτηριακή υπέρταση, εξ αιτίας υπερδραστηριότητας του συστήματος PAA. Το πείραμα στηρίχτηκε στη μετάλλαξη που προκάλεσαν, καθιστώντας τους ποντικούς ανάκατους να παράγουν 1α-υδροξυλάση, κάτι που επιβεβαίωσαν με πειράματα σε ποντικούς που δεν είχαν VDRs (δηλαδή και στις δύο περιπτώσεις δεν υπήρχε παραγωγή ή δράση της βιταμίνης D₃)⁽¹¹⁶⁾.

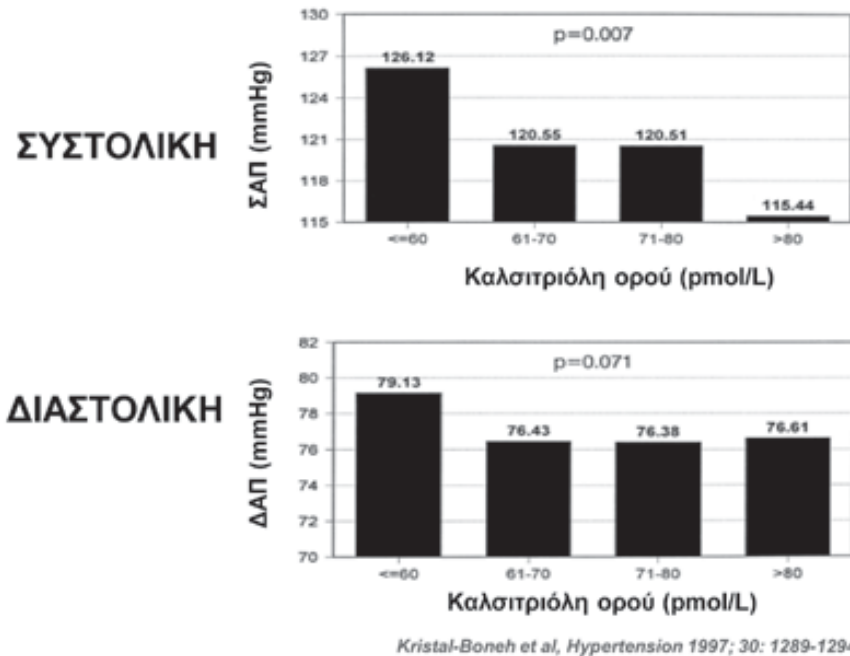
Σε άλλη μελέτη η βιοσύνθεση της ρενίνης ήταν έντονα αυξημένη σε ποντικούς στους οποίους έλειπε το γονίδιο της 1α-υδροξυλάσης, υποδηλώνοντας ότι η βιταμίνη D₃ είναι απαραίτητη για τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων της ρενίνης. Αύξηση των επιπέδων της ρενίνης και AG-II οδηγεί σε εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και σε καρδιακή υπερτροφία⁽⁷⁹⁾. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D₃ παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση της νεφρο-καρδιο-προστασίας, επιδρώντας αρνητικά ως

ενδοκρινικός ρυθμιστής του συστήματος PAA⁽⁷⁹⁾.

Μελέτες μάλιστα σε ποντικούς έδειξαν ότι και η απουσία VDRs οδηγεί σε απορρύθμιση του συστήματος PAA, με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και υπερτροφίας της αριστεράς^(79,115). Το ιστικό σύστημα PAA αναφέρθηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΠ και της καρδιαγγειακής λειτουργίας⁽⁵⁹⁾. Ειδικότερα, η αύξηση της δραστηριότητας του καρδιακού συστήματος PAA σχετίζεται με υπέρταση και υπερτροφία της καρδιάς.

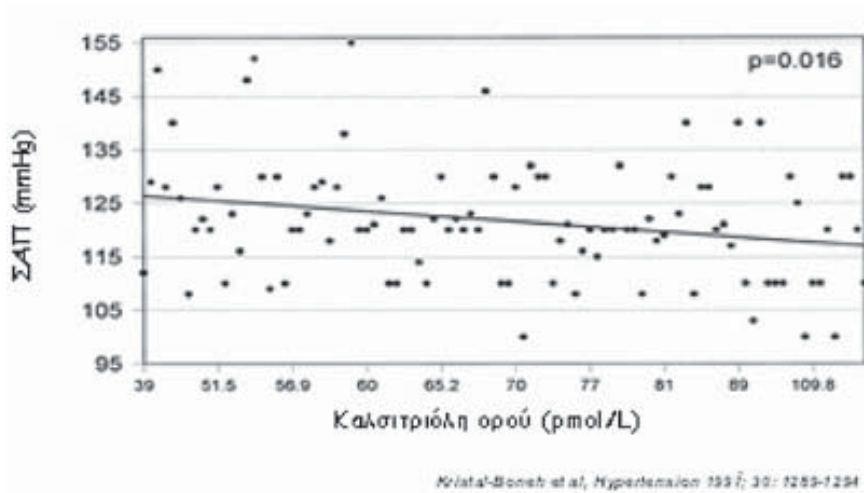
Πρόσφατα οι Freundlich και συν. σε 5/6 νεφρεκτομηθέντες ποντικούς διαπίστωσαν ότι η παρικαλσιτόλη μειώνει ενδονεφρικά την έκφραση του συστήματος PAA⁽¹¹⁷⁾. Ειδικότερα διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με παρικαλσιτόλη, όσον αφορά στο αγγειοτενσινογόνο, τη ρενίνη και τον υποδοχέα της ρενίνης μειώνει το mRNA τους, αλλά και την έκφραση της πρωτεΐνης (δηλαδή την παραγωγή του αντίστοιχου λευκώματος). Έτσι, οι ποντικοί που έλαβαν παρικαλσιτόλη είχαν σημαντικά χαμηλότερη ΣΑΠ, σε σχέση με τους νεφρεκτομηθέντες και μη θεραπευθέντες⁽¹¹⁷⁾.

Κλινικά δεδομένα [επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃ και υπέρταση]: Δείχτηκε ότι η 1,25(OH)₂D₃ σχετίζεται αντίστροφα με την ΑΠ σε νορμοτασικά και υπεртаσικά άτομα⁽¹¹⁸⁾ (Διάγραμμα 3), όπως διαπίστωσαν και άλλοι⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾. Επιδημιολογικές μελέτες στις ΗΠΑ σε νορμοτασικά άτομα (12644 άτομα) (NHANES III) έδειξαν αντίθετη σχέση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης 25(OH)D₃ ορού και επιπέδων ΑΠ⁽⁹⁸⁾.



Διάγραμμα 3: Καλσιτριόλη και ΑΠ σε άνδρες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση

Οι Kristal-Boneh και συν. μελέτησαν 1000 νορμοτασικούς εργαζόμενους στη βιομηχανία, για να εκτιμήσουν αν υπήρχε σχέση μεταξύ επιπέδων καλσιτριόλης και συστολο-διαστολής υπέρτασης (Διάγραμμα 4). Διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικά αντίθετη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων καλσιτριόλης και ύπαρξης συστολικής υπέρτασης ($p=0,0051$) και επίσης οριακά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση, όσον αφορά στην ύπαρξη διαστολικής υπέρτασης ($p=0,061$). Μάλιστα χωρίζοντας τους ασθενείς σε ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της καλσιτριόλης, διαπίστωσαν ότι όσο χαμηλότερα ήταν αυτά, τόσο υψηλότερη ήταν η ΑΠ (συστολική και διαστολική). Τα δεδομένα αυτά υπογραμμίζουν ότι, μάλλον η ενεργός βιταμίνη D₃ παίζει ρόλο στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης⁽¹¹⁸⁾, αποτελέσματα με τα οποία συμφωνούν και άλλοι⁽¹²²⁾.



Διάγραμμα 4: Συσχέτιση μεταξύ συστολικής ΑΠ και καλσιτριόλης ορού

Αντίστοιχα και οι Duprez και συν. σε 25 υπερτασικούς με μέτριου βαθμού υπέρταση, διαπίστωσαν αντίστροφη σχέση μεταξύ συστολικής και διαστολικής ΑΠ από τη μία και επιπέδων βιταμίνης D₃ από την άλλη⁽¹²³⁾.

Το σύστημα PAA ενεργοποιείται όταν οι VDRs δεν είναι ενεργοποιημένοι, λ.χ. σε ποντικούς που δεν έχουν VDRs, οι οποίοι εμφανίζουν υπερρενιναιμία και υψηλή ΑΠ (η οποία μπορεί να μειωθεί με α-MEA)⁽⁷⁹⁾.

Χορήγηση βιταμίνης D₃ και αρτηριακή πίεση: Παλαιότερα, σε μία μελέτη μετά από χορήγηση βιταμίνης D₃ διαπιστώθηκε αύξηση της ΑΠ (συνοδεύονταν και από αύξηση των επιπέδων του ιονισμένου ασβεστίου), σ' αυτούς που είχαν χαμηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος και μείωση της ΑΠ σ' αυτούς που είχαν υπέρταση με υψηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος⁽¹²⁴⁾.

Ωστόσο, ένας αριθμός πρόσφατων μελετών έδειξε ότι η ένδεια βιταμίνης D₃ πρέπει να σχετίζεται με υψηλή ΑΠ. Για το λόγο αυτό, αλλά και επειδή η ένδεια της βιταμίνης D₃ σχετίζεται και με καρδιαγγειακά νοσήματα, η National Academy of Science στις ΗΠΑ σύστησε τη λήψη 200 IU βιταμίνης

D₃/24ωρο για τους ενήλικες έως 50 ετών. Γι' αυτούς που ήταν άνω των 50 ετών σύστησε 400-600 IU βιταμίνης D₃/24ωρο.

Σε κλινικές μελέτες η θεραπεία με βιταμίνη D₃ μείωσε την ΑΠ σε υπερτασικά άτομα⁽¹²⁵⁾. Ειδικότερα σε 65 άνδρες που είχαν διαταραχή ανοχής γλυκόζης, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση 0,75 mcgr βιταμίνης D₃ (alfacacidiol), σε μία περίοδο 12 εβδομάδων, μείωσε σημαντικά την ΑΠ (από 171/95 mmHg σε 150/88 mmHg)⁽¹²⁵⁾. Αντίστοιχα, οι Pfeifer και συν. σε 145 ηλικιωμένες γυναίκες, έδειξαν ότι η χορήγηση 400 IU βιταμίνης D₃ μαζί με ασβέστιο μείωσε σημαντικά την ΑΠ (κατά 9,3%) σε διάστημα 8 εβδομάδων, ενώ θεραπεία με μόνο 600 mg ασβεστίου μείωσε την ΑΠ μόνο κατά 4% (p=0,02)⁽¹²⁶⁾. Επιπλέον οι ίδιοι διαπίστωσαν ότι η χορήγηση παρικαλσιτόλης κατέστειλε σημαντικά το mRNA της ρενίνης και τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος⁽¹²⁶⁾. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν και άλλοι που διαπίστωσαν ότι η χορήγηση 1,25(OH)₂D₃ μείωσε την ΑΠ, τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και τα επίπεδα της AG-II, διαμέσου του συστήματος PAA⁽⁴⁸⁾.

Σε μία μελέτη 18 ασθενών με υπέρταση, που εκτέθηκαν σε υπεριώδη β ακτινοβολία, 3 φορές την εβδομάδα για 3 μήνες, τα επίπεδα της βιταμίνης D₃ στον ορό αυξήθηκαν κατά 180% (από 50 σε 152 nmol/L) και η ΑΠ μειώθηκε σημαντικά (τόσο η συστολική, όσο και η διαστολική) μετά από 6 εβδομάδες⁽¹²⁷⁾. Στην Ιαπωνία εξάλλου σε ασθενή με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό, θεραπεία διάρκειας 2 εβδομάδων με 1,25(OH)₂D₃, μείωσε σημαντικά, τόσο τη συστολική, όσο και τη διαστολική ΑΠ, όπως και τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος⁽¹²⁸⁾.

Αντίστοιχα, κλινικά διαπιστώθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ μεταβολών της βιταμίνης D₃ και επιπέδων της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, όπως και της ΑΠ, υποδηλώνοντας ότι η 1,25(OH)₂D₃ ίσως είναι μεσολαβητής της υπέρτασης υψηλής ρενίνης⁽⁹⁰⁾. Τα επίπεδα της ρενίνης του πλά-

σματος, της AG-II και του ANP μειώθηκαν μέσα σε 15 ημέρες θεραπείας αιμοκαθαιρόμενου ασθενούς με καλσιτριόλη⁽⁸⁹⁾.

Υπεύθυνοι μηχανισμοί υπέρτασης: Αρκετές in vivo μελέτες έδειξαν ότι η 1,25(OH)₂D₃ έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του συστήματος PAA⁽⁷⁹⁾. Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι η 1,25(OH)₂D₃ αναστέλλει την έκφραση της ρενίνης στην παρασπειραματική συσκευή^(79,91) και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των μυοκυττάρων (VSMC)⁽¹²⁹⁾, επιδράσεις που επηρεάζουν τη συστηματική ΑΠ.

Δηλαδή, η σχέση βιταμίνης D₃ και αρτηριακής υπέρτασης αποδίδεται στην επίδραση της βιταμίνης D₃ στο σύστημα PAA και στις λείες μυϊκές ίνες. Διότι όπως διαπιστώθηκε η 1α-υδροξυλάση που μετατρέπει την 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃ εκφράζεται σε ποικίλους ιστούς, περιλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών ινών του ανθρώπου^(81,130,131).

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις από πειραματόζωα που επισημαίνουν ότι οι διεγέρτες των VDRs (βιταμίνη D₃ και τα ανάλογά της), δρουν ως αρνητικοί ενδοκρινικοί ρυθμιστές του συστήματος PAA. Βέβαια τόσο η καλσιτριόλη, όσο και η παρικαλσιτόλη καταστέλλουν την έκφραση του mRNA της ρενίνης με παρόμοιο και δόσοεξαρτώμενο τρόπο^(132,133). Η παρικαλσιτόλη όμως είναι ισχυρότερος καταστολέας από την καλσιτριόλη, παρά το ότι η πρώτη είναι 4 φορές ασθενέστερη από την καλσιτριόλη στην καταστολή της PTH και 10 φορές λιγότερο ασβεστιαστική. Σε ποντικούς που δεν είχαν βιταμίνη D₃ και είχαν αυξημένα επίπεδα PTH και υπασβεστιασμία, η παρικαλσιτόλη κατέστειλε τη νεφρική έκφραση του mRNA της ρενίνης, όπως και τα επίπεδα της PTH, σε δόσεις που δεν είχαν σημαντική επίδραση στο ασβέστιο του ορού⁽¹³⁴⁾. Αυτά υποδηλώνουν ότι η παρικαλσιτόλη πρέπει να έχει μεγαλύτερο θεραπευτικό παράθυρο, όσον αφορά στην ωφέλεια που

παρέχει στο σύστημα PAA και υπάρχει μ' αυτή μικρότερος κίνδυνος για υπερασβεστιαϊμία.

3.2. Έμφραγμα μυοκαρδίου

Οι Watson και συν. διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης D₃ και επασβέστωσης των στεφανιαίων αγγείων, σε 170 άτομα με υψηλό ή μέτριο κίνδυνο για στεφανιαία ή καρδιακή νόσο^(134α). Μελέτες επίσης έδειξαν υψηλότερη συχνότητα στεφανιαίας νόσου, όσο αύξανε η απόσταση κατοικίας των ατόμων από τον Ισημερινό, φαινόμενο που αποδόθηκε στην υψηλότερη συχνότητα ένδειας βιταμίνης D₃ στις περιοχές με μικρότερη έκθεση στον ήλιο^(103,135).

Η έλλειψη βιταμίνης D₃ σε μικρές μελέτες έδειξε ότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου^(136,137). Στη μελέτη Framingham Offsprings, διάρκειας 5,4 χρόνων (1739 συμμετέχοντες), σε άτομα που δεν είχαν πριν καρδιαγγειακό νόσημα, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος για τέτοιο επεισόδιο σ' αυτούς με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃ (<15 ng/ml), έναντι αυτών με φυσιολογικά (κατά 1,69), δηλαδή η ένδεια σε 25(OH)D₃ σχετιζόταν με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα στα υπερτασικά άτομα⁽¹³⁴⁾. Αυτό κατά ένα μέρος μάλλον σχετιζόταν με τα χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης D₃ και μ' έναν αριθμό παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, η υπεργλυκαιμία και η υπερτριγλυκεριδαιμία⁽³⁷⁾.

Οι Scragg και συν. μελέτησαν 179 περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου που εμφανίστηκαν στο νοσοκομείο μέσα στο πρώτο 12ωρο από την έναρξη των συμπτωμάτων τους. Διαπίστωσαν ότι αυτοί που υπέστησαν έμφραγμα είχαν χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D₃ σε σχέση με τους μάρτυρες⁽¹³⁷⁾, αποτελέσματα με τα οποία συμφωνούν και άλλοι^(136,138).

4.3. Υπερτροφία της αριστεράς και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Υπερτροφία της αριστεράς: Οι Xiang και συν. μελέτησαν ποντικούς χωρίς VDRs σε σύγκριση μ' άλλους που είχαν VDRs, για να δουν αν οι πρώτοι εμφανίζουν υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, ως συνέπεια ενεργοποίησης του συστήματος PAA. Διαπιστώθηκε ότι στους ποντικούς με τη μετάλλαξη υπήρχε αύξηση του λόγου βάρους καρδιάς/βάρος σώματος, που σχετίζονταν με αύξηση του μεγέθους των μυοκαρδιακών κυττάρων της αριστεράς και με απορρύθμιση του ANP. Επίσης είδαν ότι η υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων στους μεταλλαγμένους ποντικούς σχετίζονταν με σημαντικά αυξημένα επίπεδα ρενίνης στην καρδιά. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι στους μεταλλαγμένους ποντικούς (χωρίς VDRs), όλα όσα παρατήρησαν και αναφέρθηκαν οφείλονταν στη διέγερση του συστήματος PAA (συστηματικού και καρδιακού), που οδηγεί σε υπέρταση και ενεργοποίηση του προγράμματος υπερτροφίας που γίνεται διαμέσου της AG-II⁽⁶⁵⁾. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν και οι Trivedi και συν. σε ποντικούς, στους οποίους επίσης προκλήθηκε γενετικά έλλειψη των VDRs (knockout mice), όπου δείχθηκε ότι αυξάνει το μέγεθος των μυοκαρδιακών κυττάρων και τα επίπεδα του ANP, σε σύγκριση με τους ποντικούς που είχαν VDRs⁽¹³⁹⁾. Ακόμη, το μοντέλο αυτό εμφάνισε αρτηριακή υπέρταση και αύξηση του λόγου βάρους καρδιάς/σωματικό βάρος, κάτι που υποδηλώνει υπερτροφία της αριστεράς⁽¹³⁹⁾.

Παλαιότερες εξάλλου πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η ένδεια βιταμίνης D₃ προάγει απ' ευθείας την εμφάνιση της υπερτροφίας της αριστεράς⁽⁸⁹⁾ και ότι η ενδοφλέβια χορήγηση καλσιτριόλης για 15 εβδομάδες, σε ασθενείς με τελικό στάδιο ΧΝΝ και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, μειώνει

σημαντικά την υπερτροφία της αριστεράς⁽⁸⁹⁾. Αντίθετα οι Bodyak και συν. σε ποντικούς διαπίστωσαν ότι η παρικαλσιτόλη εξασθενίζει την εμφάνιση μεταβολών στην αριστερά κοιλία των ποντικών και ότι οι επιδράσεις αυτές πρέπει να εξεταστούν και σε ανθρώπους⁽¹⁴⁰⁾.

Οι Kim και συν. μελέτησαν 50 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που είχαν δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό (PTH>450 pg/ml) και ήταν σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης από 19-155 μήνες (διάμεση τιμή 97 μήνες), σε σύγκριση μ' άλλους 25 αιμοκαθαιρόμενους που είχαν επίσης δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 15 εβδομάδες και η ομάδα ελέγχου έλαβε 2 μg καλσιτριόλης (Calcijex, Abbott) δύο φορές την εβδομάδα. Διαπίστωσαν ότι όσοι λάμβαναν καλσιτριόλη μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα της PTH ($p<0,05$) και της αλκαλικής φωσφατάσης ($p<0,05$), χωρίς να μεταβάλλουν τα επίπεδα του ασβεστίου, του φωσφόρου και του μαγνησίου του ορού, αλλά και την ΑΠ και άλλες αιμοδυναμικές παραμέτρους. Υπερηχοκαρδιογραφικά σ' αυτούς που έλαβαν καλσιτριόλη, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του πάχους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ($p<0,05$), μείωση του πάχους του οπίσθιου κοιλιακού τοιχώματος της αριστεράς ($p<0,05$) και του δείκτη μάζας της αριστεράς ($p<0,01$). Ακόμη ηλεκτροκαρδιογραφικά σ' αυτούς που έλαβαν καλσιτριόλη διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του διαστήματος Q-T. Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε σ' όλους τους ασθενείς ότι, τόσο η PTH, όσο και ο δείκτης μάζας της αριστεράς σχετίζονταν ανεξάρτητα με το διάστημα Q-T, ενώ ο δείκτης μάζας της αριστεράς παρουσίαζε εξάρτηση μόνο από το Q-T. Τελικά η ενδοφλέβια χορήγηση καλσιτριόλης δείχθηκε ότι μειώνει την μυοκαρδιακή υπερτροφία και το διάστημα Q-T, χωρίς να επηρεάζει βιοχημικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους (ασβέστιο, φώσφορο, ΑΠ). Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι η ενεργός βιταμίνη D₃ έχει καρδιοπροστατευτική δράση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς⁽⁸⁴⁾.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια: Η ένδειξη σε βιταμίνη D₃ είναι συχνή μεταξύ των ατόμων που πάσχουν από χρόνια καρδιακή νόσο (ΧΚΝ), ενώ η βιταμίνη D₃ παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία και παθογένεια της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας⁽¹⁴¹⁾. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι οι ασθενείς με ΧΚΝ έχουν κατά 34% κατώτερα επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃ σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Ανεπάρκεια σε βιταμίνη D₃ σχετίζεται με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια⁽¹⁴²⁾. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν μειωμένα επίπεδα κυκλοφορούσης 25(OH)D₃⁽¹⁴³⁾.

Τα αυξημένα επίπεδα των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυτοκινών πρέπει να συμβάλλουν στην παθογένεια της ΧΚΝ⁽¹⁴⁴⁾. Βέβαια η βιταμίνη D₃ περιορίζει τη δραστηριότητα των NK-kB κυττάρων, αυξάνει την παραγωγή της IL-10 και μειώνει την IL-6, IL-12, IFN-γ και TNF-α (οδηγεί σε προφίλ κυτοκινών που ευνοεί την φλεγμονή)⁽¹⁴⁵⁾. Σε 93 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι Schleithoff και συν. μελέτησαν επί 9 μήνες τη συγκέντρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Διαπίστωσαν ότι όσοι λάμβαναν 50 μg μαζί με 500 mg ασβεστίου/24ωρο είχαν μειωμένη δραστηριότητα των κυτοκινών αυτών, σε σχέση μ' αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και ότι θα έπρεπε η βιταμίνη D₃ να θεωρείται ως ένα νέο μελλοντικό αντιφλεγμονώδες φάρμακο, για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας⁽¹⁴⁶⁾.

3.4. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ)

Οι Poole και συν. που μελέτησαν 44 ασθενείς με ΑΕΕ, διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της βιταμίνης D₃ (όσο χαμηλότερα ήταν αυτά τόσο πιθανότερο ήταν το ΑΕΕ) και μάλιστα υποστήριξαν ότι η υποβιταμίνωση D₃ προηγείται της εγκατάστασης του ΑΕΕ, δηλαδή όπως υποστήριξαν θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη για την εμ-

φάνιση ή μη ΑΕΕ στους ανθρώπους⁽¹⁴⁷⁾. Ωστόσο τα επίπεδα της ΡΤΗ σε κατακλιμένα άτομα είναι μειωμένα εξ αιτίας της κινητοποίησης του ασβεστίου από τα οστά και της αύξησης του ασβεστίου στο αίμα⁽¹⁴⁷⁾.

4. Άλλες δράσεις βιταμίνης D₃

Ανοσολογικά νοσήματα και βιταμίνη D₃: Οι Eleftheriadis και συν. διαπίστωσαν *in vitro*, σε μονοκύτταρα 10 υγιών εθελοντών, ότι η παρικαλιτόλη αναστέλλει την παραγωγή TGF-α και IL-8, γεγονός που επιβεβαιώνει τις ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες του αναλόγου αυτού της βιταμίνης D₃⁽¹⁴⁸⁾. Τα μακροφάγα επίσης αποτελούν τα βασικά κύτταρα στην αθηρωματική πλάκα, όπου οι ανοσολογικοί μηχανισμοί παίζουν σημαντικό ρόλο⁽¹⁴⁹⁾ και μάλιστα θεωρούνται βασικά για τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Η ρενίνη διεγείρει τα κύτταρα αυτά και φυσικά παίζει ρόλο κατά τον τρόπο αυτό στη δημιουργία βλάβης. Όμως τα μακροφάγα χωρίς τη ρενίνη ή με αναστολέα της ρενίνης αδυνατούν να δημιουργήσουν την αθηρωματική πλάκα ή/και να αυξήσουν το μέγεθός της (δηλαδή αυτά χωρίς τους AT-1 υποδοχείς της AG-II δεν μπορούν να προκαλέσουν βλάβη)^(149,150).

Έχει παρατηρηθεί ότι η ένδεια βιταμίνης D₃ ή η διαμονή σε υψηλό γεωγραφικό πλάτος (δηλαδή σε μέρη με λιγότερη ηλιοφάνεια), σχετίζονται μ' έναν αριθμό αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ο διαβήτης τύπου 1, η πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος του Crohn⁽¹⁵¹⁾. Όμως και η ψωρίαση διαπιστώθηκε ότι σχετίζεται με τα επίπεδα της βιταμίνης D₃. Ανάλογα της βιταμίνης D₃ (καλσιποτριόλη, τακαλιτόλη, μαξικαλιτόλη και καλσιτριόλη) διαπιστώθηκε ότι ήταν αποτελεσματικά στη θεραπεία των μέτριων μορφών ψωρίασης⁽¹⁵²⁾.

Ειδικότερα η 1,25(OH)₂D₃ καταστέλλει την αντίδραση του ανοσολογικού

συστήματος, προκαλεί ανοχή και το καθιστά αδρανές. Σε κυτταρικό επίπεδο μειώνει την έκφραση του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας κλάσης II. Βοηθά στη μετατροπή των Th1 κυττάρων σε Th2 (διαμέσου αναστολής της παραγωγής IL-12). Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν συσχέτιση της περιορισμένης έκθεσης στον ήλιο και της μειωμένης πρόσληψης βιταμίνης D₃ με την τροφή, σ' έναν αριθμό αυτοάνοσων νόσων, ενώ άλλες έδειξαν ότι η 1,25(OH)₂D₃ ή τα ανάλογά της ήταν αποτελεσματικά σε ποικίλα μοντέλα πειραματόζων με αυτοάνοσα νοσήματα.

Καρκίνος και βιταμίνη D₃: Η χορήγηση βιταμίνης D₃ βοηθά να διατηρηθεί σε χαμηλά επίπεδα ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και να μειωθεί ο κίνδυνος για καρκίνο⁽²³⁾. Ειδικότερα αν τα επίπεδα της 25(OH)D₃ από 20 ng/ml αυξηθούν κατά 30-50%, θεωρείται ότι μειώνεται ο κίνδυνος για θάνατο από καρκίνο προστάτη, παχέος εντέρου και μαστού^(23,153,154). Όμως και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν τη σημασία των επαρκών ποσοτήτων βιταμίνης D₃ στην πρόληψη διαφόρων καρκίνων⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾. Επίσης, άτομα που ζουν σε Βορειότερες περιοχές των ΗΠΑ, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να καταλήξουν από καρκίνο, σε σύγκριση μ' αυτά που ζουν Νότια⁽¹⁵⁸⁾. Αποδείχτηκε μάλιστα ότι ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο παχέος εντέρου, προστάτη, μαστού, οισοφάγου, ωθηκών και μη-Hodgkin λεμφώματος ήταν μεγαλύτερος σε άτομα που ζούσαν σε υψηλότερα γεωγραφικά πλάτη, τα οποία χαρακτηρίζονται από κατώτερα επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃^(23,153,154). Ειδικότερα, επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν μία αντίστροφη σχέση μεταξύ έκθεσης στον ήλιο και υψηλής συχνότητας καρκίνου του μαστού⁽¹⁵⁹⁾. Μάλιστα, μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι η βιταμίνη D₃ στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού πέτυχε μείωση του κινδύνου γι' αυτόν κατά 45%, για τις γυναίκες που είχαν τα υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούσης βιταμίνης 25(OH)D₃ (60 nmol/L), σε σύγκριση μ' αυτές που είχαν τα χαμηλότερα⁽¹⁶⁰⁾.

Σε μία μελέτη διάρκειας 4 χρόνων, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση 1100 IU βιταμίνης D₃ και 1400-1500 ασβεστίου, σε 403 γυναίκες από τη Νεμπράσκα (έναντι 206 μαρτύρων), μείωσε κατά 77% τους καρκίνους του παχέος εντέρου και του μαστού από την αρχική τους συχνότητα⁽¹⁶¹⁾. Επιπλέον η χορήγηση σε 7 άτομα με καρκίνο του προστάτη 2,5 μγ 1,25(OH)₂D₃ για 6-15 μήνες, έδειξε μία κατά 6-7 φορές μείωση των επιπέδων του PSA (δείκτης εξέλιξης του όγκου)⁽¹⁶²⁾.

Διαβήτης και βιταμίνη D₃: Πειραματικά δεδομένα: Σε μοντέλο μη παχύσαρκων διαβητικών ποντικών, η χορήγηση 1,25(OH)₂D₃ από το στόμα, εμπόδισε την έναρξη του διαβήτη⁽¹⁶³⁾, ενώ η ένδεια βιταμίνης D₃ αύξησε τη συχνότητα του διαβήτη⁽¹⁶⁴⁾.

Κλινικά δεδομένα: Ο διαβήτης τύπου 1 είναι αυτοάνοσο νόσημα, στο οποίο φαίνεται να παίζει ρόλο η βιταμίνη 1,25(OH)₂D₃. Έτσι η λήψη αυξημένων ποσοτήτων βιταμίνης D₃ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης μείωσε την εμφάνιση αυτοαντισωμάτων έναντι των β-κυττάρων των νησιδίων⁽¹⁶⁵⁾. Επίσης αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη D₃ χορηγούμενη σε παιδιά μείωσε τη συχνότητα του διαβήτη τύπου 1. Έτσι σε 10366 παιδιά από την Φιλανδία που έλαβαν 2000 IU βιταμίνης D₃/24ωρο, κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής τους και παρακολούθηθηκαν για 31 χρόνια, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για διαβήτη τύπου 1 μειώθηκε κατά 80%⁽¹⁶⁶⁾.

Μία ακόμη μελέτη σε γυναίκες έδειξε ότι η καθημερινή χορήγηση συνδυασμού 1200 mg ασβεστίου και 800 IU βιταμίνης D₃ μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 κατά 33%, σε σύγκριση με ομάδα που λάμβανε καθημερινά συνδυασμό 600 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D₃⁽¹⁶⁷⁾.

Άλλοι επίσης μελέτησαν τη σχέση της βιταμίνης D₃ με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς, δηλαδή δύο νόσους που ευθύνονται για το 50% του συνόλου της θνησιμότητας στις

Δυτικές χώρες⁽¹⁶⁸⁾. Η συχνότητα του διαβήτη βρέθηκε 4-5 φορές υψηλότερη και τα επίπεδα της 25(OH)D₃ ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σκουρόχρωμα άτομα από την Ασία, που ζούσαν ως μετανάστες στο Ηνωμένο Βασίλειο, σε σύγκριση με τους Καυκάσιους Βρετανούς⁽¹⁶⁹⁾.

Παθογένεια: Η 1,25(OH)₂D διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης, αν και δεν έχει προσδιοριστεί ο υπεύθυνος μηχανισμός^(170,171). Ίσως επηρεάζει τα επίπεδα του ασβεστίου στα παγκρεατικά κύτταρα, όπου το ιόν αυτό αποτελεί έναν ισχυρό διεγέρτη έκκρισης ινσουλίνης. Πληροφορίες επίσης έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D₃ σχετίζονταν με αντίσταση στην ινσουλίνη⁽¹⁶⁵⁾. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D₃ στον ορό όταν ήταν κάτω από 20 ng/ml, σχετίζονταν με μείωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων του παγκρέατος, ενώ η ευαισθησία στην ινσουλίνη ήταν 60% υψηλότερη σε άτομα με επίπεδα 25(OH)D₃ άνω των 30 ng/ml, σε σύγκριση με άτομα που είχαν επίπεδα 25(OH)D₃ 10 ng/ml.

5. Επιβίωση

Στο γενικό πληθυσμό η παρουσία ένδειας βιταμίνης D₃ σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών νόσων⁽¹⁷²⁾. Ο Ravani και συν. βρήκαν ότι η συγκέντρωση της 25(OH)D₃ στο πλάσμα σχετίζεται αντίστροφα με την πρόοδο προς το θάνατο σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2-5^{ου}⁽⁷⁴⁾. Σε 1418 ασθενείς με ΧΝΝ 3-4^{ου} σταδίου και υπερπαραθυρεοειδισμό, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση βιταμίνης D₃ από το στόμα για μέσο διάστημα παρακολούθησης 1,9 χρόνια, μείωσε τον κίνδυνο για θάνατο κατά 26% και τον κίνδυνο για θάνατο ή έναρξη αιμοκάθαρσης κατά 20%, δηλαδή η χορήγηση καλσιτριόλης από στο στόμα σχετίζονταν με χαμηλότερη θνησιμότητα σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς⁽⁷⁴⁾.

Με τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και οι Kovesdy και συν. που μελέτησαν την από του στόματος χορήγηση των αναλόγων της βιταμίνης D₃ σε 520 ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και 3-5^ο στάδιο ΧΝΝ, για 2,1 χρόνια και διαπίστωσαν ότι αυτοί που έλαβαν καλσιτριόλη (το 90,1% 0,25 μg/24ωρο και το 9% 0,5 μg/24ωρο) βελτίωσαν την επιβίωσή τους, σε σύγκριση μ' όσους δεν έλαβαν θεραπεία (p<0,001), όπως επίσης βελτίωσαν και το ρυθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας⁽¹⁷³⁾.

Ο Joergensen και συν. έδειξαν ότι υπάρχει μεγάλη συσχέτιση μεταξύ σοβαρής ένδειας βιταμίνης D₃ και θνητότητας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1⁽¹⁷⁴⁾. Μία μετα-ανάλυση από 18 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες έδειξε ότι η βιταμίνη D₃, ακόμη και σε σχετικά μικρές δόσεις μειώνει την ολική θνησιμότητα⁽³²⁾. Επιπλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση υπολόγισε ότι τα 33 ng/ml 25(OH)D₃ σχετίζονται με 50% μείωση του κινδύνου για καρκίνο παχέος εντέρου, ενώ τα 52 ng/ml με μείωση κατά 50% του καρκίνου του μαστού⁽¹⁷⁵⁾. Ωστόσο άσχετα με την αποτελεσματικότητα των μορφών βιταμίνης D₃ που χρησιμοποιούνται, προς το παρόν δεν έχουν καταγραφεί σαφείς διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα διαφορετικών μορφών βιταμίνης D₃ στον άνθρωπο. Έτσι παρ' όλα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, οι Palmer και συν. σε μία μετα-ανάλυση, που περιέλαβε 76 τυχαιοποιημένες μελέτες με 3667 άτομα με ΧΝΝ, από τη βάση δεδομένων MEDLINE (1966-2007), EMBASE (1980-12007) και COHRANE: α) δεν διαπίστωσαν μείωση του κινδύνου για θάνατο από τη χρήση των σκευασμάτων βιταμίνης D₃ και β) η βιταμίνη D₃ σε τέτοιους ασθενείς ήταν ασαφές αν είχε ωφέλιμες ή βλαπτικές επιδράσεις⁽¹⁷⁶⁾.

5.1. Αιμοκάθαρση

Αρχικά οι Teng και συν. μελέτησαν για 3 χρόνια 67399 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που τους χώρισαν σ' αυτούς που λάμβαναν καλσιτριόλη ή παρικαλσιτόλη (δεν είχαν ομάδα χωρίς βιταμίνη D₃)⁽¹⁷⁷⁾. Διαπίστωσαν ότι υπήρχε προστατευτική δράση της βιταμίνης D₃ σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η οποία σχετιζόταν άμεσα με την ίδια και όχι με τα μέταλλα που σχετίζονται μ' αυτή (ασβέστιο, φώσφορος). Οι Teng και συν. επίσης συνέχισαν τη μελέτη τους μ' άλλους 51037 νέους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς των ΗΠΑ. Δεν λάμβαναν βιταμίνη D₃ 13864 και 37173 λάμβαναν βιταμίνη D₃ ενδοφλέβια. Μετά 2 χρόνια διαπίστωσαν ότι η επιβίωση σ' αυτούς που λάμβαναν βιταμίνη D₃ ήταν 75,6% και σ' αυτούς που δεν λάμβαναν 58,7% (p<0,001). Δηλαδή σ' αυτούς που λάμβαναν ενδοφλέβια βιταμίνη D₃ η θνησιμότητα ήταν 20% χαμηλότερη, έναντι αυτών που δεν λάμβαναν καθόλου βιταμίνη D₃⁽¹⁷⁸⁾. Αντίστοιχα οι Tentori και συν. έδειξαν ότι η θνησιμότητα ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που λάμβαναν δοξικασιφερόλη και παρικαλσιτόλη, σε σύγκριση μ' αυτούς που λάμβαναν καλσιτριόλη, διαφορά που τελικά δεν ήταν σημαντική⁽¹⁷⁹⁾.

Επίσης οι Shoji και συν. μελέτησαν 162 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που λάμβαναν βιταμίνη D₃ από το στόμα (δόση από 0,25-1,5 μg/24ωρο με μέση δόση 0,5 μg/24ωρο) και 80 μάρτυρες που δεν λάμβαναν αγωγή. Διαπίστωσαν ότι η χρήση της βιταμίνης D₃ από το στόμα σχετιζόταν με μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο. Η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη που έδειξε ότι η αλφακαλσιφερόλη έχει προστατευτική επίδραση στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα των ασθενών με τελικό στάδιο ΧΝΝ⁽¹⁸⁰⁾.

Οι Wolf και συν. στις ΗΠΑ μελέτησαν 825 πρωτο-εντασσομένους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που προέρχονταν από 569 μονάδες αιμοκά-

θαρσης. Μόνο το 22% είχε επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃>30 ng/ml, ενώ το 60% είχε επίπεδα μεταξύ 10-30 ng/ml. Οι υπόλοιποι (18%) είχαν σοβαρή έλλειψη της βιταμίνης 25(OH)D₃ (<10 pg/ml)⁽¹⁸¹⁾. Αυτοί που είχαν επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃<10 pg/ml είχαν σημαντικά αυξημένες όλες τις αιτίες θανάτου, σε σύγκριση μ' όσους είχαν επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D₃ φυσιολογικά κατά τις πρώτες 90 ημέρες θεραπείας με αιμοκάθαρση. Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος πρόωρου θανάτου (πρώτες 90 ημέρες) στα άτομα με επίπεδα 25(OH)D₃ από 6-13 pg/ml, σε σύγκριση μ' αυτά που είχαν επίπεδα>13 pg/ml⁽¹⁸¹⁾.

Τέλος σε 67399 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς των ΗΠΑ (29021 υπό παρικαλσιτόλη και 38378 υπό καλσιτριόλη) μελέτησαν για 36 μήνες την επιβίωση και διαπίστωσαν ότι η ομάδα που λάμβανε παρικαλσιτόλη είχε 8% καλύτερη επιβίωση (59% έναντι 51%). Όταν μάλιστα ορισμένους που λάμβαναν παρικαλσιτόλη τους χορήγησαν καλσιτριόλη (p<0,001) και το αντίθετο, διαπίστωσαν και πάλι την υπεροχή της παρικαλσιτόλης (αυτοί που λάμβαναν παρικαλσιτόλη είχαν στα επόμενα 2 χρόνια επιβίωση 73% και αυτοί που λάμβαναν καλσιτριόλη 64%)⁽⁷⁰⁾.

Παθογένεια: Είναι γνωστό ότι οι αιφνίδιοι θάνατοι στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς κυμαίνονται από 1,4-25%^(182,183). Το διάστημα Q-T αποτελεί δείκτη που υποδηλώνει τη διάρκεια της κοιλιακής εκπόλωσης και απαναπόλωσης και η παράτασή του ίσως προδιαθέτει σε επανείσοδο του ερεθίσματος και αρρυθμίες. Ασθενείς με παρατεταμένο Q-T διάστημα, που ήταν κατά τα άλλα υγιείς ή και υπερτασικοί, είχαν αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα⁽¹⁸⁴⁾, ενώ σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ένα παρατεταμένο Q-T αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας και δείχνει τάση για αρρυθμίες και για θάνατο απ' αυτές⁽¹⁸⁵⁾.

6. Βιβλιογραφία

1. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 2008; 33: 90-94.
2. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Haddad JG. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest* 1984; 74:1966-1971.
3. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, Haddad JG. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 969-975.
4. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: Additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1268-1276
5. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370-1378.
6. Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism-unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 2007; 40: 1190-1195.
7. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1171-1178.
8. Cozzolino M, Missaglia E, Ortiz A, et al. Vascular calcification in patients with renal insufficiency. *European Nephrology* 2011; 5(1): 20-28.
9. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(1): 127-134.

10. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2006; 116: 1703-1712.
11. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 115-124.
12. Biggar PH, Liangos O, Fey H, Brandenburg CM, Ketteler M. Vitamin D, chronic kidney disease and survival: a pluripotent hormone or just another bone drug? *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 7-18.
13. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.
14. Monk RD, Bushinsky DA. Making sense of the latest advice on vitamin D therapy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 994-998.
15. Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 453-461.
16. Highwood EJ, Kinnersley RP. When smoke gets in our eyes: the multiple impacts of atmospheric black carbon on climate, air quality and health. *Environ Int* 2006; 32: 560-566.
17. Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(1): 1-12.
18. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc* 1987; 46: 1876-1882.
19. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373-378.
20. Diffey BL. Solar ultraviolet radiation effects on biologic systems. *Phys Med Biol* 1991; 36: 299-328.

21. Stamp TCB, Round JM. Seasonal changes in human plasma levels of 25-hydroxyvitamin D. *Nature* 1974; 247: 563-565.
22. Lips P, Hackeng WHL, Jongen MJM, van Ginkel FC, Netelenbos JC. Seasonal variations in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 204-206.
23. Holick MF. Vitamin D. Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-371.
24. Stalgis-Bilinski KL, Boyages J, Salisbury EL, Dunstan CR, Henderson SI, Talbot PL. Burning daylight: balancing vitamin D requirements with sensible sun exposure. *Med J Aust* 2011; 194(7): 345-348.
25. Davis S, Capjack L, Kerr N, Fedosejevs R. Clothing as protection from ultraviolet radiation: which fabric is most effective? *Int J Dermatol* 1997; 36: 374-379.
26. Hoffmann K, Laperre J, Avermaete A, Altmeyer P, Gambichler T. Defined UV protection by apparel textiles. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1089-1094.
27. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 199-201.
28. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-693.
29. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
30. Mason C, Xiao L, Imayama I, et al. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* May 2011 ajpgn.015552.
31. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* 1998; 8: 222-230.

32. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 2005; 289: F8-F28.
33. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ* 2006; 84: 485-491.
34. Vanga SR, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2010; 106: 798-805.
35. Levin A, bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease; results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-38.
36. Ozfirat Z, Chowdury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010; 86: 18-25.
37. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159-1165.
38. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1144-1151.
39. Prie D, Urena Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009; 75: 882-889.
40. Cesari M, Incalzi RA, Zamboni V, Pahor M. Vitamin D hormone: A multitude of actions potentially influencing the physical function decline in the older persons. *Geriatr Gerontol* 2011; 10: 133-142.
41. Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M, et al. Vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; 158: 1733-1741.

42. Branisteanu DD, Leenaerts P, Damme BV, Bouillon R. Partial prevention of active Heymann nephritis by 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 412-417.

43. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 724-731.

44. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998, 53:1696-1705.

45. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137-1142.

46. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 114-117.

47. Abe H, Iehara N, Utsunomiya K, Kita T, Doi T. A vitamin D analog regulates mesangial cell smooth muscle phenotypes in a transforming growth factor- β type II receptor-mediated manner. *J Biol Chem* 1999; 274: 20874-20878.

48. Zhang Z, Sun L, Wang Y, et al. Renoprotective role of vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 163-171.

49. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephritic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575-582.

50. Huang CQ, Ma GZ, Tao MD, Ma XL, Feng J, Liu QX. The relationship between renal injury and change in vitamin D metabolism in aged rats with insulin resistance or type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2008; 36(2): 289-295.

51. Holm J, Hemmingsen L, Nielsen NV. Low-molecular-mass proteinuria as a marker of proximal renal tubular dysfunction in normo- and microalbuminuric non-insulin-dependent diabetic subjects. *Clin Chem* 1993; 39: 517-519.
52. Yaqoob M, McClelland P, Patrick AW, et al. Tubulopathy with macroalbuminuria due to diabetic nephropathy and primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 47(Suppl): S101-S104.
53. Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1543-1551.
54. Mathieu C, Van Der Schueren BJ. Vitamin D deficiency is not good for you. Editorial. *Diabetes Care* 2011; 34: 1245-1246.
55. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249-255.
56. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 647-652.
57. Nishiyama A, Seth DM, Navar IG. Renal interstitial fluid concentrations of angiotensin I and II in anesthetized rats. *Hypertension* 2002; 39: 129-134.
58. Navar IG, Inscho EW, Majid SA, et al. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev* 1996; 76: 425-536.
59. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: Overview of the renin-angiotensin system-an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 2003; 144: 2179-2183.

60. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR. Renal rennin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistological, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* 1993; 265: F477-F486.

61. Zimpelmann J, Kumar D, Levine DZ, et al. Early diabetes mellitus stimulates proximal tubule renin mRNA expression in the rat. *Kidney Int* 2000; 58: 2320-2330.

62. Singh R, Sinhg AK, Alavi N, et al. Mechanism of increased angiotensin II levels in glomerular mesangial cells cultured in high glucose. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 873-880.

63. Vidotti DB, Casarini DE, Crisovan PC, et al. High-glucose concentration stimulates intracellular rennin activity and angiotensin II generation in rat mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F1039-F1045.

64. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-331.

65. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E125-E132.

66. Gupta S, Clarkson MR, Duggan J, et al. Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointestinal fibrosis. *Kidney Int* 2000; 58: 1389-1399.

67. Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, et al. The renin-angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiological and therapeutic considerations. *Diabet Med* 2003; 20: 607-621.

68. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-κB signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1741-1752.

69. Selvaraj P, Prabhu AS, Harishankar M, Alagarasu K. Plasma 1,25-dihydroxy vitamin D(3) level and expression of vitamin D receptor and cathelicidin in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol* 2009; 29(4): 470-478.
70. Wolf M, Thadhani R. Vitamin D in patients with renal failure: A summary of observational mortality studies and steps moving forward. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 487-490
71. Al-Aly Z, Oazi RA, Gonzalez EA, et al. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact RTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CDK. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 59-68.
72. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823-2828.
73. Szeto CC, Li PK. The use of vitamin D analogues in chronic kidney disease: possible mechanisms beyond bone and mineral metabolism. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009; 2: 205-212.
74. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1613-1619.
75. Schnaper HW, Hayashida T, Hubchak SC, Poncelet AC. TGF-beta signal transduction and messangial cell fibrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F243-F252.
76. Hullett DA, Laeseke PI, Malin G, Nessel R, Sollinger HW, Becker BN. Prevention of chronic allograft nephropathy with vitamin D. *Transplant International* 2005; 18: 1175-1186.
77. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1alpha,25-dihydroxyvitamin d(3) and mycophenolate motifit treatment mediated transplantation tolerance. *J Immunol* 2001; 167: 1945-1953.

78. Redaelli CA, Wagner M, Gunter-Duwe D, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ shows strong and additive immunoregulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. *Kidney Int* 2002; 61: 288-296.

79. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238.

80. Zehnder D, Bland R, Chana RS, et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 621-629.

81. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, et al. 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005; 111: 1666-1671.

82. Schluter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamins and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1992; 263: H1739-H1746.

83. Thomasset M, Parkes CO, Cuisinier-Gleizes P. Rat calcium-binding proteins: distribution, development, and vitamin D dependence. *Am J Physiol* 1982; 243: E483-E488.

84. Kim HW, Park CW, Shin YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: C21-C29.

85. Thadhani R, Appelbaum E, Chang Y, et al. Vitamin D receptor activation and left ventricular hypertrophy in advanced kidney disease. *Am J Nephrol* 2011; 33(2): 139-149. Epub 2011 Jan 18.

86. Mizobuchi M, Nakamura H, Tokumoto M, et al. Myocardial effects

of VDR activators in renal failure. *J Ster Biochem & Mol Biol* 2010; 121: 188-192.

87. Becker LE, Koleganova N, Piecha G et al. Effect of paricalcitol and calcitriol on aortic wall remodeling in uninephrectomized ApoE knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F772-F782.

88. Li YC. The role of vitamin D in chronic renal failure. *US Renal Disease* 2006; 17-20.

89. Park CW, Oh YS, Shim YS, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 73-81.

90. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 903-905.

91. Qiao G, Kong J, Uskokovic M, Li YC. Analogs of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 96: 59-66.

92. Sigmund CD. Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D(3). *J Clin Invest* 2002; 110: 155-156.

93. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *BMJ Clin Research Ed* 1982; 285: 919-923.

94. Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, Yoshimi H, Takishita S. Seasonal variations in office, home and 24h ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 1421-1425.

95. Narang R, Wasir HS. Seasonal variation in the incidence of hypertension and coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1996; 56: 90-92.

96. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150-156.

97. Rosenthal T. Seasonal variations in blood pressure. *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13: 267-272.

98. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713-719.

99. Judd ES, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PWF, Tangpricha V. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 136-141.

100. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373.

101. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormone in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649-654.

102. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995; 345: 104-107.

103. Voors AW, Johnson WD. Altitude and arteriosclerotic heart disease mortality in white residents of 99 of the 100 largest cities in the United States. *J Chronic Dis.* 1979; 32: 157-162.

104. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328.

105. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: Why and what to do about it? *Heart Fail Rev* 2006; 11: 25-33.

106. Harburg E, Gleiberman L, Roeper P, Schork MA, Schull WJ. Skin color, ethnicity, and blood pressure, I: Detroit blacks. *Am J Public Health* 1978; 68: 1177-1183.

107. Klag MJ, Whelton PK, Coresh J, Grim CE, Kuller LH. The association of skin color with blood pressure in U.S. blacks with low socioeconomic status. *JAMA* 1991; 265: 599-602.

108. Drizd T, Dannenberg AL, Engel A. Blood pressure in persons 18-74 years of age in 1976-1980, and trends in blood pressure from 1960 to 1980 in the United States. Washington, DC: US Public Health Service; 1986: 1-68. Vital and Health Statistics, Series 11, No. 234. DHHS publication 86-1684.

109. Chaturvedi N, McKeigue PM, Marmot MG. Resting and ambulatory blood pressure differences in Afro-Caribbeans and Europeans. *Hypertension* 1993; 22: 90-96.

110. Kuneš J, Tremblay J, Bellavance F, Hamet P. Influence of environmental temperature on the blood pressure of hypertensive patients in Montreal. *Am J Hypertens* 1991; 4: 422-426.

111. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens* 1993; 11: 1267-1274.

112. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 405-413.

113. Boneh-Kristal E, Harari G, Green M, Ribak J. Summer-winter variation in 24-h ambulatory blood pressure. *Blood Press Monitoring* 1996; 1: 87-94.

114. Argiles A, Lorho R, Serval MF, Couret I, Chong G, Mourad G. Blood pressure is correlated with vitamin D(3) serum levels in dialysis patients. *Blood Purif* 2002; 20: 370-375.

115. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ sup-

press renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282: 29821-29830.

116. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1α-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008; 74: 170-179.

117. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008; 74: 1394-1402.

118. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30: 1289-1294.

119. Lind L, Hanni A, Lithell H, et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995; 8: 894-901.

120. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-dihydroxyvitamin D levels and risk of incidence hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-1069.

121. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008; 52: 828-832.

122. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, et al. Vitamin D intake and risk of incidence hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005; 46: 676-682.

123. Duprez D, Buyzwe M, de Backer T, Clement D. Relationship between vitamin D₃ and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension. *Blood Press* 1994; 3: 389-393.

124. Resnick LM, Laragh JH. Short-term effects of 1,25-dihydroxy vitamin D₃ on blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int* 1984; 26: 206 (Abstract).

125. Lind L, Lithell H, Skarfors E, Wide L, Ljunghall S. Reduction of blood pressure by treatment with alphacalcidol: a double-blind, placebo-controlled study in subjects with impaired glucose tolerance. *Acta Med Scand* 1988; 223: 211-217.

126. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-1637.

127. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-710.

128. Kimura Y, Kawamura M, Owada M, et al. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Intern Med* 1999; 38: 31-35.

129. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 1989; 13: 954-959.

130. Merke J, Milde P, Lewicka S, Hugel U, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest* 1989; 83: 1903-1915.

131. Zehnder D, Bland R, Walker EA, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2465-2473.

132. Wu-Wong JR, Nakane M, Traylor L, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney failure: is there a role in vitamin D analogs. *Curr Opin Invest Drug* 2005α; 6: 245-254.

133. Wu-Wong JR, Nakane R, Ruan X, et al. The role of vitamin D receptor in regulating rennin (abstract no. So35). XLIII European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress; 2005β; 4-7 Jun, Istanbul.

134. Nakane M, Fey TA, Droz BA, et al. Effect of paricalcitol on renal renin mRNA expression in vitamin D-deficient rats (abstract no. TH-P0288). American Society of Nephrology (ASN) 38th Renal Week Meeting: 2005 Nov 8-13 Philadelphia (PA).

134α. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755-1760.

135. Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 1: 613.

136. Vik T, Try K, Thelle DS, Forde OH. Tromso Heart Study: Vitamin D metabolism and myocardial infraction. *Br Med J* 1979; 2: 176.

137. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Mim T, Beaglehole R. Myocardial infraction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels: A community-based study. *Intern J Epidemiology* 1990; 19: 559-563.

138. Lund B, Badskjaer J, Lund BJ, Soerensen OH. Vitamin D and ischaemic heart disease. *Horm Metab Res* 1978; 10: 553-556.

139. Trivedi HS. Bone mineral parameters, vitamin D, and outcomes in chronic kidney disease. Renal week. Am Soc Nephrol Annual Meetings, Emerging therapies for management of mineral bone disorders in chronic

kidney disease 2007.

140. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(43): 16810-16815.

141. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 339-348.

142. Abdullah M, Bigras JL, McCrindle BW. Dilated cardiomyopathy as a first sign of nutritional vitamin D deficiency rickets in infancy. *Can J Cardiol* 1999; 15: 699-701.

143. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 105-112.

144. Mann DL, Yong JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994; 105: 897-904.

145. Mathieu C, Adorini L. The coming of age 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174-179.

146. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 754-759.

147. Poole K,E, Loveridge N, Barker PJ, et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke* 2006; 37: 243-245.

148. Eleftheriadis T, Antoniadis G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I, Galaktikou G. Paricalcitol reduces basal and lipopolysaccharide-induced (LPS) TNF- α and IL-8 production by human peripheral blood mononuclear

cells. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 181-185.

149. Lu H, Rateri DL, Feldman DL, et al. Renin inhibition reduces hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 984-993.

150. Luft FC. Renin inhibition and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2474-2476.

151. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182: 71-78.

152. Bruce S, Epinette WW, Funicella T, et al. Comparative study of calcipotriene (MC 903) ointment and fluocinonide ointment in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 755-759

153. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Rossof AH, Oglesby P. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: A 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985; 9: 307-309.

154. Rygiel KA. Vitamin D today and tomorrow-Prophylactic and therapeutic "road map" for family physicians. *Probl Med Rodz* 2010; 2(31): 50-56.

155. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990; 19: 614-622.

156. Bostick RM, Potter JD, Sellers TA, McKenzie DR, Kushi LH, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1302-1317.

157. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, et al. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 907-917.

158. Apperley FL. The relation of solar radiation to cancer 21. mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1: 191-195.

159. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-687.

160. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(2): 469-477.

161. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-1591.

162. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Urol* 1998; 159: 2035-2039.

163. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ completely promotes NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003; 417: 77-80.

164. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Diabetologia* 2004; 47: 451-462.

165. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-825.

166. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.

167. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-656.

168. Federal Statistical Office, 2003. Statistical Yearbook 2003 for Foreign Countries. Wiesbaden, Germany.

169. Pal BR, Marsall T, James NJ, Shaw NJ. Distribution analysis of vitamin D highlights differences in population subgroups: preliminary observations from a pilot study in UK adults. *J Endocrinol* 2003; 179: 119-129.

170. Kadowaki S, Norman AW. Demonstration that the vitamin D metabolite 1,25(OH)₂-vitamin D₃ and not 24R,25(OH)₂-vitamin D₃ is essential for normal insulin secretion in the perfused rat pancreas. *Diabetes* 1985; 34: 315-320.

171. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic β-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology* 1994; 134: 1602-1610.

172. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 88-95.

173. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168(4): 397-403.

174. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, et al. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1081-1085.

175. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167(16): 1730-1737.

176. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Stripoli GF. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007; 147(12): 840-853.

177. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing

hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-456.

178. Teng M, Wolf M, Ofsthun JM, Herman MA, Camargo CA Jr, Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *JASN* 2005; 16: 1115-1125.

179. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70(10): 1858-1865.

180. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. Lower risk cardiovascular mortality in oral 1 α -hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 179-184.

181. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-1013.

182. Chazan JA. Sudden death in patients with chronic renal failure on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 16: 447-448.

183. Multicenter, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. *Lancet* 1988; ii: 305-308.

184. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predict cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84: 1516-1523.

185. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 834-842.

Ερωτήσεις

1. Η λήψη υπεριώδους ακτινοβολία είναι:

- α) Περισσότερη κοντά στον Ισημερινό;
- β) Λιγότερη κοντά στον Ισημερινό;
- γ) Περισσότερη το χειμώνα;
- δ) Λιγότερη το χειμώνα;
- ε) Τα α και δ είναι σωστά;
- στ) Τα β και γ είναι σωστά;

2. Ποια σχέση υπάρχει μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και βιταμίνης D₃;

- α) Τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D₃ σχετίζονται με υπέρταση;
- β) Τα αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D₃ σχετίζονται με υπέρταση;
- γ) Δεν υπάρχει συσχέτιση επιπέδων βιταμίνης D₃ και υπέρτασης;
- δ) Η χορήγηση βιταμίνης D₃ δεν επηρεάζει τα επίπεδα της αρτηριακή πίεσης;

3. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D₃ διαπιστώθηκε επιδημιολογικά ότι:

- α) Σχετίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα ορισμένων καρκίνων;
- β) Σχετίζονται με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη;
- γ) Σχετίζονται με συχνότερη εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

4. Τα επίπεδα της βιταμίνης D₃ στο αίμα φυσιολογικών ατόμων:

- α) Δεν είναι γενικά ικανοποιητικά;
- β) Εξαρτώνται από την απόσταση της χώρας κατοικίας των ατόμων από τον

Ισημερινό (υψηλότερα στις περί τον ισημερινό χώρες);

γ) Εξαρτώνται από το χρώμα του δέρματος, την έκθεση στον ήλιο και την χρήση προστατευτικών αλοιφών έναντι του ήλιου;

δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

5. Είναι απαραίτητη η χορήγηση βιταμίνης D₃ στους ανθρώπους των Δυτικών χωρών;

α) Ναι στους περισσότερους;

β) Ναι σε όσους εκτίθενται στον ήλιο ελάχιστα;

γ) Ναι αν είναι μαύροι ή παχύσαρκοι;

δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

Απαντήσεις

1. ε

2. β

3. δ

4. δ

5. δ

Η χρήση των ασβεστομιμητικών, των διφωσφονικών και της καλσιτονίνης

Βασίλειος Δεβετζής
Ειδικευόμενος Νεφρολογίας

Στυλιανός Παναγούτσος
Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής
Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

1. Ασβεστομιμητικά

Κύρια σημεία

- Τα καλσιμιμητικά (ασβεστομιμητικά) μιμούνται ή ενισχύουν τη δράση και τα αποτελέσματα του εξωκυττάριου ασβεστίου στο επίπεδο του υποδοχέα (αντίληψης) του ασβεστίου (CaSR-Calcium sensing receptor) στους παραθυρεοειδείς αδένες, στους νεφρούς και στα οστά

- Το *cinacalcet* φαίνεται να αποτελεί εναλλακτική θεραπεία της παραθυρεοειδεκτομής σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (ΠΥΠΘ), οι οποίοι δεν πληρούν τα κριτήρια ή δεν επιθυμούν να χειρουργηθούν

- Το *cinacalcet* είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοεισμού (ΔΥΠΘ) της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) και η δράση του είναι ανεξάρτητη από τη χρήση βιταμίνης D₃

- Για τη θεραπεία του ΔΥΠΘ το *cinacalcet* χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με βιταμίνη D₃

- Φαίνεται ότι το *cinacalcet* έχει θετική επίδραση στον εμμένοντα ΥΠΘ της μεταμόσχευσης, χωρίς ωστόσο η χρήση του να είναι σαφώς τεκμηριωμένη, εξαιτίας έλλειψης μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών

- Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO (Kidney Disease Improv-

ing Global Outcomes) του 2009, προτείνουν για την αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ σε ασθενείς με ΧΝΝ 5^{ου} σταδίου τη χρήση καλσιτριόλης ή αναλόγων της βιταμίνης D₃ ή καλσιμιμητικών ή και συνδυασμού καλσιμιμητικών με καλσιτριόλη ή αναλόγων της βιταμίνης D₃, με στόχο τη διατήρηση της iPTH σε επίπεδα 2πλάσια έως 9πλάσια των ανώτερων φυσιολογικών ορίων

1.1. Εισαγωγή

Τα καλσιμιμητικά (ασβεστιομιμητικά) τελεολογικά είναι οι παράγοντες εκείνοι, ενδογενείς ή εξωγενείς, οι οποίοι μιμούνται ή ενισχύουν τη δράση και τα αποτελέσματα του εξωκυττάριου ασβεστίου στο επίπεδο του υποδοχέα (αντίληψης) του ασβεστίου (CaSR-Calcium sensing receptor). Ο τρόπος δράσης των συνθετικών καλσιμιμητικών τα κατέστησε τα τελευταία χρόνια δυναμικούς φαρμακολογικούς παράγοντες για την καταστολή της έκκρισης παραθορμόνης (PTH) από τους παραθυρεοειδείς αδένες ασθενών με υπερπαραθυρεοειδισμό οποιασδήποτε αιτιολογίας⁽¹⁾. Μετά από σειρά προκλινικών και κλινικών μελετών, η πρωτότυπη ουσία *cinacalcet* με την εμπορική ονομασία Sensipar®⁽²⁾ στις ΗΠΑ και Mimpara®⁽³⁾ στην Ευρώπη έχει πάρει ένδειξη για τη αντιμετώπιση:

α. του δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμού σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου που βρίσκονται σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας,

β. της υπερασβεστιαμίας σε ασθενείς με καρκίνο των παραθυρεοειδών αδένων και

γ. της υπερασβεστιαμίας του πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμού σε ασθενείς όπου η παραθυρεοειδεκτομή αντενδείκνυται ή δεν είναι κατάλληλη.

Το γεγονός αυτό οδήγησε στη χρήση των παραπάνω σκευασμάτων από πληθώρα ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων.

Υποδοχέας (αντίληψης) του εξωκυττάριου ασβεστίου (CaSR-*calcium sensing receptor*): Ο υποδοχέας του ασβεστίου ή υποδοχέας αντίληψης/αίσθησης του εξωκυττάριου ασβεστίου ανακαλύφθηκε και κλωνοποιήθηκε μόλις το 1993 από βόειο παραθυρεοειδή⁽⁴⁾. Ανήκει στη κατηγορία των υποδοχέων που συνδέονται με G-πρωτεΐνες και αποτελείται από μία δίλοβη εξωκυττάρια περιοχή, 7 υδρόφοβες διαμεμβρανικές έλικες και μία ενδοκυττάρια καρβοξυτελική περιοχή που συνδέεται και ενεργοποιεί μία G-πρωτεΐνη. Αυτή με τη σειρά της ενεργοποιεί την φωσφολιπάση C και αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση, δίνοντας έτσι το έναυσμα για ένα καταρράκτη ενδοκυττάριων σημάτων, με τελικό αποτέλεσμα την απελευθέρωση ασβεστίου από τις ενδοκυττάρια αποθήκες (ενδοπλασματικό δίκτυο) στο κυτταρόπλασμα και κατ' αυτό τον τρόπο την μείωση της έκκρισης PTH από τα κύτταρα των παραθυρεοειδών. Ο CaSR βρίσκεται σε διάφορους τύπους κυττάρων σ' όλο σχεδόν τον ανθρώπινο οργανισμό, ωστόσο η έκφρασή του στους παραθυρεοειδείς, στους νεφρούς και στα οστά είναι αυτή που καθορίζει το σημαντικό του ρόλο στην ομοίωση του Ca²⁺ και ως εκ τούτου στη ρύθμιση της έκκρισης PTH^(1,5-7). Πολύ μικρές μεταβολές της συγκέντρωσης του Ca²⁺ αρκούν για να ενεργοποιήσουν τον CaSR, έτσι ώστε να πιθανολογείται η ύπαρξη περισσότερων από ένα σημείων σύνδεσης του Ca²⁺ στον υποδοχέα. Είναι ενδιαφέρον ότι τα καλσιμμητικά φάρμακα που διατίθενται αυτή τη στιγμή στο εμπόριο (*cinacalcet*) συνδέονται σε διαφορετικό σημείο του CaSR, το οποίο μάλιστα βρίσκεται στην διαμεμβρανική περιοχή του υποδοχέα, ευαισθητοποιώντας τον στην ενεργοποίηση από το εξωκυττάριο Ca²⁺⁽¹⁾.

Στους παραθυρεοειδείς αδένες ο CaSR εκφράζεται στα βασικά κύτταρα και ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου της PTH, τη σύνθεση και έκκρισή της και τον πολλαπλασιασμό των παραθυρεοειδικών κυττάρων, ανάλογα

με τα επίπεδα του Ca²⁺. Επίσης, αυξάνει την τοπική έκφραση του υποδοχέα της βιταμίνης D₃ (VDR) και έτσι ενισχύει τη γνωστή ανασταλτική δράση της βιταμίνης D₃ στην PTH. Παρομοίως, η βιταμίνη D₃ φαίνεται να αυξάνει την έκφραση του CaSR, δρώντας εμμέσως στην καταστολή της σύνθεσης και έκκρισης PTH^(1,6).

Στους νεφρούς ο CaSR εκφράζεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στον άπω νεφρώνα, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της επαναρρόφησης και έκκρισης Ca²⁺ διαμέσου αύξησης της έκφρασης των VDR και αναστολής της σύνθεσης βιταμίνης D₃^(1,6).

Στα οστά υπάρχουν ενδείξεις ότι ο CaSR εκφράζεται, τόσο στους οστεοβλάστες, όσο και στους οστεοκλάστες και στα χονδροκύτταρα, ενώ η ενεργοποίησή του οδηγεί σε σχηματισμό οστού και αναστολή της οστικής απορρόφησης^(1,6).

2.2. Περί ασβεστιομιμητικών

Τα καλσιμιμητικά διακρίνονται σε δύο τύπους: τα τύπου 1, που περιλαμβάνουν το ίδιο το Ca²⁺ και άλλες κατιονικές ενώσεις (δισθενή και τρισθενή ανόργανα κατιόντα, πολυαμίνες, αμινογλυκοσίδες, πολυσθενή αμινοξέα και πεπτίδια) που ενεργοποιούν άμεσα τον CaSR και τα τύπου 2, τα οποία δεν έχουν αμιγώς αγωνιστική δράση στον υποδοχέα, παρά δρουν ως αλλοστερικοί τροποποιητές του και τον καθιστούν έτσι πιο ευαίσθητο στο ήδη υπάρχον Ca²⁺⁽⁶⁾. Τα πρώτα ισχυρά και εκλεκτικά καλσιμιμητικά ανακαλύφθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν σε διάφορα πειραματικά πρωτόκολλα στα μέσα της 10ετίας του '90, επιφέροντας ενθαρρυντικά αποτελέσματα, καθώς φάνηκε ότι αναστέλλουν σε μεγάλο βαθμό την έκκριση PTH με προ-

ϋπόθεση την παρουσία Ca^{2+} (8,9). Μάλιστα τα πρώτης γενιάς καλσιμιμητικά, τουτέστιν το NPS R-568 και το αποχλωριωμένο παράγωγο του NPS R-467 επέφεραν σημαντική μείωση της PTH και του ολικού Ca^{2+} , ενώ παράλληλα ελάττωσαν τον πολλαπλασιασμό των παραθυρεοειδικών κυττάρων και βελτίωσαν τον οστικό μεταβολισμό σε πειραματικά μοντέλα ΧΝΝ^(10,11). Ωστόσο, αποσύρθηκαν γρήγορα και υποσκελίστηκαν από τη ανακάλυψη του *cinacalcet* που θεωρείται καλσιμιμητικό φάρμακο δεύτερης γενιάς με πιο προβλεπόμενες και σταθερές φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Όλα τα καλσιμιμητικά φάρμακα τύπου 2 είναι παράγωγα της φαινυλαλκυλαμίνης⁽¹⁾.

2.2.1. Κλινικές εφαρμογές των καλσιμιμητικών

2.2.1.1. Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥΠΘ)

Κλινική εικόνα - Παθογένεια: Ο ΠΥΠΘ αποτελεί ενδοκρινική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή PTH. Τα αίτια της διαταραχής αυτής είναι κατά σειρά συχνότητας το μονήρες αδένωμα ενός παραθυρεοειδούς αδένου (80%), η διάχυτη υπερπλασία των παραθυρεοειδών (15%), πολλαπλά αδενώματα των παραθυρεοειδών (5%) και σπανιότερα το καρκίνωμα (<1%). Η επίπτωση του ΠΥΠΘ ανέρχεται σε περίπου 3-4/1000 στο γενικό πληθυσμό, ενώ αυξάνεται στις μεταμηνοπαυσιακές γυναίκες⁽¹²⁻¹⁴⁾. Παλαιότερα, η διάγνωση του ΠΥΠΘ γινόταν κυρίως κλινικά από τα συμπτώματα υποτροπιάζουσας νεφρολιθίασης, οστικής νόσου (ινώδης κυστική οστεΐτιτιδα) και σοβαρής υπερασβεστιαϊμίας (νευρομυϊκές διαταραχές, αφυδάτωση κ.ά) που συνοδεύουν το σύνδρομο. Ωστόσο, σήμερα η νόσος διαγιγνώσκεται σε πολύ πρωιμότερα στάδια, καθώς ο βιοχημικός έλεγχος ρουτίνας είναι πλέον διαθέσιμος σε ολοένα μεγαλύτερο τμήμα του

γενικού πληθυσμού παγκοσμίως. Έτσι οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται τα τελευταία χρόνια στο στάδιο του ασυμπτωματικού ή μέτριας βαρύτητας υπερπαραθυρεοειδισμού⁽¹⁴⁾. Κατ' αντιστοιχία η χειρουργική αντιμετώπιση με εκτομή των πασχόντων αδένων που αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε συμπτωματικούς ασθενείς με βαριά νόσο, τείνει να αντικατασταθεί, εν μέρει τουλάχιστον, από τη συντηρητική ή και φαρμακευτική αντιμετώπιση σε πιο ήπια ή ασυμπτωματική νόσο⁽¹⁾. Έτσι, έχουν πλέον θεσπιστεί ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης σε ασθενείς με ασυμπτωματικό ΠΥΠΘ οι οποίες είναι⁽¹⁵⁾:

- α) ασβέστιο ορού >1 mg/dl πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια,
- β) ασβέστιο ούρων 24ώρου: αδιάφορο,
- γ) κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min,
- δ) οστική πυκνότητα: T-score <-2,5 σε οποιοδήποτε σημείο ή ιστορικό προηγθέντος κατάγματος καταπόνησης και
- ε) ηλικία <50 έτη.

Οι υπόλοιποι ασθενείς που δεν επιθυμούν ή δεν κρίνεται σκόπιμο να χειρουργηθούν ή δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά με προϋπόθεση την παρακολούθηση του ολικού Ca²⁺ και της κρεατινίνης ετησίως και της οστικής πυκνότητας κάθε 1-2 έτη⁽¹⁵⁾. Στο σημείο αυτό έρχεται να συνεισφέρει η φαρμακευτική αντιμετώπιση στην οποία περιλαμβάνονται μέχρι σήμερα 4 κατηγορίες φαρμάκων, τα διφωσφονικά, τα οιστρογόνα, οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων και τα καλσιμιμητικά. Το *cinacalcet* ωστόσο φαίνεται να είναι μοναδική φαρμακευτική θεραπεία, η οποία ελαττώνει τη συγκέντρωση του ασβεστίου σε χρόνια βάση και έτσι να αποτελέσει εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς με ΠΥΠΘ⁽¹⁾.

Τα καλσιμιμητικά στον ΠΥΠΘ: Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι το *cinacal-*

ceτ βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ και μειώνει το ασβέστιο και την PTH σε ασθενείς με ΠΥΠΘ, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα⁽¹²⁾. Μάλιστα το ολικό Ca²⁺ φαίνεται να ελαττώνεται ήδη από τη δεύτερη δόση του φαρμάκου, ενώ και σε χορήγηση ενός έτους, το 73% των ασθενών αποκατέστησαν φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και μείωσαν την PTH κατά 7,6%, χωρίς όμως μεταβολή στην οστική πυκνότητα. Παρόμοια αποτελέσματα στο ασβέστιο, την PTH και την οστική πυκνότητα είχε και η μακρόχρονη χορήγηση του φαρμάκου επί 5,5 έτη, σε δόση 50 mg δύο φορές την ημέρα. Ακόμη και σε ασθενείς με ανθεκτικό ΠΥΠΘ και σοβαρή υπερασβεσταιμία (>12,5 mg/dl), το cinacalcet σε δοσολογία από 60-360 mg, ελάττωσε σημαντικά τα επίπεδα του ολικού Ca²⁺ και βελτίωσε την ποιότητα ζωής. Με βάση τα παραπάνω και ύστερα από συγκεντρωτικές αναλύσεις φάνηκε ξεκάθαρα ότι το cinacalcet είναι αποτελεσματικό στη μείωση του ολικού Ca²⁺ και της PTH σε ασθενείς με ΠΥΠΘ⁽¹²⁾.

Επιπρόσθετα, το cinacalcet μπορεί να φανεί χρήσιμο στη θεραπεία ασθενών με εμμένουσα υπερασβεσταιμία μετά από ανεπιτυχή παραθυρεοειδεκτομή, αφού ελαττώνει το ολικό Ca²⁺ και την PTH όχι μόνο σε βραχεία, αλλά και σε παρατεταμένη χορήγηση⁽¹⁶⁾.

Όσον αφορά στον καρκίνο του παραθυρεοειδούς, το cinacalcet φάνηκε να είναι αποτελεσματικό και σε περιπτώσεις ανεγχείρητων όγκων και ανθεκτική υπερασβεσταιμία, καθώς ελάττωσε σημαντικά τα επίπεδα του ολικού Ca²⁺ του ορού, χωρίς ωστόσο σημαντική μείωση της PTH ή βελτίωση της ποιότητας ζωής. Παρ' όλα αυτά και με δεδομένο ότι η θνητότητα της νόσου σχετίζεται με τη βαριά υπερασβεσταιμία, το cinacalcet φαίνεται να αποτελεί σημαντικό βοήθημα στην αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών, ενώ δεν αποκλείεται να έχει θέση και στην προεγχειρητική αντιμετώπισή τους^(1,12,17).

Ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη των Moyes και συν. σχετικά με τη χρήση

του cinacalcet σε ΠΥΠΘ στα πλαίσια πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN) τύπου 1. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, όπου ο ΠΥΠΘ έχει μία διεισδυτικότητα που αγγίζει το 100%, που οφείλεται κυρίως σε διάχυτη υπερπλασία των παραθυρεοειδών και συνοδεύεται από πολλές ανεπιτυχείς χειρουργικές παρεμβάσεις, το cinacalcet προσφέρει μία εναλλακτική θεραπευτική οδό, μειώνοντας τα επίπεδα του ασβεστίου και της PTH⁽¹⁸⁾.

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, το cinacalcet επιδεικνύει επαρκή αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση πλείστων περιπτώσεων ΠΥΠΘ. Άλλωστε, εκτός από την ήδη αναφερθείσα μείωση του ασβεστίου και της PTH, επιδρά και σε διάφορα άλλα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα του συνδρόμου. Συγκεκριμένα, διαμέσου της ελάττωσης της PTH προκαλεί ελάττωση της έκφρασης του FGF-23 και με τον τρόπο αυτό μείωση της φωσφατουρίας και αύξηση των επιπέδων του φωσφόρου. Δεν επηρεάζει την οστική πυκνότητα, δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρολιθίασης παρά τη μικρή αύξηση του ασβεστίου των ούρων και συνδέεται με βελτίωση γνωστικών και διανοητικών διαταραχών που συνοδεύουν τον ΠΥΠΘ, καθώς και παραμέτρων ποιότητας ζωής⁽¹⁹⁾.

Ο τρόπος χορήγησης και η δοσολογία του φαρμάκου δεν έχουν αποσαφηνιστεί και στις περισσότερες μελέτες διακυμάνθηκε από 60-360 mg 2-4 φορές την ημέρα, με το «σχήμα» των πολλαπλών δόσεων να κερδίζει έδαφος, διότι μιμείται την παλμική έκκριση της PTH⁽¹⁹⁾.

Σε σύγκριση όμως με την κλασική χειρουργική παραθυρεοειδεκτομή δε φαίνεται να αυξάνει την οστική πυκνότητα, η οποία παραμένει σταθερή κατά τη χορήγησή του. Συνεπώς, δεν μπορεί να χαρακτηριστεί συνολικά ως μία φαρμακευτική παραθυρεοειδεκτομή. Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι ο ΠΥΠΘ υποτροπιάζει σ' ένα ποσοστό 25-40% σε χρονικό διάστημα 15 και πλέον ετών, δεδομένο που εγείρει ερωτήματα

σχετικά με την ορθότητα της μακροχρόνιας χρήσης του φαρμάκου, αν συνυπολογιστεί μάλιστα και το πολύ υψηλό του κόστος⁽¹⁾. Το σκεπτικό αυτό ενισχύεται και από την απουσία δεδομένων που αφορούν στην επίδραση του cinacalcet στη θνητότητα και νοσηρότητα των σχετικών νοσημάτων.

2.2.1.2. Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΔΥΠΘ)

Παθογένεια: Η διαφορά του ΔΥΠΘ από τον ΠΥΠΘ είναι ότι η αύξηση της PTH αποτελεί αντιρροπιστικό μηχανισμό στα ελαττωμένα επίπεδα ολικού Ca²⁺ και όχι αμιγή διαταραχή των παραθυρεοειδών καθ' εαυτών. Η συχνότερη αιτία ΔΥΠΘ είναι η ΧΝΝ⁽¹⁴⁾. Στη ΧΝΝ η ικανότητα των νεφρών να αποβάλλουν τον φώσφορο ελαττώνεται οδηγώντας έτσι σε συσσώρευση του στο ορό, ενώ παράλληλα μειώνεται και η σύνθεση της ενεργού μορφής της βιταμίνης D₃, της καλσιτριόλης [1,25(OH)₂D₃], εξαιτίας μειωμένης δραστηριότητας του ενζύμου CYP27B1 (1α-υδροξυλάση) στους δυσλειτουργούντες νεφρούς^(20,21). Ο ΔΥΠΘ με την αύξηση της PTH παρατηρείται νωρίς κατά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, πριν ακόμα διαταραχθούν τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό. Οι προκαλούμενες κλινικές και εργαστηριακές διαταραχές (υπερφωσφαιμία, αύξηση του γινομένου Ca×P κ.ά) συσχετίζονται σαφώς με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα⁽²²⁻²⁴⁾. Επομένως, κρίνεται αναγκαία η αντιμετώπισή τους με στόχο την υποστροφή και διόρθωση όλου του συνδρόμου.

Η ανταπόκριση των παραθυρεοειδών στο εξωκυττάριο ασβέστιο είναι άμεση, τόσο που μικρές μόνο μεταβολές στη συγκέντρωση του ασβεστίου, που γίνονται αντιληπτές διαμέσου του CaSR, δύνανται να προκαλέσουν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της PTH. Ωστόσο, στη ΧΝΝ παρατηρείται ελάττωση της έκφρασης του CaSR στους παραθυρεοειδείς, με απο-

τέλεσμα οι αδένες να καθίστανται ανθεκτικοί στην αντίληψη του ασβεστίου και ως εκ τούτου να αυξάνουν τη σύνθεση και έκκριση PTH. Ο χρόνος απόκρισης των παραθυρεοειδών εξαρτάται από τον τύπο και τη διάρκεια του υπασβεστιαϊκού ερεθίσματος και ποικίλλει από δευτερόλεπτα για την έκκριση της PTH, έως ημέρες για τη διέγερση της γονιδιακής έκφρασης και σύνθεσή της, μέχρι και εβδομάδες για την έναρξη του πολλαπλασιασμού των παραθυρεοειδικών κυττάρων και την υπερπλασία των αδένων. Το αποτέλεσμα είναι η εκσημασμένη αύξηση της PTH που επιφέρει αντιρροπιστική αύξηση του ασβεστίου, με στόχο την επαναφορά του στα φυσιολογικά επίπεδα.

Για την αντιμετώπιση αυτής της επιβλαβούς διαταραχής της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου χρησιμοποιούνται ήδη διάφορες φαρμακευτικές ουσίες μεταξύ των οποίων και τα καλσιμμητικά.

Τα καλσιμμητικά στον ΔΥΠΘ σε ΧΝΝ 5^{ου} σταδίου υπό υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας: Οι ενδείξεις κλινικής αποτελεσματικότητας του cinacalcet φάνηκαν ήδη από αρκετές κλινικές μελέτες πριν από την έγκρισή του για χρήση στον άνθρωπο από τον Αμερικανικό ή τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων. Στις μελέτες αυτές, είτε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες, είτε όχι, το cinacalcet προστιθέμενο στην κλασική θεραπεία με δεσμευτικά του φωσφόρου και ανάλογα της βιταμίνης D₃ προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση της PTH, του Ca, του P και του Ca_xP^(6,25-27) σε σχέση με τη βασική θεραπεία. Σε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη των Block και συν. το cinacalcet φάνηκε ότι ήταν ασφαλές και αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση ασθενών υπό αιμοκάθαρση με ΔΥΠΘ, οι οποίοι λάμβαναν ήδη αγωγή με φωσφοροδεσμευτικά (90%) ή και βιταμίνη D₃ (60-70%). Όχι μόνο η PTH (-43%), αλλά και το ασβέστιο, ο φώσφορος και το γινόμενο Ca_xP (-15%) ελαττώθηκαν σημαντικά στην ομάδα των ασθενών που έλα-

βαν cinacalcet συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε placebo, με συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες την εμφάνιση ναυτίας και εμέτου, ενώ υπασβεστσιαιμία παρατηρήθηκε στο 5%, συγκριτικά με 1% στην ομάδα που έλαβε placebo⁽²⁸⁾. Είναι αξιοσημείωτο ότι η μείωση της PTH επήλθε ανεξάρτητα από τη βαρύτητα του ΔΥΠΘ ή τη δόση της χορηγούμενης βιταμίνης D₃. Τα ίδια αποτελέσματα είχε και μία άλλη μεγάλη μελέτη, όχι μόνο σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, αλλά και σ' αυτούς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση⁽²⁹⁾. Μάλιστα, τον τελευταίο χρόνο βρίσκεται σε εξέλιξη η μελέτη CUPID ειδικά σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση από το Πανεπιστήμιο της Σεούλ (Ν. Κορέα). Εξάλλου, τα οφέλη της θεραπείας με cinacalcet φάνηκε ότι διατηρούνται και σε πιο μακροχρόνια χορήγηση⁽³⁰⁾.

Οι συγκεντρωτικές αναλύσεις που έγιναν στη συνέχεια έδειξαν ότι η προσθήκη cinacalcet υπερέχει έναντι μόνο της κλασικής θεραπείας με φωσφοροδεσμευτικά και βιταμίνη D₃, στην επίτευξη των στόχων των κατευθυντήριων οδηγιών NKF-K/DOQI για το Ca, P, Ca_xP και PTH. Αυτό έδειξε και μία μετα-ανάλυση 8 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών⁽³¹⁾, καθώς επίσης η μελέτη OPTIMA, στην οποία η θεραπεία με cinacalcet σε συνδυασμό (73%) ή όχι με μικρές δόσεις αναλόγων της βιταμίνης D₃ αύξησε τα ποσοστά επίτευξης των στόχων των κατευθυντήριων οδηγιών KDOQI συγκριτικά με την κλασική θεραπεία με φωσφοροδεσμευτικά ή και βιταμίνη D₃ (81%)⁽³²⁾. Αργότερα η μελέτη ACHIEVE έδειξε ότι το cinacalcet μαζί με μικρή δόση βιταμίνης D₃ βελτιώνει τη θεραπεία του ΔΥΠΘ σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με βιταμίνη D₃ σε ευέλικτες δόσεις (έως 13,9±10,4 μg/εβδομάδα ισοδύναμα παρικαλσιπόλης)⁽³³⁾. Μαζί μ' όλα τα άλλα, το cinacalcet φαίνεται να ελαττώνει το ποσοστό της παραθυρεοειδεκτομής κατά 93% και τον κίνδυνο κατάγματος κατά 54%, να βελτιώνει τις βιοχημικές παραμέτρους του οστικού μεταβολισμού και της οστικής πυ-

κνότητας, ενώ παράλληλα να μειώνει τις νοσηλείες για καρδιαγγειακά συμβάματα. Αν και η συνολική θνητότητα δε φάνηκε να ελαττώνεται στατιστικά σημαντικά, οι ευεργετικές δράσεις του cinacalcet σε παράγοντες που επηρεάζουν τη θνητότητα μπορεί στο μέλλον να αποδειχτεί πολύτιμη^(14,34-36). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις από μικρές σειρές ασθενών, ότι το cinacalcet προκαλεί ελάττωση της υπερπλασίας των παραθυροειδών αδένων σε αιμοκαθαιρόμενους, καθώς και μερική υποστροφή της ινώδους κυστικής οστεΐτιδας^(1,37,38). Βέβαια, πρέπει να τονιστεί ότι τα δεδομένα για τα κλινικά αποτελέσματα προέρχονται κυρίως από αναδρομικής φύσης μελέτες με αποτέλεσμα να έχουν μικρή ισχύ τεκμηρίωσης, ενώ για το σκοπό αυτό έχουν σχεδιαστεί δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες.

Η μελέτη ADVANCE αξιολόγησε τα αποτελέσματα τη χορήγησης cinacalcet με μικρή δόση βιταμίνης D₃ συγκριτικά με τη χρήση μόνο βιταμίνης D₃ στην αγγειακή επασβέστωση ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν cinacalcet παρουσίασαν βραδύτερη εξέλιξη της επασβέστωσης στα αγγεία και τις καρδιακές βαλβίδες⁽³⁹⁾. Απ' την άλλη, με μεγάλο ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης EVOLVE, η οποία είναι μία φάσης 3 τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη, που έχει στόχο να αξιολογήσει την επίδραση της χορήγησης cinacalcet μαζί με την κλασική θεραπεία με βιταμίνη D₃ και φωσφοροδεσμευτικά στα καρδιαγγειακά συμβάματα και στη συνολική θνησιμότητα 3800 ασθενών υπό αιμοκάθαρση⁽⁴⁰⁾.

Τα παραπάνω δεδομένα καταδεικνύουν ότι το cinacalcet είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ και η δράση του είναι ανεξάρτητη από τη χρήση βιταμίνης D₃. Χαρακτηριστικά, οι δόσεις της βιταμίνης D₃ μπορούν να ελαττωθούν όταν συγχρηγείται το cinacalcet. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση

του ως μονοθεραπεία⁽²⁰⁾. Επίσης, πρέπει να τονιστεί, ότι στις μελέτες που προαναφέρθηκαν δεν έγινε απευθείας σύγκριση της αποτελεσματικότητας του cinacalcet στον ΔΥΠΘ με κάποιο από τα διαθέσιμα ανάλογα βιταμίνης D₃ με παράλληλη τιτλοποίηση της δόσολογίας ανάλογα με τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα. Επιπρόσθετα, μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη συλλέγοντας στοιχεία από μία βάση δεδομένων των ΗΠΑ έδειξε τελείως διαφορετικά αποτελέσματα στην επίπτωση της παραθυρεοειδεκτομής, όταν συνέκρινε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παρικαλσιτόλη και cinacalcet με σαφή υπεροχή της πρώτης. Η συνολική προσαρμοσμένη μείωση του κινδύνου για παραθυρεοειδεκτομή άγγιξε το 79% στους ασθενείς που έλαβαν παρικαλσιτόλη συγκριτικά με την ομάδα του cinacalcet⁽⁴¹⁾. Παρομοίως, η μελέτη IMPACT SHPT αναμένεται να δώσει νέες πληροφορίες όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με cinacalcet και χαμηλές δόσεις βιταμίνης D₃ (δοξερεκαλσιφερόλη ή αλφακαλσιδόλη) σε σύγκριση με την παρικαλσιτόλη ως μονοθεραπεία⁽⁴²⁾.

Όσον αφορά στον τρόπο λήψης του φαρμάκου, η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος συνιστά να λαμβάνεται στη διάρκεια του γεύματος, είτε λίγο μετά από αυτό⁽²⁾. Ο τύπος του γεύματος (υψηλής ή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά) δε φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική του cinacalcet, ενώ αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητά του συγκριτικά με τη λήψη σε κατάσταση νηστείας⁽⁴³⁾. Φαίνεται ότι η χορήγησή του στο γεύμα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης δεν διαφέρει σε αποτελεσματικότητα από τη λήψη με το πρώτο μεγάλο γεύμα μετά την αιμοκάθαρση⁽⁴⁴⁾. Εναλλακτικά, έχει προταθεί και η χορήγησή του cinacalcet δύο φορές την εβδομάδα με το βασικό γεύμα σε μεγαλύτερες δόσεις, ξεκινώντας από ≥90 mg με ίδια αποτελέσματα στην καταστολή της PTH, αλλά με τάση μείωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών⁽⁴⁵⁾.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του cinacalcet με επίπτωση $\geq 5\%$ αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα και είναι η ναυτία, οι έμετοι και διάρροια με συχνότητα που κυμαίνεται από 20-30%⁽²⁾.

Ένας επιπλέον σημαντικός παράγοντας που θα επηρεάσει την ευρεία καθιέρωση της χρήσης του cinacalcet είναι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, με δεδομένο το υψηλό κόστος του. Χαρακτηριστικά, η θεραπεία με cinacalcet εκτιμάται ότι κοστίζει περίπου 300 δολάρια/μήνα για τη δόση των 30 mg/24ωρο, έως και 2000 δολάρια/μήνα για τη δόση των 180 mg/24ωρο⁽¹⁾, γεγονός που, ιδίως σήμερα, καθιστά τη χρήση του αδύνατη από πολλά δημόσια συστήματα υγείας. Επομένως, απαιτούνται επιπρόσθετες, καλά τεκμηριωμένες μελέτες σχετικά με την επίδραση του cinacalcet στα κλινικά αποτελέσματα και την επιβίωση, οι οποίες θα καθορίσουν την κλινική του χρησιμότητα σε συγκεκριμένους ασθενείς.

Έως τότε, αυτό που προτείνεται από διάφορους ερευνητές είναι η εξατομικευμένη χορήγηση cinacalcet ή βιταμίνης D₃ ανάλογα με την κλινικοεργαστηριακή εικόνα κάθε ασθενούς^(1,6,20). Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η ταξινόμηση που προτείνει ο Steddon και συν. ανάλογα με τον φαινότυπο του ασθενούς. Ο «φαινότυπος βιταμίνης D₃» είναι ο ασθενής με ΔΥΠΘ, στον οποίο τα επίπεδα του Ca, P και Ca_xP βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια ή και κάτω απ' αυτά. Σ' αυτόν τον ασθενή, φαίνεται λογική η χορήγηση αναλόγου βιταμίνης D₃ με σχετικά μικρό κίνδυνο υπερφωσφαταιμίας ή υπερασβεστιαϊμίας. Αντίθετα, ο «φαινότυπος καλσιμιμητικού» αφορά στον ασθενή με ΔΥΠΘ και υψηλά φυσιολογικά επίπεδα Ca, P και Ca_xP, στον οποίο φαίνεται περισσότερο λογική η χρήση καλσιμιμητικού, καθώς η βιταμίνη D₃ θα επιδείωνε την υπερασβεστιαϊμία και την υπερφωσφαταιμία. Βέβαια, δεν θα πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι η συνδυασμένη χορήγηση cinacalcet και βιταμίνης D₃ σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να

επιφέρει επιθυμητά αποτελέσματα με μικρότερες δόσεις αμφοτέρων των φαρμάκων⁽⁶⁾.

Τα καλσιμιμητικά στον ΔΥΠΘ σε ΧΝΝ 3-5^{ου} σταδίου χωρίς υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας: Όπως προαναφέρθηκε, ο ΔΥΠΘ αναπτύσσεται και εξελίσσεται νωρίς στην πορεία της ΧΝΝ, ενώ και οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την πρώιμη αντιμετώπισή του για βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών. Ως εκ τούτου, προβάλλει λογικό το σενάριο της χρήσης του cinacalcet σε ασθενείς με ΧΝΝ 3-5^{ου} σταδίου.

Σε μία φάση 2 τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλή τυφλή, προκαταρκτική μελέτη το cinacalcet χορηγήθηκε για 18 εβδομάδες σε μικρή σειρά ασθενών με eGFR μεταξύ 15-50 ml/min και iPTH>130 pg/ml με στόχο τη μείωση της PTH κατά $\geq 30\%$. Φάνηκε ότι με την προσθήκη cinacalcet το 56% των ασθενών πέτυχαν μείωση της PTH>30% συγκριτικά με 19% των μαρτύρων στην ομάδα placebo, χωρίς αξιοσημείωτη μεταβολή των μέσων επιπέδων Ca και P. Αξίζει να σημειωθεί ότι μόλις το 28% των ασθενών λάμβανε βιταμίνη D₃ κατά τη φάση έναρξης της μελέτης⁽⁴⁶⁾.

Μία μεταγενέστερη, μεγαλύτερης διάρκειας (32 εβδομάδες) μελέτη φάσης 3, σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών (n=404) με ΧΝΝ σταδίου 3^{ου} και 4^{ου} έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν cinacalcet εμφάνισαν σε μεγαλύτερη αναλογία (74%) μείωση της PTH κατά $\geq 30\%$ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (28%). Μάλιστα, στην ομάδα του cinacalcet σημειώθηκε ελάττωση της PTH κατά 43,1% από την τιμή έναρξης συγκριτικά με αύξηση 1% στην ομάδα placebo. Ωστόσο, το 62% των ασθενών που έλαβαν cinacalcet συγκριτικά με μόνο 1% των ασθενών που έλαβαν placebo, παρουσίασαν επεισόδια υπασβεστιαϊμίας (<8,4 mg/dl), τα οποία κατά βάση ήταν ασυμπτωματικά. Συγκεκριμένα, το cinacalcet ελάττωσε το Ca ορού κατά 8,9%, ενώ αύξησε τον P ορού και το Ca_xP κατά 21,4% και 18,9% αντίστοιχα, ενώ

στην ομάδα placebo οι μεταβολές ήταν +0,8%, +6,8% και +17,1% για το Ca, τον P και το Ca_xP. Συνεπώς, φάνηκε ότι σε ασθενείς με ΧΝΝ 3-4^{ου} σταδίου το cinacalcet ελαττώνει μεν τα επίπεδα της PTH, προκαλώντας όμως συχνότερα υπασβεστιαμία και υπερφωσφαταιμία⁽⁴⁷⁾.

Πέρα από τη δράση του στον ΔΥΠΘ, το cinacalcet φαίνεται να ελαττώνει το ρυθμό εξέλιξης της ΧΝΝ σε πειραματικά μοντέλα αρουραίων με υφολική νεφρεκτομή, ελαττώνοντας παράλληλα την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και την LDL-χοληστερόλη, δεδομένο που δεν έχει μελετηθεί ακόμη στον άνθρωπο⁽⁴⁸⁾.

Συνεπώς, η χρήση του cinacalcet στη ΧΝΝ δεν είναι καλά τεκμηριωμένη και απαιτούνται νέες μελέτες που θα αποσαφηνίσουν τις ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησής του.

2.2.1.3. Τα καλσιμμητικά στον τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (ΤΥΠΘ)

Κάποιοι ασθενείς με βαρύ ΔΥΠΘ «μεταβαίνουν» σε μία κατάσταση εμμένουσας υπερασβεστιαμίας και αυξημένης PTH που καλείται ΤΥΠΘ. Η εξέλιξη από ΔΥΠΘ σε ΤΥΠΘ συμβαίνει εξαιτίας μετάπτωσης της πολυκλωνικής υπερπλασίας των παραθυρεοειδών σε οζώδη υπερπλασία, όπου κάθε όζος συμπεριφέρεται ως αδένωμα. Αυτοί οι οζώδεις αδένες επιδεικνύουν αυξημένο ουδό καταστολής από το Ca, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπερασβεστιαμίας. Παράλληλα, υπάρχει ελαττωμένη έκφραση VDR και CaSR υποδοχέων, γεγονός που συμβάλλει στη μεταβολική δυσλειτουργία. Στις περιπτώσεις αυτές η θεραπεία συνίσταται στην υφολική ή ολική παραθυρεοειδεκτομή με αυτομεταμόσχευση κάποιου αδένου. Ωστόσο, τα ποσοστά υποτροπής του ΥΠΘ είναι υψηλά και αγγίζουν το 30% στα 7 έτη. Συνεπώς, το cinacalcet μπορεί να αποτελεί εναλλακτική θεραπεία σε τέ-

τοιους ασθενείς για αποφυγή πολλαπλών χειρουργικών επεμβάσεων. Η αποτελεσματικότητά του από πολύ μικρές σειρές ασθενών φαίνεται ικανοποιητική, καθώς ελαττώνει το Ca, τον P, το Ca_xP και την PTH. Παρόλα αυτά, χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για να καθιερωθεί η χρήση του σ' αυτές τις κλινικές καταστάσεις⁽¹⁾.

2.2.1.4. Τα καλσιμμητικά στη μεταμόσχευση νεφρού

Μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας οδηγεί σε ελάττωση της συγκέντρωσης του P, σε αύξηση της νεφρικής παραγωγής ενεργού βιταμίνης D₃ και συνοδεύεται από την εκδήλωση υπερπαραθυρεοειδισμού με υπερασβεσταιμία (10%) ή με φυσιολογικό ολικό Ca²⁺⁽¹⁾. Οι διαταραχές του οστικού μεταβολισμού είναι συχνές μετά από επιτυχή νεφρική μεταμόσχευση και αποτελούν σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας. Οι παράγοντες που συμβάλλουν σ' αυτές τις διαταραχές είναι⁽⁴⁹⁾:

α) η προϋπάρχουσα νεφρική οστεοδυστροφία τη στιγμή της μεταμόσχευσης,

β) οι δράσεις και οι συνέπειες της ανοσοκατασταλτικής αγωγής στα οστά και

γ) η τυχόν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία μετά τη μεταμόσχευση.

Χαρακτηριστικά, στην πρώιμη φάση μετά τη μεταμόσχευση παρατηρούνται εμμένουσες μεταβολικές διαταραχές ανεξάρτητα από τη λειτουργία του μοσχεύματος. Η διόρθωση του ΔΥΠΘ είναι ατελής στο 50% των ασθενών ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Η PTH επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μόνο στο 23% των ασθενών μετά από 2,5 έτη από τη μεταμόσχευση, ενώ περισσότεροι από 50% των ληπτών νεφρικού μοσχεύ-

ματος εμφανίζουν υπερασβεστιαμία μετά τη μεταμόσχευση⁽¹⁴⁾. Η υπερασβεστιαμία αυτή καθώς και το αυξημένο γινόμενο Ca \times P συσχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και αυξημένο κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος⁽⁵⁰⁾. Επομένως, η αντιμετώπιση του εμμένοντος ΥΠΘ μετά τη μεταμόσχευση αποτελεί θεραπευτική πρόκληση γι' αυτούς τους ασθενείς.

Ο μηχανισμός δράσης των καλσιμιμητικών τα καθιστά ελκυστική εναλλακτική θεραπεία των μεταμοσχευμένων ασθενών με εμμένοντα ΥΠΘ. Ο Serra και συν. χορήγησαν cinacalcet για 10 εβδομάδες σε τέτοιους ασθενείς και διαπίστωσαν σημαντική ελάττωση των επιπέδων του Ca και της PTH με ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων του P, χωρίς επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας⁽⁵¹⁾. Παρόμοια ήταν και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της χορήγησης cinacalcet για 26 εβδομάδες από την ίδια ομάδα ερευνητών. Η PTH και το Ca μειώθηκαν, ο P αυξήθηκε και το γινόμενο Ca \times P παρέμεινε αμετάβλητο, ενώ η αποβολή Ca και P στα ούρα φάνηκε να μειώνεται. Επιπλέον σημειώθηκε μικρή αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και καμία μεταβολή στη ποιότητα ζωής. Είναι ενδιαφέρον όμως, ότι η διακοπή του φαρμάκου οδήγησε άμεσα σε επανεμφάνιση της υπερασβεστιαμίας και επάνοδο της PTH στα προ της θεραπείας επίπεδα⁽⁵²⁾. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα των Leca και συν. όσον αφορά στη μείωση Ca και PTH με cinacalcet νωρίς μετά τη μεταμόσχευση, με χαρακτηριστικό όμως την αναστροφή του αποτελέσματος μετά τη διακοπή του⁽⁵³⁾.

Άλλοι ερευνητές σε παρόμοιο πρωτόκολλο διάρκειας 3 μηνών, επιβεβαίωσαν την ευεργετική επίδραση του cinacalcet στην ελάττωση του Ca, αλλά δεν διαπίστωσαν μεταβολές της PTH και του P, ενώ παράλληλα επήλθε μικρή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας⁽⁵⁴⁾. Η ίδια ομάδα μελέτησε τα αποτελέσματα της διακοπής του cinacalcet μετά από 12μηνη χορήγηση. Το ολικό Ca²⁺ αυξήθηκε 3 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου,

ενώ η PTH φάνηκε να παραμένει σταθερή με τάση περαιτέρω μείωσης. Η νεφρική λειτουργία όπως αυτή ελέγχθηκε με μετρήσεις της cystatin-c έδειξε σημεία βελτίωσης⁽⁵⁵⁾.

Νεότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (n=48) και (n=29), έδειξαν ότι η χρήση του cinacalcet σε ευέλικτη δόση από 30-180 mg/24ωρο για 12-13 μήνες ελαττώνει σημαντικά το ολικό Ca²⁺ και την PTH και αυξάνει τα επίπεδα του P^(56,57). Το cinacalcet φάνηκε επίσης να αυξάνει το ασβέστιο των ούρων σε μία μεμονωμένη μελέτη, ενώ σε άλλη προκάλεσε αύξηση της οστικής πυκνότητας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, δεδομένα που πρέπει να αντιμετωπιστούν με επιφύλαξη, εξαιτίας του μικρού δείγματος και της μη ελεγχόμενης φύσης των μελετών αυτών^(1,58). Το ίδιο ισχύει και για τις μελέτες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, καθώς καμία απ' αυτές δεν ήταν τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη.

Φαίνεται λοιπόν ότι το cinacalcet έχει θετική επίδραση στον εμμένοντα ΥΠΘ της μεταμόσχευσης, χωρίς ωστόσο η χρήση του να είναι σαφώς τεκμηριωμένη εξαιτίας έλλειψης μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών.

Είναι αξιοσημείωτο, ότι έως τώρα, μόνο οι κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανικής Νεφρολογικής Εταιρίας (British Renal Association) έχουν συμπεριλάβει τα καλσιμιμητικά στην αντιμετώπιση του ΥΠΘ της νεφρικής μεταμόσχευσης, συνιστώντας ωστόσο προσοχή στη χορήγηση υψηλών δόσεων⁽⁵⁹⁾.

2.3. Κατευθυντήριες οδηγίες και καλσιμιμητικά στον ΔΥΠΘ της ΧΝΝ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες K/DOQI σχετικά με την οστική νόσο και μεταβολισμό τη ΧΝΝ που εκδόθηκαν το 2003 και δεν αναθεωρήθηκαν έκτοτε,

δεν συμπεριλαμβάνουν το cinacalcet στην αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ της ΧΝΝ 3-5^{ου} σταδίου.

Αντίθετα, οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) του 2009, προτείνουν για την αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ σε ασθενείς με ΧΝΝ 5^{ου} σταδίου τη χρήση καλσιτριόλης ή αναλόγων της βιταμίνης D₃ ή καλσιμιμητικών ή και συνδυασμού καλσιμιμητικών με καλσιτριόλη ή αναλόγων της βιταμίνης D₃, με στόχο τη διατήρηση της iPTH σε επίπεδα 2πλάσια έως 9πλάσια των ανώτερων φυσιολογικών ορίων. Η αρχική επιλογή φαρμάκου είναι λογικό να βασίζεται στα επίπεδα του ολικού Ca, P και άλλων παραμέτρων του οστικού μεταβολισμού στη ΧΝΝ. Απ' την άλλη, στον ΔΥΠΘ της ΧΝΝ 3-4^{ου} σταδίου δεν συνιστώνται τα καλσιμιμητικά, παρά μόνο η θεραπεία με καλσιτριόλη ή ανάλογα της βιταμίνης D₃⁽⁶⁰⁾.

Επιπλέον και οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αυστραλίας CARI (Caring for Australasians with Renal Impairment), έχουν συμπεριλάβει το cinacalcet στην θεραπεία του ΔΥΠΘ της ΧΝΝ με μία εκτεταμένη αναφορά στα βιβλιογραφικά δεδομένα. Ωστόσο, τονίζουν ότι δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα σχετικά με κλινικά αποτελέσματα, αλλά αφήνουν να εννοηθεί ότι διαμέσου της επαρκέστερης επίτευξης των στόχων των κατευθυντήριων οδηγιών, μπορεί να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών. Τέλος, κάνουν αναφορά στη διαθεσιμότητα και το κόστος της θεραπείας με cinacalcet και προτείνουν τη χρήση του σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία, καθώς επίσης και στους ασθενείς που πρέπει αλλά δεν δύνανται να υποβληθούν σε παραθυρεοειδεκτομή⁽⁶¹⁾.

2.4. Βιβλιογραφία

1. Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR). *Biochem Pharmacol* 2010; 80(3): 297-307.
2. Amgen. Sensipar prescribing information. 2004-2011.
3. Amgen. Mimpara - Summary of product characteristics, 2004.
4. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca⁽²⁺⁾-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366(6455): 575-580.
5. Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(2): 122-33.
6. Steddon SJ, Cunningham C. How are calcimimetics influencing our management of uraemic hyperparathyroidism? *Rev Port Nefrol Hipert* 2005; 19(Suppl 1): 109-115.
7. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001; 81(1): 239-297.
8. Nemeth EF, Steffey ME, Fox J. The parathyroid calcium receptor: a novel therapeutic target for treating hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(3): 275-279.
9. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(7): 4040-4045.
10. Wada M, Nagano N. Control of parathyroid cell growth by calcimimetics. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 3): iii13-iii17.
11. Wada M, Ishii H, Furuya Y, Fox J, Nemeth EF, Nagano N. NPS R-568 halts or reverses osteitis fibrosa in uremic rats. *Kidney Int* 1998; 53(2): 448-453.

12. Duntas LH, Stathatos N. Cinacalcet as alternative treatment for primary hyperparathyroidism: achievements and prospects. *Endocrine* 2011; 39(3): 199-204.
13. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004; 350(17): 1746-1751.
14. Wuthrich RP, Martin D, Bilezikian JP. The role of calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(12): 915-922.
15. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 335-339.
16. Iglesias P, Ais G, Gonzalez A, et al. Acute and one-year effects of cinacalcet in patients with persistent primary hyperparathyroidism after unsuccessful parathyroidectomy. *Am J Med Sci* 2008; 335(2): 111-114.
17. Abdelgadir Adam M, Untch BR, Olson JA, Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. *Oncologist* 2010; 15(1): 61-72.
18. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, Akker SA. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol* 2010; 906163: Epub 2010 May 26.
19. Rothe HM, Liangos O, Biggar P, Petermann A, Ketteler M. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol* 2011: 415719.
20. Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5(1): 24-33.

21. Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M, Roman-Garcia P, Tunon-le Poulte D, Lopez-Hernandez F, Rodriguez-Puyol D. New therapies: calcimimetics, phosphate binders and vitamin D receptor activators. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(4): 609-616.

22. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(10): 2131-2138.

23. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8): 2208-2218.

24. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 519-530.

25. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(3): 575-583.

26. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(4): 1017-1024.

27. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63(1): 248-254.

28. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1516-1525.

29. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multi-center study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(3): 800-807.
30. Moe SM, Cunningham J, Bommer J, et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(10): 2186-2193.
31. Strippoli GF, Palmer S, Tong A, Elder G, Messa P, Craig JC. Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5): 715-726.
32. Messa P, Macario F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 36-45.
33. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(6): 1718-1725.
34. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1793-1800.
35. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67(2): 760-771.
36. Lien YH, Silva AL, Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6): 1232-1237.

37. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 982-989.

38. Malluche HH, Monier-Faugere MC, et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2008; 69(4): 269-278.

39. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(4): 1327-1339.

40. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5): 898-905.

41. Schumock GT, Walton SM, Lee TA, Marx SE, Audhya P, Andress DL. Comparative effectiveness of paricalcitol versus cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011; 117(2): c151-c159.

42. ABBOTT. Evaluation of the effectiveness of paricalcitol versus cinacalcet With low-dose vitamin D (IMPACT SHPT) 2011; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00977080>.

43. Padhi D, Salfi M, Harris RZ. The pharmacokinetics of cinacalcet are unaffected following consumption of high-and low-fat meals. *Am J Ther* 2007; 14(3): 235-240.

44. Schaefer RM, Bover J, Dellanna F, et al. Efficacy of cinacalcet administered with the first meal after dialysis: the SENSOR Study. *Clin Nephrol* 2008; 70(2): 126-134.

45. Al-Hilali N, Hussain N, Kawy YA, Al-Azmi M. A novel dose regimen

of cinacalcet in the treatment of severe hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22(3): 448-455.

46. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1): 58-67.

47. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(2): 197-207.

48. Ogata H, Ritz E, Odoni G, Amann K, Orth SR. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(4): 959-967.

49. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2009; 6(1): 32-40.

50. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, Zand MS. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 2007; 21(4): 558-566.

51. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wuthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1315-1319.

52. Serra AL, Savoca R, Huber AR, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 577-583.

53. Leca N, Laftavi M, Gundroo A, et al. Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet. *Am J Transplant* 2006; 6(10): 2391-2395.

54. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1311-1314.

55. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. Effect of cinacalcet cessation in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(8): 2362-2365.

56. Gomez Marques G, Obrador Mulet A, et al. Treatment with cinacalcet of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41(6): 2139-2143.

57. Lopez V, Toledo R, Sola E, et al. Treatment with cinacalcet in 29 kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2009; 41(6): 2394-2395.

58. Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwoger E, Horl WH, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 86(7): 919-924.

59. Association BR. Kidney transplant recipient (KTR): Bone and joint disease guidelines- Guideline 9.2-KTR: Tertiary hyperparathyroidism. 2011.

60. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; S1-130.

61. Elder G, Faull R, Branley P, Hawley C. The CARI guidelines. Management of bone disease, calcium, phosphate and parathyroid hormone. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11(Suppl 1): S230-S261.

Ερωτήσεις καλσιμμητικών

1. Στους παραθυρεοειδείς αδένες ο CaSR:

- α) Ρυθμίζει τη σύνθεση και έκκριση PTH ανάλογα με τα επίπεδα του φωσφόρου;
- β) Ρυθμίζει τη σύνθεση και έκκριση PTH ανάλογα με τα επίπεδα της PTH;
- γ) Ρυθμίζει τη σύνθεση και έκκριση PTH ανάλογα με τα επίπεδα του ασβεστίου;
- δ) Ρυθμίζει τη σύνθεση και έκκριση PTH ανάλογα με τα επίπεδα της καλσιτονίνης;

2. Τα καλσιμμητικά όσον αφορά στον ΠΥΠΘ έχουν θέση στη θεραπεία:

- α) Στο στάδιο του ασυμπτωματικού ή μέτριας βαρύτητας υπερπαραθυρεοειδισμού;
- β) Στο στάδιο του συμπτωματικού υπερπαραθυρεοειδισμού;
- γ) Διότι μπορούν να αντικαταστήσουν την χειρουργική παραθυρεοειδεκτομή;
- δ) Διότι σε σύγκριση με την κλασική χειρουργική παραθυρεοειδεκτομή αυξάνουν την οστική πυκνότητα;

3. Οι μελέτες που αφορούν στους ασθενείς με τελικό στάδιο ΧΝΝ απέδειξαν ότι:

- α) Το cinacalcet προστιθέμενο στην κλασική θεραπεία με δεσμευτικά του φωσφόρου και ανάλογα της βιταμίνης D₃ δεν κατάφερε να μειώσει σημαντικά την PTH, το Ca, το P και το γινομενο Ca x P;
- β) Το cinacalcet προστιθέμενο στην κλασική θεραπεία με δεσμευτικά του

φωσφόρου και ανάλογα της βιταμίνης D₃ προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση του Ca;

γ) Το cinacalcet προστιθέμενο στην κλασική θεραπεία με δεσμευτικά του φωσφόρου και ανάλογα της βιταμίνης D₃ προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση του P;

δ) Το cinacalcet προστιθέμενο στην κλασική θεραπεία με δεσμευτικά του φωσφόρου και ανάλογα της βιταμίνης D₃ προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση της PTH, του Ca, του P και του Ca x P;

4. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του cinacalcet με επίπτωση $\geq 5\%$ είναι:

α) Ναυτία, έμετοι και διάρροια με συχνότητα που κυμαίνεται από 20-30%;

β) Υπασβεσταιμία με συχνότητα 20%;

γ) Υπερφωσφαταιμία με συχνότητα 20%;

δ) Αύξηση σωματικού βάρους με συχνότητα 20%;

5. Με βάση τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) του 2009:

α) Προτείνεται για την αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ σε ασθενείς με ΧΝΝ 3-4^{ου} σταδίου η χρήση καλσιμιμητικών;

β) Προτείνεται για την αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ σε ασθενείς με ΧΝΝ 5^{ου} σταδίου η χρήση καλσιτριόλης ή αναλόγων της βιταμίνης D₃ ή καλσιμιμητικών;

γ) Τα καλσιμιμητικά απαγορεύεται να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με βιταμίνη D₃;

δ) Τα καλσιμιμητικά απαγορεύεται να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με σεβελαμέρη;

Απαντήσεις

1. γ
2. β
3. δ
4. α
5. β

3. Καλσιτονίνη

Κύρια σημεία

- Ο φυσιολογικός ρόλος της καλσιτονίνης φαίνεται ότι είναι να συνδέεται με τους υποδοχείς της στους οστεοκλάστες, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η δραστηριότητά τους και να ελαττώνεται έτσι η οστική απορρόφηση

- Η μακροχρόνια χρήση της καλσιτονίνης οδηγεί σε βαθμιαία απώλεια της σκελετικής ανταπόκρισης, αντικατοπτρίζοντας τόσο το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της καλσιτονίνης, όσο και τη μείωση της έκφρασης των υποδοχέων της

- Η καλσιτονίνη έχει θέση στη θεραπεία και όχι στην πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

- Η καλσιτονίνη είναι ιδιαίτερα δημοφιλής σε ασθενείς Τρίτης ηλικίας, παρά το γεγονός ότι θεωρείται πλέον ως φάρμακο 3^{ης} επιλογής στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στους ηλικιωμένους, πιθανόν εξαιτίας ευκολότερης χρήσης συγκριτικά με τα δικλωφονικά και επομένως μεγαλύτερης συμμόρφωσης στη θεραπεία

- Η καλσιτονίνη φαίνεται ότι ελαττώνει σαφώς τον πόνο που προκαλείται από σπονδυλικά κατάγματα στην οξεία φάση, τόσο σε ενέσιμη, όσο και σε ρινική χορήγηση και από κλινικής πλευράς, η αναλγησία της είναι ωφέλιμη σ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας της οστεοπόρωσης

- Δεν έχει μελετηθεί καθόλου η χρήση της καλσιτονίνης ως συμπληρωματική θεραπεία για τη διατήρηση οστικής μάζας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΝΝ ενώ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα φαίνεται ότι η καλσιτονίνη την αυξάνει στο επίπεδο της ΟΜΣΣ, χωρίς εμφανή διαφορά σε σχέση με τα καθιερωμένα διφωσφονικά

3.1. Εισαγωγή

Η καλσιτονίνη είναι μία πεπτιδική ορμόνη 32 αμινοξέων, που υπάρχει φυσιολογικά σ' όλους τους ανθρώπους και παράγεται από τα παραθυλακίωση (κύτταρα C) του θυρεοειδούς αδένου. Εκκρίνεται ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου (Ca). Ο ακριβής φυσιολογικός της ρόλος δεν έχει καθοριστεί ακόμη. Ωστόσο, φαίνεται ότι σε φαρμακολογικές δόσεις συνδέεται στους υποδοχείς της στους οστεοκλάστες, αναστέλλοντας τη δραστηριότητά τους και ελαττώνει έτσι την οστική απορρόφηση. Στο επίπεδο του νεφρού η καλσιτονίνη αναστέλλει την επαναρρόφηση του φωσφόρου (P) και αυξάνει την επαναρρόφηση Ca, βοηθώντας έτσι στην ελάττωση των επιπέδων της PTH⁽¹⁾.

Εξαιτίας της πολυπεπτιδικής της φύσης δεν είναι εύκολο να χορηγηθεί από το στόμα, γι' αυτό αρχικά δινόταν σε μορφή ένεσης. Όμως, αυτός ο τρόπος χορήγησης συσχετίστηκε με συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιόρισαν τη μακροχρόνια χρήση της στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Αντίθετα, η καλσιτονίνη σε μορφή ρινικού εκνεφώματος, της επιτρέπει να διαπερνά το ρινικό βλεννογόνο και να εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία με σαφώς λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η καλσιτονίνη των ψαριών έχει πολύ πιο ισχυρή δράση στους ανθρώπους συγκριτικά με την ίδια την ανθρώπινη μορφή. Έτσι, η ανασυνδυασμένη καλσιτονίνη σολομού αποτελεί πλέον την κλασική μορφή του φαρμάκου

που κυκλοφορεί στο εμπόριο⁽²⁾. Είναι χαρακτηριστικό, ότι η μακροχρόνια χρήση της οδηγεί σε βαθμιαία απώλεια της σκελετικής ανταπόκρισης στην ουσία, αντικατοπτρίζοντας τόσο το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της καλσιτονίνης, όσο και τη μείωση της έκφρασης των υποδοχέων της. Αυτό κατά καιρούς οδήγησε σε διάφορα εναλλακτικά σχήματα διαλείπουσας περιοδικής χορήγησης⁽¹⁾. Τα τελευταία χρόνια βρίσκεται σε εξέλιξη η ανάπτυξη, η παραγωγή και χρήση καλσιτονίνης σολομού σε μορφή δισκίου για *per os* χορήγηση. Αυτό κατέστη δυνατό χάρη σ' ένα «μεταφορέα» από ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους (5-CNAC) που αυξάνει τη λιποφιλικότητα πρωτεϊνικών μορίων και διευκολύνει τη διέλευσή τους από το επιθήλιο του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ). Ο συνδυασμός του 5-CNAC με καλσιτονίνη σολομού βρίσκεται ήδη σε μελέτη φάσης 3 για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και της οστεοαρθρίτιδας. Τα μέχρι τώρα ευρήματα δείχνουν ότι η ιδανική *per os* δόση δισκίου καλσιτονίνης είναι 0,8 mg, απορροφάται ταχύτατα και σε μεγαλύτερο βαθμό από τη ρινική μορφή, εμφανίζει μικρό χρόνο ημιζωής, ενώ έχει τις ίδιες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες⁽³⁾.

Η απόλυτη αντένδειξη της χρήσης καλσιτονίνης είναι η γνωστή υπερευαισθησία σ' αυτή ή σε κάποιο έκδοχο του σκευάσματος. Ρινικός ερεθισμός παρατηρείται σε περίπου 30% των ασθενών στην 5ετία, ενώ σπανιότερα παρατηρούνται ρινικές αιμορραγίες (<15%) και εξελκώσεις (<5%) ήσσονος σημασίας. Η ενέσιμη μορφή συνοδεύεται συχνότερα από παρενέργειες, όπως ναυτία ή έμετοι (<40%), ερύθημα/flushing (<35%) και εξάνθημα στην περιοχή της έγχυσης (<10%), οι οποίες οδηγούν σε συχνότερη διακοπή του φαρμάκου σε σχέση με τη ρινική χορήγηση.

Οι βασικές ενδείξεις χορήγησης της καλσιτονίνης περιλαμβάνουν:

α) την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή οστεοπόρωση,

- β) την αναλγησία στα σπονδυλικά κατάγματα και σε καταστάσεις οστεόλυσης και/ή οστεοπενίας,
- γ) την υπερασβεστιαμία της νεοπλασίας, του υπερπαραθυρεοειδισμού, της ακινητοποίησης, της τοξικότητας από βιταμίνη D₃,
- δ) την οστική νόσο Paget και
- ε) διάφορες νευροδυστροφικές διαταραχές.

3.2. Καλσιτονίνη και οστεοπόρωση

Οι περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες αφορούν στην οστεοπόρωση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, χρησιμοποίησαν καλσιτονίνη σολομού σε μορφή ρινικού εκνεφώματος και τα αποτελέσματα βασίστηκαν σε μετρήσεις βιοχημικών παραμέτρων του οστικού μεταβολισμού ή σε μετρήσεις οστικής πυκνότητας. Η θεραπεία με καλσιτονίνη προκάλεσε μέτρια αλλά σημαντική ελάττωση της οστικής απορρόφησης κατά 5-20% και αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά 1-8% σε χρονικά διαστήματα από 1-5 έτη συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη PROOF, η ρινική χορήγηση 200 IU καλσιτονίνης σολομού ελάττωσε τα σπονδυλικά κατάγματα κατά 33-36%. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα διαφόρων άλλων μελετών όσο αφορά στην επίδραση της καλσιτονίνης στα σπονδυλικά κατάγματα^(2,4). Η μελέτη QUEST μελέτησε την επίδραση της καλσιτονίνης σολομού (200 IU/24ωρο) στην δοκιδωδή αρχιτεκτονική χρησιμοποιώντας επεμβατικές (βιοψία) και μη επεμβατικές μεθόδους (MRI). Φάνηκε ότι οι γυναίκες που έλαβαν καλσιτονίνη βελτίωσαν ή διατήρησαν της δοκιδωδή μικροαρχιτεκτονική των οστών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αυτό το εύρημα είναι σημαντικό διότι αποτελεί πιθανή ένδειξη ότι η προστατευτική δράση της καλσιτονίνης στα σπονδυλικά

κατάγματα μπορεί να μην σχετίζεται τόσο με την οστική πυκνότητα, όσο και με άλλες παραμέτρους^(5,6). Νεότερες μελέτες επιβεβαίωσαν την ικανότητά της να προλαμβάνει σ' ένα βαθμό τα συμπτωσιακά σπονδυλικά κατάγματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Μάλιστα, σε μία μετα-ανάλυση η ρινική καλσιτονίνη φάνηκε να ελαττώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα⁽⁷⁾. Ωστόσο, δε φαίνεται να μειώνει εξίσου τον κίνδυνο κατάγματος σε άλλες οστικές περιοχές⁽⁸⁾.

Η αποτελεσματικότητά της δεν έχει αποδειχτεί σε γυναίκες άμεσα μετά την εμμηνόπαυση, οπότε πρέπει να χορηγείται μόνο σε γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση τουλάχιστον για 5 χρόνια⁽⁹⁾.

Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί ότι η καλσιτονίνη έχει θέση μόνο στη θεραπεία και όχι στην πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, καθώς δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες σχεδιασμένες προς αυτή την κατεύθυνση^(2,10).

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν έχει βρεθεί όφελος από τη χορήγηση καλσιτονίνης. Παρόλα αυτά, μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή σ' αυτή την κατηγορία ασθενών, δεδομένων των λιγοστών ανεπιθύμητων ενεργειών της και της έλλειψης εναλλακτικής θεραπείας⁽²⁾.

Στην ιδιοπαθή οστεοπόρωση των ανδρών, προκαλεί επίσης μικρή μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων μετά από θεραπεία ενός έτους⁽¹¹⁾.

Η καλσιτονίνη είναι ιδιαίτερα δημοφιλής σε ασθενείς Τρίτης ηλικίας, πιθανά εξαιτίας ευκολότερης χρήσης συγκριτικά με τα διφωσφονικά και επομένως μεγαλύτερης συμμόρφωσης στη θεραπεία. Σημαντικό ρόλο παίζει και το σχετικά ασφαλές φαρμακολογικό της προφίλ. Τούτο αντανακλάται και στη συχνότητα συνταγογράφησης σ' αυτή την ομάδα ασθενών που

ανέρχεται σε 56%. Σύμφωνα με τις Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες, το όριο θεραπευτικής παρέμβασης σε άνδρες και γυναίκες 80 ετών με ή χωρίς προηγούμενο ιστορικό κατάγματος είναι μία 10ετής πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος που αγγίζει ή ξεπερνά το 30%⁽¹²⁾. Η καλσιτονίνη δε φαίνεται να βελτιώνει την οστική πυκνότητα στο ισχίο ή να μειώνει τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου. Επομένως, με βάση μόνο την ήδη γνωστή θετική της επίδραση στα σπονδυλικά κατάγματα (25% των γυναικών της μελέτης PROOF ήταν >75 ετών), θεωρείται πλέον ως φάρμακο 3^{ης} επιλογής στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στους ηλικιωμένους. Μολαταύτα, η προκαλούμενη μείωση στον οστικό μεταβολισμό είναι σαφώς μικρότερη σε σχέση με άλλα φάρμακα⁽¹⁰⁾.

Σχετικά με την πρόληψη της οστεοπόρωσης από γλυκοκορτικοειδή, η καλσιτονίνη φαίνεται να μειώνει την απώλεια οστού, χωρίς όμως να αυξάνει την οστική πυκνότητα. Αντιθέτως, σε τεκμηριωμένη οστεοπόρωση από γλυκοκορτικοειδή, η χρήση της προκαλεί αύξηση της οστικής πυκνότητας. Βέβαια, δεν αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής, αφού δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδρασή της στα κατάγματα, όπως υπάρχουν για άλλα φάρμακα (διφωσφονικά)⁽²⁾.

Παρ' όλα τα παραπάνω, κάποιοι ερευνητές σε μία πρόσφατη ανασκόπηση σχολίασαν ως αμφιλεγόμενα τα δεδομένα των μελετών για τη χρήση της καλσιτονίνης στην οστεοπόρωση και θεώρησαν ότι ο ρόλος παραμένει ασαφής⁽¹³⁾. Αυτό συμβαίνει επειδή στη μελέτη PROOF δεν υπήρξε σχέση δόσης-απόκρισης, ενώ παράλληλα το ποσοστό των ασθενών που εγκατέλειψαν ήταν πολύ μεγάλο (60%)⁽⁹⁾. Έτσι, το γεγονός ότι η καλσιτονίνη φαίνεται να είναι λιγότερο ισχυρή και αποτελεσματική από άλλους παράγοντες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, σε συνδυασμό με τα μειονεκτήματα της ενέσιμης και το υψηλό κόστος της ρινικής μορφής (126 δολάρια/μήνα)

⁽¹⁴⁾, την αποκλείουν από μακροχρόνια θεραπεία πρώτης γραμμής. Ωστόσο, μπορεί να συστηθεί εναλλακτικά σε ασθενείς που δεν δύνανται ή δεν επιθυμούν να λάβουν τη βασική θεραπεία^(10,15-17).

3.3. Η καλσιτονίνη ως αναλγητικό

Η καλσιτονίνη φαίνεται ότι ελαττώνει σαφώς τον πόνο που προκαλείται από σπονδυλικά κατάγματα στην οξεία φάση, τόσο σε ενέσιμη όσο και σε ρινική χορήγηση. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δράση της σε χρονιότητα ή στον πόνο από άλλου είδους κατάγματα⁽¹⁰⁾. Μία μετα-ανάλυση 5 μελετών τεκμηρίωσε την αναλγητική δράση της καλσιτονίνης στον οξύ πόνο από πρόσφατα σπονδυλικά κατάγματα μέσα σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας⁽¹⁸⁾. Μικρές μελέτες έδειξαν ένα βραχυπρόθεσμο όφελος της καλσιτονίνης και σε ασθενείς Τρίτης ηλικίας με οξύ πόνο μετά από πρόσφατο συμπίεστικό σπονδυλικό κάταγμα, ωστόσο αυτό δεν αποκλείει την επιπρόσθετη χρήση πιο αποτελεσματικών θεραπειών⁽¹²⁾. Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της καλσιτονίνης δεν είναι σαφής. Είναι πιθανό να υπάρχουν ειδικά σημεία σύνδεσής της στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Μία άλλη εξήγηση είναι ότι αλλαγές σε κατιούσες σεροτονινεργικές ώσεις του μηχανισμού μετάδοσης των αισθήσεων διαμέσου των C προσαγωγών ινών συμβάλλουν στην αναλγητική της δράση. Από κλινικής πλευράς, η αναλγησία της καλσιτονίνης είναι ωφέλιμη σ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας της οστεοπόρωσης. Δόσεις των 100 IU υποδορίως ή 200 IU ρινικά μειώνουν σημαντικά τον πόνο ($p < 0,0005$) μετά από το σπονδυλικό κάταγμα, βοηθώντας στη γρηγορότερη κινητοποίηση του ασθενούς με όλα τα οφέλη που αυτή επιφέρει⁽¹⁹⁾. Μάλιστα, φαίνεται ότι η ενέσιμη χορήγηση προσφέρει πιο γρήγορη αναλγητική δράση σε τέτοιους ασθενείς, ελαττώ-

νοντας το χρόνο έως την κινητοποίησή τους. Έτσι, προτείνεται η καλσιτονίνη ως συμπληρωματική αναλγητική θεραπεία του οξέος πόνου μετά από πρόσφατα οστεοπορωτικά συμπτωστικά σπονδυλικά κατάγματα⁽¹⁸⁾.

3.4. Η καλσιτονίνη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN)

Είναι γεγονός ότι υπάρχουν ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της καλσιτονίνης σε ασθενείς με γνωστή XNN οποιουδήποτε σταδίου. Βέβαια, έχει χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς από συναδέλφους κυρίως εξαιτίας των περιορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών της.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες K/DIGO-2009, σχολιάζεται η θεραπεία παθήσεων των οστών με διφωσφονικά, άλλα φάρμακα για την οστεοπόρωση και αυξητική ορμόνη στη XNN, αλλά δεν αναφέρεται σαφώς η καλσιτονίνη. Αναφέρεται όμως ότι η θεραπεία της οστεοπόρωσης ασθενών σε πρώιμα στάδια XNN χωρίς ενδείξεις ΔΥΠΘ είναι παρόμοια μ' αυτή του γενικού πληθυσμού. Είναι γνωστό ότι, η καλσιτονίνη συμπεριλαμβάνεται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης ως δεύτερης ή και τρίτης εκλογής φάρμακο. Επομένως, δεν αποκλείεται να μπορεί να χορηγηθεί υπό ορισμένες συνθήκες και σε επιλεγμένους ασθενείς με ήπια ανεπίπλεκτη XNN. Χαρακτηριστικά, οι οδηγίες K/DIGO συστήνουν⁽²⁰⁾:

α) σε ασθενείς με XNN 1-2^{ου} σταδίου με οστεοπόρωση ή/και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, με βάση τα κριτήρια WHO, συνιστάται θεραπεία όπως στο γενικό πληθυσμό,

β) σε ασθενείς με XNN 3^{ου} σταδίου με φυσιολογική PTH και οστεοπόρωση ή/και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, με βάση τα κριτήρια WHO, προτείνεται θεραπεία όπως στο γενικό πληθυσμό,

γ) σε ασθενείς με XNN 3^{ου} σταδίου και βιοχημικές ανωμαλίες CKD-MBD

και χαμηλή οστική πυκνότητα και/ή κατάγματα ευπάθειας, προτείνεται οι θεραπευτικές επιλογές να λαμβάνουν υπόψη το μέγεθος και την αναστρεψιμότητα των βιοχημικών ανωμαλιών και την πρόοδο της ΧΝΝ, με το ενδεχόμενο διενέργειας οστικής βιοψίας και

δ) σε ασθενείς με ΧΝΝ 4-5^{ου} σταδίου και βιοχημικές ανωμαλίες CKD-MBD και χαμηλή οστική πυκνότητα και/ή κατάγματα ευπάθειας, προτείνεται η περαιτέρω διερεύνηση με οστική βιοψία πριν την έναρξη θεραπείας με παράγοντες που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση.

Απεναντίας, οι οδηγίες K/DOQI-2003 αναφέρουν κάποια στοιχεία για τη χρήση ρινικής καλσιτονίνης στην αντιμετώπιση της οστεοδυστροφίας μετά τη νεφρική μεταμόσχευση. Ωστόσο, δεν κάνουν σαφή σύσταση ή πρόταση καθώς οι μελέτες που τα υποστηρίζουν είναι λίγες και ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν πολύ μικρός⁽²¹⁾.

Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα φαίνεται ότι η καλσιτονίνη την αυξάνει στο επίπεδο της ΟΜΣΣ, χωρίς εμφανή διαφορά σε σχέση με τα καθιερωμένα διφωσφονικά⁽²²⁾.

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ήπιας ΧΝΝ έδειξαν ότι η καλσιτονίνη ελαττώνει σημαντικά την οστεομαλακία και άλλες οστικές βλάβες ανεξάρτητα από την πρόσληψη φωσφόρου. Σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση, η θεραπεία με συνδυασμό ρινικής καλσιτονίνης (200 IU) και καλσιτριόλης τρεις εβδομαδιαίως οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας και ελάττωση παραμέτρων οστικής απορρόφησης συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με κάθε φάρμακο ξεχωριστά. Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί καθόλου η χρήση της καλσιτονίνης ως συμπληρωματική θεραπεία για τη διατήρηση οστικής μάζας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΝΝ⁽¹⁾.

3.5. Η καλσιτονίνη σε νεοπλασματικές παθήσεις

Με βάση την ικανότητά της να ανακουφίζει τον πόνο και να διατηρεί την οστική πυκνότητα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, η καλσιτονίνη θα μπορούσε πιθανά να έχει θέση στη αντιμετώπιση του πόνου από οστικές μεταστάσεις. Παρ' όλα αυτά, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι η καλσιτονίνη δε φαίνεται να ελέγχει τον μεταστατικό οστικό πόνο, ούτε τις επιπλοκές των οστικών μεταστάσεων (υπερασβεστιαμία, κατάγματα, συμπίεση νεύρων)⁽²³⁾.

Μολαταύτα, εξακολουθεί να συμπεριλαμβάνεται στη φαρέτρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νεοπλασματικής υπερασβεστιαμίας αν και όχι στην πρώτη γραμμή. Η κατάσταση αυτή εμφανίζεται στο 5-30% των ασθενών με νεοπλασία κάποια στιγμή στην πορεία της νόσου και οφείλεται σε τοπική οστεόλυση, σε έκκριση ορμόνης που μοιάζει με την παραθορμόνη (PTHrP), σε έκτοπο υπερπαραθυρεοειδισμό ή σε όγκους που εκκρίνουν βιταμίνη D₃. Τα διφωσφονικά και η ενυδάτωση κατέχουν πρωτεύοντα ρόλο στην αντιμετώπιση του επικίνδυνου αυτού συνδρόμου, ενώ η καλσιτονίνη επιδεικνύει περιορισμένη δραστηριότητα με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών⁽²⁴⁻²⁶⁾. Ωστόσο, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές όπου η καλσιτονίνη αποδείχθηκε αποτελεσματική σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας στα διφωσφονικά⁽²⁷⁾.

3.6. Η καλσιτονίνη στην οστική νόσο Paget

Η οστική νόσος Paget χαρακτηρίζεται από την παρουσία εστιακών περιοχών αυξημένου οστικού μεταβολισμού σε ένα ή περισσότερα οστά. Η νόσος διαλάθει συχνά ασυμπτωματικά, αλλά συχνά σχετίζεται με οστικό

πόνιο και άλλες επιπλοκές, όπως οστεοαρθρίτιδα, παθολογικά κατάγματα, οστικές δυσμορφίες, κώφωση και σύνδρομα συμπίεσης νεύρων. Στην παθογένειά της εμπλέκονται γενετικοί και ιογενείς παράγοντες. Αν και παλαιότερα η καλσιτονίνη αποτελούσε θεραπεία εκλογής για τη νόσο, μετά την εισαγωγή στην κλινική πράξη των διφωσφονικών, η χρήση της περιορίστηκε. Το πλεονέκτημα των διφωσφονικών είναι ότι διατηρούν την κλινική και βιοχημική ύφεση για μακρό χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή τους⁽²⁸⁻³⁰⁾.

3.7. Βιβλιογραφία

1. Gordon PL, Frassetto LA. Management of osteoporosis in CKD Stages 3 to 5. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(5): 941-956.
2. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(10 Suppl): S1-S34.
3. Karsdal MA, Henriksen K, Bay-Jensen AC, et al. Lessons learned from the development of oral calcitonin: the first tablet formulation of a protein in phase III clinical trials. *J Clin Pharmacol* 2011; 51(4): 460-471.
4. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109(4): 267-276.
5. Chesnut CH, 3rd, Majumdar S, Newitt DC, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(9): 1548-1561.
6. Gates BJ, Sonnett TE, Duvall CA, Dobbins EK. Review of osteo-

porosis pharmacotherapy for geriatric patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7(6): 293-323.

7. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 540-551.

8. Rahmani P, Morin S. Prevention of osteoporosis-related fractures among postmenopausal women and older men. *CMAJ* 2009; 181(11): 815-820.

9. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17(1): 25-54; quiz 5-6.

10. Miller PD, Derman RJ. What is the best balance of benefits and risks among anti-resorptive therapies for postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int* 2010; 21(11): 1793-1802.

11. Toth E, Csupor E, Meszaros S, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures--an open label study. *Bone* 2005; 36(1): 47-51.

12. Vondracek SF, Linnebur SA. Diagnosis and management of osteoporosis in the older senior. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 121-36.

13. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367(9527): 2010-2018.

14. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2009; 79(3): 193-200.

15. Cole Z, Dennison E, Cooper C. Update on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Br Med Bull* 2008; 86: 129-143.

16. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006

position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13(3): 340-367; quiz 68-69.

17. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19(4): 399-428.

18. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16(10): 1281-1290.

19. Lyritis GP, Trovas G. Analgesic effects of calcitonin. *Bone* 2002; 30(Suppl 5): S71-S74.

20. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; (Suppl 113): S1-S130.

21. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3): S1-S201.

22. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3): CD005015.

23. Martinez-Zapata MJ, Roque M, Alonso-Coello P, Catala E. Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003223.

24. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Res* 2009; 29(5): 1551-1555.

25. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Curr Med Chem* 2008; 15(4): 415-421.

26. Farias ML. [Hypercalcemia of malignancy: clinical features, diagnosis and treatment]. Arq Bras Endocrinol Metabol 2005; 49(5): 816-824.
27. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Malignancy-related hypercalcemia developing on a bisphosphonate but responding to calcitonin. Clin Lung Cancer 2007; 8(7): 434-435.
28. Reginster JY, Lecart MP. Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. Bone 1995; 17(5 Suppl): S485-S488.
29. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(8): 955-959.
30. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. Lancet 2008; 372(9633): 155-163.

Ερωτήσεις

1. Η καλσιτονίνη:

- α) Εκκρίνεται ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου;
- β) Εκκρίνεται ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου;
- γ) Εκκρίνεται ως απάντηση στα μειωμένα επίπεδα ασβεστίου;
- δ) Εκκρίνεται ως απάντηση στα μειωμένα επίπεδα φωσφόρου;

2. Η καλσιτονίνη:

- α) Έχει θέση μόνο στην πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης;
- β) Έχει θέση μόνο στη θεραπεία της προεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης;
- γ) Έχει θέση μόνο στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης;
- δ) Έχει θέση μόνο στην πρόληψη της προεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης;

3. Η καλσιτονίνη:

- α) Θεωρείται πλέον ως φάρμακο 1^{ης} επιλογής στην αντιμετώπιση της οστε-

οπώρωσης στους ηλικιωμένους;

β) Θεωρείται πλέον ως φάρμακο 3^{ης} επιλογής στην αντιμετώπιση της οστεοοπώρωσης στους ηλικιωμένους;

γ) Δεν χρησιμοποιείται πλέον στην αντιμετώπιση της οστεοοπώρωσης στους ηλικιωμένους;

δ) Συνταγογραφείται σε μικρό ποσοστό σε ηλικιωμένους;

4. Η αποτελεσματικότητα της καλσιτονίνης έχει αποδειχθεί σε γυναίκες:

α) Άμεσα μετά την εμμηνόπαυση;

β) Που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση τουλάχιστον για 5 χρόνια;

γ) Λίγο πριν την εμμηνόπαυση;

δ) Δεν είναι αποτελεσματική γενικά (σε γυναίκες);

5. Η καλσιτονίνη

α) Φαίνεται ότι ελαττώνει σαφώς τον πόνο που προκαλείται από κατάγματα μηριαίου;

β) Δεν έχει αναλγητική δράση;

γ) Έχει αναλγητική δράση σε όλα τα συστήματα;

δ) Φαίνεται ότι ελαττώνει σαφώς τον πόνο που προκαλείται από σπονδυλικά κατάγματα στην οξεία φάση;

Απαντήσεις

1. α

2. γ

3. β

4. β

5. δ

Εταιρείες - Χορηγοί Σεμιναρίου

ABBOTT LABORATORIES HELLAS ABEE

CANA AEE

DIOPHAR AE

GENESIS PHARMA AE

GENZYME ΕΛΛΑΣ AE

MEDIPRIME

NEPHROTECH AE

ROCHE HELLAS AE

SHIRE HELLAS

