

## Εισαγωγή

Οι διαταραχές της ομοιόστασης των μετάλλων και των οστών είναι εξαιρετικά συχνές στην χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και μπορεί να οδηγήσουν σε καταστροφικές επιπλοκές. Στο φάσμα των διαταραχών αυτών περιλαμβάνονται διαταραχές της συγκέντρωσης του ασβεστίου, του φωσφόρου, του μαγνησίου όπως επίσης και της παραθορμόνης (PTH) και του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Αυτές οι διαταραχές, όπως και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με το ουραιμικό περιβάλλον, επηρεάζουν τον οργανισμό και οδηγούν στην πρόκληση ασβεστώσεων των μαλακών μορίων και των αγγείων, καθώς και σε ένα φάσμα διαταραχών στα οστά που είναι γνωστές με τον όρο νεφρική οστεοδυστροφία. Ο όρος που περιγράφει πλέον συνολικά αυτή τη «συστηματική διαταραχή» είναι «Χρόνια Νεφρική Νόσος-Διαταραχές Μετάλλων και Οστών (ChronicKidneyDisease-MineralandBoneDisorders)» [1].

Έτσι, ήδη τη στιγμή της μεταμόσχευσης οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν κάποιου βαθμού από τις παραπάνω διαταραχές. Στη συνέχεια, μετά την επέμβαση η εικόνα της νεφρικής οστεοδυστροφίας και οι διαταραχές των μετάλλων των οστών τροποποιούνται σημαντικά εξαιτίας της φαρμακευτικής αγωγής και της ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας [2]. Στην παρούσα εργασία θα περιγράψουμε τις κυρίαρχες διαταραχές στην ομοιόσταση των μετάλλων των οστών, που είναι η υπερασβεστιαμία, η υποφωσφαταιμία και η υπομαγνησιαιμία και τις σημαντικότερες μεταβολές στην οστική νόσο μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.

## 1. Στοιχεία φυσιολογίας

### 1.1 Φυσιολογία της ομοιόστασης του ασβεστίου

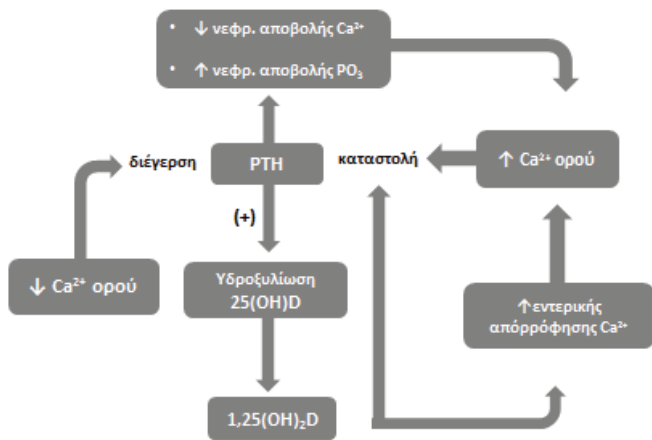
Το ασβέστιο είναι ένα από τα αφθονότερα κατιόντα του ανθρώπινου σώματος. Αντιπροσωπεύει το 2% περίπου του σωματικού βάρους (ΣΒ) ενός μέσου ενήλικα και έτσι η συνολική του ποσότητα στον οργανισμό ανέρχεται στα 1-2 kg [3]. Το 99% της ποσότητάς του περιέχεται στα οστά όπου βρίσκεται κυρίως με τη μορφή των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  και προσδίδει σε αυτά την απαραίτητη μηχανική ισχύ. Εκτός από τον υδροξυαπατίτη, μια πολύ μικρή ποσότητα του ασβεστίου των οστών (περίπου 5-10 gr) απαντάται ως άμορφο  $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$  και  $Ca_3(PO_4)_2 \cdot 3H_2O$ . Η ποσότητα αυτή αποτελεί το ανταλλάξιμο ασβέστιο των οστών και βρίσκεται σε ισορροπία μ' αυτό του εξωκυττάριου υγρού (ΕΞΚΥ) [4]. Έτσι όταν υπάρχει ανάγκη, μέρος της ποσότητας

αυτής δύναται να απορροφηθεί και να αποκαταστήσει τη συγκέντρωσή του  $Ca^{2+}$  του ΕΞΚΥ στα φυσιολογικά επίπεδα. 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 [4,5]. Το υπόλοιπο 1% του ασβεστίου του οργανισμού κατανέμεται στον εξωκυττάριο και στον ενδοκυττάριο χώρο, όπου αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της νευρομυϊκής δραστηριότητας, ενώ παράλληλα συμμετέχει σε πλήθος κυτταρικών λειτουργιών [6].

Στο πλάσμα, περίπου το 40% του ασβεστίου είναι συνδεδεμένο με αλβουμίνη, το 10% σχηματίζει σύμπλοκα με διάφορα ανιόντα (φωσφορικά, κιτρικά, γαλακτικά κ.ά.) και το 50% κυκλοφορεί στην ελεύθερη ιονισμένη του μορφή ( $Ca^{2+}$ ), η οποία αποτελεί και το βιολογικά δραστικό κλάσμα του ασβεστίου. Η φυσιολογική συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου στον ορό είναι 8,5-10,5 mg/dl, ενώ το ιονισμένο  $Ca^{2+}$  είναι περίπου 5 mg/dl. Οι μεταβολές της συγκέντρωσης της αλβουμίνης επηρεάζουν αντίστοιχα τη συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου, ενώ η το ιονισμένο  $Ca^{2+}$  παραμένει φυσιολογικό. Έτσι, στην υποαλβουμιναιμία το ολικό ασβέστιο θα πρέπει να διορθώνεται με την πρόσθεση 0,8 mg/dl στην μετρούμενη τιμή του, για κάθε πώση της αλβουμίνης κατά 1 gr κάτω από την τιμή των 4gr/dl [ $Ca_{\text{διορθωμένο}} = Ca_{\text{ορού}} + 0,8 \times (4 - \text{αλβουμίνη})$ ]. Αντίθετα, σε περιπτώσεις αιμοσυμπύκνωσης, όπως και σε σπάνιες περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος που παράγει παραπρωτεΐνες που δεσμεύουν το ασβέστιο, μπορεί να παρουσιάζονται ψευδώς αυξημένες συγκέντρωσεις ασβεστίου [7,8].

Σε αντίθεση με τις μεταβολές της αλβουμίνης που επηρεάζουν μόνο το ολικό ασβέστιο του ορού, οι μεταβολές του pH επηρεάζουν μόνο το ιονισμένο κλάσμα. Έτσι, η οξέωση αυξάνει τη συγκέντρωση του ιονισμένου  $Ca^{2+}$ , εξαιτίας της ελάττωσης της δέσμευσής του από την αλβουμίνη, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στην αλκάλωση. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν συνδυασμένες διαταραχές του pH και της αλβουμίνης, ίσως είναι προτιμότερο να μετράται απευθείας το ιονισμένο κλάσμα [9].

Το ισοζύγιο του ασβεστίου εξαρτάται από την διαιτητική του πρόσληψη, από την εντερική του απορρόφηση και από την απέκκρισή του στα ούρα και στα κόπρανα. Ταυτόχρονα συντελείται μια συνεχής μετακίνηση  $Ca^{2+}$  από τα οστά (τα οποία αποτελούν μια τεράστια δεξαμενή  $Ca^{2+}$ ) προς τους ιστούς και αντίθετα, διαδικασία που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην τελική διαμόρφωση της ομοιοστασίας του. Στην διαδικασία αυτή σημαντικό θέση κατέχουν οι ασβεστιοτρόπες ορμόνες (παραθορμόνη, καλσιτριόλη, καλσιτονίνη κ.ά.), καθώς και διάφορες



**Εικ. 1-1.** Ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου. Η ελάττωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ορό διεγείρει την έκκριση της PTH. Η PTH ελαττώνει τη νεφρική απέκκριση ασβεστίου και αυξάνει το ρυθμό υδροξυλίωσης της 25(OH)D σε 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Η τελευταία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου στο έντερο. Η αύξηση του ασβεστίου, όπως επίσης και η αύξηση της 1,25(OH)<sub>2</sub>D απευθείας, προκαλούν στη συνέχεια καταστολή της έκκρισης της PTH από τους παραθυροειδείς.

κυτταροκίνες που εμπλέκονται στην οστική απορρόφηση. Πιο συγκεκριμένα, η εντερική απορρόφηση του Ca συντελείται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα και διεγείρεται από την καλσιτριόλη. Στους νεφρούς επαναρροφάται σχεδόν το 99% της ποσότητας που διηθείται. Η μεγαλύτερη ποσότητα (περίπου το 90%) επαναρροφάται παθητικά στο εγγύς σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle, ενώ το υπόλοιπο 10% επαναρροφάται υπό την επίδραση της PTH στο άπω σωληνάριο. Επίσης, η PTH αυξάνει την απελευθέρωση Ca<sup>2+</sup> από τα οστά, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωσή του στο αίμα, ενώ προάγει και την 1-υδροξυλίωση της 25(OH)D στο εγγύς σωληνάριο με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή της και την αύξηση της απορρόφησης του Ca<sup>2+</sup> από το έντερο. Η καλσιτριόλη, όπως ήδη αναφέρθηκε, αφενός αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου το οποίο καταστέλλει την έκκριση της PTH, ενώ παράλληλα ασκεί και η ίδια κατασταλτικό ρόλο στους παραθυροειδείς κλείνοντας έτσι το κύκλωμα της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης [3] (Εικόνα 1-1).

Καταστάσεις και νοσήματα που διαταράσσουν την παραπάνω ισορροπία σε οποιοδήποτε επίπεδο, ή παρεμβαίνουν στην δράση οποιασδήποτε από τις ορμόνες και κυτταροκίνες που εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό μπορούν να προκαλέσουν είτε υπασβεσταιμία, είτε υπερασβεσταιμία.

## 1.2 Φυσιολογία της ομοιόστασης του φωσφόρου

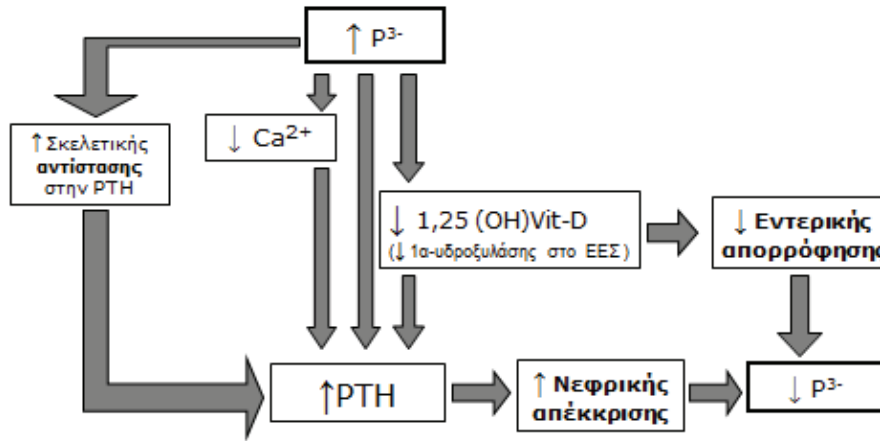
Στον οργανισμό ο φωσφόρος αντιπροσωπεύει συνολικά το 1% του ΣΒ από το οποίο το 85% βρίσκεται στα οστά, το 14% στα μαλακά μόρια, με την οργανική και ανόργανη μορφή, ενώ λιγότερο από το

1% βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Από αυτή την ποσότητα, τα 2/3 είναι με την οργανική μορφή, ενώ το 1/3, δηλαδή μόλις το 0,3% της συνολικής ποσότητας, είναι με την ανόργανη μορφή. Η συγκέντρωση που μετράμε στον ορό ανέρχεται στα 2.5-4.5 mg/dL. Το 15-20% είναι συνδεδεμένο με λευκώματα που σημαίνει ότι δεν διηθείται από το σπείραμα ενώ ο υπόλοιπος είναι ελεύθερος με τη μορφή μονόξινης και δισόξινης ρίζας καθώς και με τη μορφή συμπλόκων (κυρίως με Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> και Mg<sup>2+</sup>). Πέρα από το ρόλο του ως δομικό συστατικό του υδροξυαπατίτη, ο φωσφόρος συμμετέχει ως δομικό στοιχείο σε όλες τις κυτταρικές δομές (λ.χ. φωσφολιπίδια, νουκλεοτίδια, γενετικό υλικό κ.ά.), καθώς και σε πληθώρα μεταβολικών διεργασιών (λ.χ. φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση ενζύμων) που είναι απαραίτητες για την κυτταρική επιβίωση, συμπεριλαμβανομένων και των δεσμών υψηλής ενεργειακής περιεπικτικότητας (λ.χ. ATP). Επίσης στην ΟΒ ισορροπία παίζει καθοριστικό ρόλο με τη μορφή του ρυθμιστικού συστήματος και της τιτλοποιήσιμης οξύτητας.

Η ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου ανέρχεται στο 1 gr περίπου. Στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα θα απορροφηθεί τελικά το 70 % αυτής της ποσότητας σε μία συσχέτιση γραμμική. Η απορρόφηση γίνεται είτε παθητικά από παρακυττάριας οδούς, είτε ενεργητικά διαμέσου των κυττάρων (σε συμμεταφορά με Na<sup>+</sup>). Η παθητική απορρόφηση είναι ανάλογη της πρόσληψης ενώ η ενεργητική αυξάνεται από την παρουσία της 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Συγκεκριμένα η πτώση των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό διεγείρει την 1<sup>α</sup>-υδροξυλάση στο νεφρό με αποτέλεσμα την υδροξυλίωση της 25(OH)D και την αύξηση των επιπέδων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D και την αύξηση της απορρόφησης του φωσφόρου στο έντερο. Αντίθετα, η παρουσία δισθενών και τρισθενών ιόντων (λ.χ. Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> και Al<sup>3+</sup>) στον εντερικό αυλό οδηγεί στο σχηματισμό συμπλόκων και μειώνει την απορρόφηση του φωσφόρου [3].

Στο νεφρό, ο φωσφόρος που διηθείται στο σπείραμα επαναρροφάται κυρίως στο εγγύς σωληνάριο, ενώ μόλις το 15% επαναρροφάται στο άπω σωληνάριο. Η επαναρρόφηση γίνεται διαμέσου ειδικών διαύλων σε συμμεταφορά με Na<sup>+</sup>. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ημερήσια ποσότητα του φωσφόρου που απεκκρίνεται στα ούρα ισούται με αυτή που απορροφήθηκε από το έντερο [3]. Η ποσότητα του φωσφόρου που επαναρροφάται εκφράζεται ως σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου (TRP) και ισούται με  $1 - (U_{PO_4} \times S_{Cr} / S_{PO_4} \times U_{Cr})$  ( $U_{PO_4}$ : συγκέντρωση φωσφόρου ούρων,  $S_{Cr}$ : συγκέντρωση κρεατινίνης ορού,  $S_{PO_4}$ : συγκέντρωση φωσφόρου ορού,  $U_{Cr}$ : συγκέντρωση κρεατινίνης ούρων). Η μέγιστη δυνατότητα σωληναριακής επαναρρόφησης, υπολογισμένης για το εκάστοτε GFR (TmP/GFR), παριστάνει την συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό, πάνω από την οποία η περισσότερη ποσότητα του φωσφόρου απεκκρίνεται, ενώ κάτω από αυτή ο περισσότερος φωσφόρος επαναρροφάται [10].

Ο κατάλογος των παραγόντων που αυξάνουν την



**Εικ. 1-2.** Ρύθμιση της ομοιόστασης του φωσφόρου. Ο ρόλος της παραθορμόνης και της βιταμίνης D. Η αυξημένη συγκέντρωση φωσφόρου στον ορό προκαλεί αύξηση των επιπέδων της PTH με τους παρακάτω μηχανισμούς: i) Αυξάνει την αντίσταση των οστών στην PTH, ii) Σχηματίζει σύμπλοκα με το  $Ca^{2+}$  τα οποία κατακρημνίζονται οδηγώντας έτσι σε ελάττωση της συγκέντρωσης του  $Ca^{2+}$ . iii) Διεγείρει άμεσα τους παραθυροειδείς. iv) Καταστέλλει την 1 $\alpha$ -υδροξυλάση στο νεφρό με αποτέλεσμα ελάττωση των επιπέδων της 1,25(OH) $_2$ D. (ΕΕΣ: εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο).

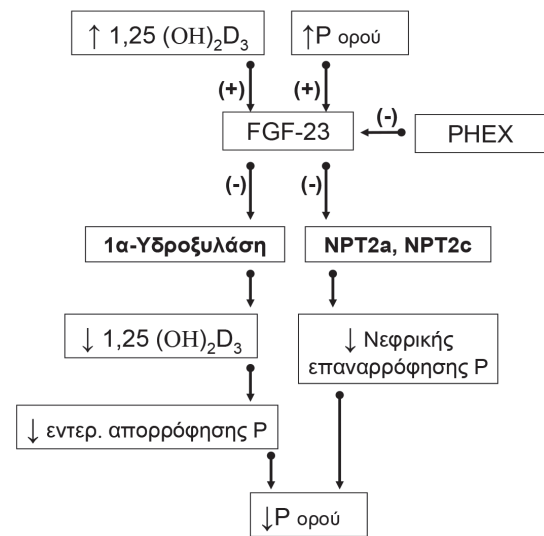
νεφρική απέκκριση του φωσφόρου είναι μεγάλος. Άλλοι την επηρεάζουν άμεσα και άλλοι έμμεσα. Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι η PTH, οι φωσφατονίνες, η έκπτυξη του ΕΞΚΥ, η μεταβολική και αναπνευστική οξέωση (αυξάνουν την απελευθέρωσή του από τα οστά) και τα διουρητικά (κυρίως η ακεταζολαμίδη) [11].

### 1.2.1 Παραθορμόνη

Η PTH προκαλεί την ελάττωση της έκφρασης των διαύλων επαναρρόφησης του φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο με αποτέλεσμα την πρόκληση φωσφατουρίας. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό προκαλούν αύξηση της PTH με 3 μηχανισμούς. Πρώτον, η υπερφωσφαταιμία διεγείρει άμεσα την σύνθεση και έκκριση της PTH από τους παραθυροειδείς αδένες. Δεύτερον, προκαλεί σχηματισμό συμπλόκων με ασβέστιο και κατακρήμνισή τους και ως εκ τούτου υπασβεστιαίμια η οποία διεγείρει την έκκριση της PTH. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στον ορό αναστέλλουν τη δράση της 1 $\alpha$ -υδροξυλάσης στο νεφρό με αποτέλεσμα ελάττωση των επιπέδων της 1,25(OH) $_2$ D (η οποία όπως προαναφέρθηκε καταστέλλει τους παραθυροειδείς) και την αύξηση της PTH [3] (Εικόνα 1-2).

### 1.2.2 Φωσφατονίνες

Οι φωσφατονίνες αποτελούν μια ομάδα πεπτιδίων που προκαλούν αύξηση της απέκκρισης του φωσφόρου δια των ούρων. Αν και υπάρχουν αρκετές φωσφατονίνες (FGF-23, FRP-4, MEPE, FGF-7), ο FGF-23 αποτελεί την σημαντικότερη και την καλύτερα μελετημένη από αυτές. Παράγεται από τα οστεοκύτταρα σε απάντηση στην υπερφωσφαταιμία και την υψηλή καλσιτριόλη [12]. Εκδηλώνει την δράση του μέσω του ειδικού υποδοχέα FGF receptor (FGFr). Η Klotho αποτελεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που



**Εικ. 1-3.** Ρύθμιση της ομοιόστασης του φωσφόρου. Ο ρόλος του FGF23. Τα οστεοκύτταρα αυξάνουν την παραγωγή του FGF-23 σε απάντηση στην αύξηση της συγκέντρωσης του P και της 1,25(OH) $_2$ D $_3$  στο αίμα. Ο FGF-23 στη συνέχεια καταστέλλει την 1 $\alpha$ -υδροξυλάση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο του νεφρού με αποτέλεσμα την ελάττωση της ενεργοποιημένης 1,25(OH) $_2$ D $_3$  και κατ' επέκταση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου. Επίσης μειώνεται η έκφραση των διαύλων επαναρρόφησης του φωσφόρου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με αποτέλεσμα την απέκκριση μεγαλύτερης ποσότητας φωσφόρου στα ούρα. Με αυτό το μηχανισμό δράσης σε δύο επίπεδα, αποκαθίσταται εντέλει η συγκέντρωση του φωσφόρου στο αίμα. Ο FGF-23 μεταβολίζεται και αδρανοποιείται από το γονίδιο PHEX, μεταλλάξεις του οποίου προκαλούν την φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα.

γεινιάζει με τον FGFr και λειτουργεί ως συμπάγοντάς του, ενισχύοντας τη δράση του FGF-23. Γονιδιακές διαταραχές που οδηγούν σε ελαττωμένη έκφραση της Klotho φαίνεται ότι προκαλούν πρόωρη γήρανση, αγγειακές ασβεστώσεις, οστεοπόρωση

και ελάττωση της επιβίωσης [13]. Η ενεργοποίηση του συμπλέγματος Klotho-FGFr έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της έκφρασης των διαύλων επαναρρόφησης του φωσφόρου στο νεφρικό σωληνάριο και την απέκκριση μεγάλης ποσότητας φωσφόρου στα ούρα. Επίσης, μειώνει σημαντικά τη δράση της 1<sup>α</sup> υδροξυλάσης στο νεφρό και άρα τα επίπεδα της καλσιτριόλης με αποτέλεσμα την ελάττωση της απορρόφησής του από το έντερο. Με την διπλή αυτή δράση (στο νεφρό και στο έντερο) συμβάλλει στην αποκατάσταση των επιπέδων του φωσφόρου. Ο FGF-23 αποδομείται από το πρωτεϊνικό παράγωγο του γονιδίου PHEX, διαταραχές του οποίου έχουν αντίκτυπο στα επίπεδα του φωσφόρου του πλάσματος [14,15] (Εικόνα 1-3).

Το σύμπλεγμα Klotho-FGFr έχει επιπλέον ανιχνευτεί και στους παραθυρεοειδείς αδένες, όπου η ενεργοποίησή του από τον FGF-23 ασκεί κατασταλτική δράση στη σύνθεση και στην έκκριση της PTH [13].

### 1.2.2.1 FGF-23 και Χρόνια Νεφρική Νόσος

Τα επίπεδα του FGF-23 στον ορό αυξάνονται ήδη από τα πρώιμα στάδια (2 και 3) της ΧΝΝ. Η αύξηση αυτή οφείλεται σε αύξηση της παραγωγής του από τα οστεοκύτταρα και όχι στην ελάττωση της απομάκρυνσής του. Το φαινόμενο αντανάκλα την διαταραχή της ομοιόστασης του φωσφόρου και χρονικά προηγείται της αύξησης των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό καθώς και της ελάττωσης των επιπέδων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Στην πραγματικότητα φαίνεται ότι με τον τρόπο αυτό, καθώς εξελίσσεται η νεφρική νόσος, διασφαλίζεται η αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του φωσφόρου από τους εναπομείναντες λειτουργικούς νεφρώνες, έτσι ώστε να διατηρείται σταθερή η συγκέντρωση του φωσφόρου στο αίμα. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα οστεοκύτταρα αντιλαμβάνονται την αρχική διαταραχή στην ομοιόσταση του φωσφόρου ώστε να αυξήσουν την παραγωγή του FGF-23 παραμένει ακόμη άγνωστος [16,17].

Επίσης, η αύξηση του FGF-23 προηγείται της αύξησης της PTH που παρατηρείται στη ΧΝΝ. Φαίνεται λοιπόν ότι ο 2παθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΔΥΠΘ) στη ΧΝΝ εμφανίζεται κυρίως ως αποτέλεσμα της ελάττωσης των επιπέδων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D που οφείλονται στην ελάττωση της δραστηριότητας της 1<sup>α</sup>-υδροξυλάσης εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων του FGF-23. Αντίθετα με τα παραπάνω, ο διαιτητικός περιορισμός του Ρ όπως επίσης και η χρήση φωσφοροδεσμευτικών φαρμάκων ελαττώνουν τα επίπεδα του FGF-23 [18].

Από τα πρώιμα στάδια ακόμη, καθώς εξελίσσεται η νεφρική νόσος, ελαττώνεται σημαντικά η έκφραση της Klotho στο νεφρικό παρέγχυμα, γεγονός που αυξάνει την αντίσταση των νεφρών στη δράση του FGF-23, ενώ επιπλέον υπάρχουν δεδομένα ότι η μείωση αυτή συμβάλλει στην επιδείνωση της ίνωσης του νεφρικού παρεγχύματος [13].

Όσο εξελίσσεται η ΧΝΝ και μειώνονται ακόμη

περισσότερο οι λειτουργικοί νεφρώνες (>στάδιο 3, GFR<30 ml/min), η αύξηση του FGF-23 δεν επαρκεί πλέον να διατηρήσει την απέκκριση του Ρ με αποτέλεσμα την εκδήλωση υπερφωσφαταιμίας. Στην πραγματικότητα στο τελικό στάδιο ΧΝΝ, όταν οι ασθενείς χρειάζονται πλέον αντιμετώπιση με εξωνεφρική κάθαρση, τα επίπεδα του FGF-23 είναι πολύ αυξημένα.

### 1.3 Φυσιολογία της ομοιόστασης του μαγνησίου

Το μαγνήσιο υφίσταται στον οργανισμό ως δισθενές κατιόν (Mg<sup>2+</sup>) και αποτελεί το δεύτερο σε ποσότητα ενδοκυττάριο κατιόν μετά το κάλιο. Αποτελεί συστατικό του σκελετού των οστών, όπου συμμετέχει στο σχηματισμό των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη καθώς και στο μεταβολισμό και στη λειτουργία των οστεοκυττάρων [3]. Επιπλέον, αποτελεί βασικό συστατικό σε πολλές ενζυμικές λειτουργίες, ενώ παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των διαύλων ιόντων σε μύες και νεύρα. Η συνολική του ποσότητα στον οργανισμό ανέρχεται περίπου στα 24 gr από τα οποία το 60% εντοπίζεται στα οστά και το υπόλοιπο 40% ως ενδοκυττάριο ιόν. Μόνο το 1% της συνολικής ποσότητας βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Η συγκέντρωσή του στον ορό ανέρχεται στα 1,8-2,3 mg/dL. Το 30% του εξωκυττάρου Mg<sup>2+</sup> είναι συνδεδεμένο με λευκώματα και ως εκ τούτου δεν διηθείται στο σπείραμα. Το υπόλοιπο 70% υφίσταται είτε ως ιονισμένη μορφή (90%) είτε ως σύμπλοκο (10%) με κιτρικά, διττανθρακικά και φώσφορο και αποτελεί τη διηθήσιμη ποσότητα. Η ημερήσια πρόσληψη μαγνησίου ανέρχεται στα 300 mg από τα οποία απορροφάται το 30-50%, κυρίως στη νήστιδα και στον ειλεό [3,19]. Η απορρόφηση στο εντερικό επιθηλιακό κύτταρο γίνεται διαμέσου του ειδικού διαύλου μαγνησίου TRPM6. Η ποσότητα που αποβάλλεται υπό κανονικές συνθήκες στα κόπρανα είναι περιορισμένη, ενώ στα ούρα αποβάλλονται τελικά γύρω στα 100 mg Mg<sup>2+</sup> (15% του διηθούμενου φορτίου) διατηρώντας έτσι το ημερήσιο ισοζύγιο [20].

Στους νεφρούς επαναρροφάται παθητικά στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο σε ποσοστό περίπου 15%, ενώ το μεγαλύτερο μέρος του (περίπου 60-70%) επαναρροφάται παθητικά στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle διαμέσου παρακυττάρων οδών. Ένα μικρό ποσοστό (περίπου 5-10%) επαναρροφάται ενεργητικά στο άπω σωληνάριο διαμέσου των ειδικών διαύλων TRPM6 [20,21].

Η αύξηση του εξωκυττάρου όγκου υγρών προκαλεί ελάττωση της επαναρρόφησης του μαγνησίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, παράλληλα με αυτή του νατρίου και του ασβεστίου. Η PTH αυξάνει την επαναρρόφηση του μαγνησίου, ενώ αντίθετα τα διουρητικά της αγκύλης, οι θειαζίδες καθώς και τα οσμωτικά δρώντα διουρητικά, οι αμινογλυκοσίδες, η cis-πλάτινη και η κυκλοσπορίνη προκαλούν αύξηση της απέκκρισης του μαγνησίου στα ούρα.

## 2. Νεφρική οστική νόσος

### 2.1 Παθοφυσιολογία της νεφρικής οστικής νόσου

Ο όρος «νεφρική οστική νόσος- διαταραχές μετάλλων οστών (CKD-BMD)» αναφέρεται στη συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού των οστών και της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου που μπορεί να εκδηλωθεί με μία ή περισσότερες από τις παρακάτω διαταραχές:

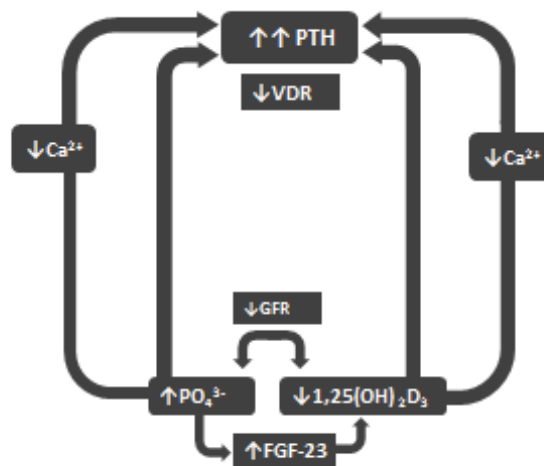
- Διαταραχή των επιπέδων του ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθορμόνης (PTH) ή του μεταβολισμού της βιταμίνης D.
- Διαταραχή του ρυθμού οστικής εναλλαγής, της επιμετάλλωσης, της οστικής μάζας, της ανάπτυξης ή της αντοχής των οστών.
- Ασβεστώσεις των αγγείων ή άλλων μαλακών μορίων.

Ο όρος «νεφρική οστεοδυστροφία» αναφέρεται πλέον αποκλειστικά στις μορφολογικές μεταβολές των οστών στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Ο τύπος και η βαρύτητά της καθορίζεται με την ιστομορφομετρική μελέτη της βιοψίας οστού και αποτελεί μόνο μία παράμετρο της νεφρικής οστικής νόσου [1].

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα μετά το στάδιο 3 (GFR<60 ml/min), οδηγεί σε προοδευτική ανάπτυξη υπερφωσφαταιμίας, αύξηση του FGF-23 και ελάττωση της μετατροπής της 25(OH)D σε 1,25(OH)<sub>2</sub>D, η οποία ακολουθείται από ελάττωση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου και υπασβεστιαϊμία. Παράλληλα φαίνεται ότι ελαττώνεται και ο αριθμός των υποδοχέων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D (VDR) στους παραθυρεοειδείς [18,22,23].

Η υπασβεστιαϊμία, τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στον ορό, τα ελαττωμένα επίπεδα της 1,25(OH)<sub>2</sub>D, η οποία όπως προαναφέρθηκε καταστέλλει την έκκριση της PTH, σε συνδυασμό με την ελάττωση της έκφρασης των υποδοχέων της στα κύτταρα των παραθυρεοειδών οδηγούν στην ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (ΔΥΠΘ), ο οποίος αποτελεί την κυρίαρχη διαταραχή στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και οδηγεί σε νόσο αυξημένου ρυθμού οστικής εναλλαγής (Εικόνα 2-1). Ο μακροχρόνιος ΔΥΠΘ καταλήγει σε υπερπλασία του αδένος και ενδεχόμενη ανάπτυξη αδενώματος (τριτοπαθής ΥΠΘ) [22].

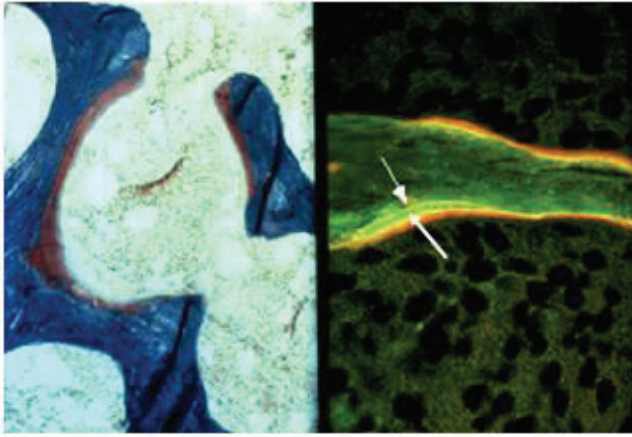
Άλλη μια μορφή οστικής νόσου που συναντάται στην αιμοκάθαρση είναι η νόσος χαμηλής οστικής εναλλαγής που χαρακτηρίζεται και από χαμηλές τιμές PTH. Αν και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ανάπτυξης της δεν είναι ξεκάθαρος, στο παρελθόν αποδίδονταν κυρίως στην τοξικότητα από αλουμίνιο. Στην εποχή μας φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο η υπερθεραπεία με ανάλογα βιταμίνης D, ενώ συναντάται συχνότερα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [24].



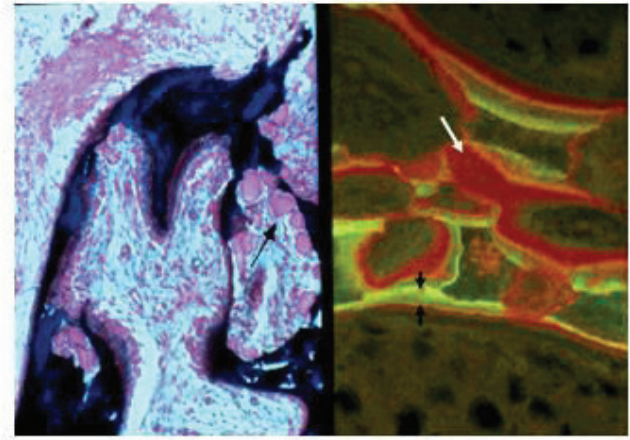
**Εικ. 2-1.** Παθοφυσιολογία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού στη χρόνια νεφρική νόσο. Καθώς εκπίπτει η νεφρική λειτουργία (↓GFR) και ελαττώνονται οι λειτουργικοί νεφρώνες αυξάνονται τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό (↑PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>), ενώ ελαττώνεται ο ρυθμός ενεργοποίησης της 25(OH)D σε 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Η αυξημένη συγκέντρωση φωσφόρου προκαλεί την αύξηση των επιπέδων του FGF-23 (↑FGF-23) με σκοπό την αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του φωσφόρου από τους εναπομείναντες νεφρώνες. Όμως, η αύξηση του FGF-23 αναστέλλει τη δραστηριότητα της 1<sup>α</sup>-υδροξυλάσης στους νεφρούς με αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση των επιπέδων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Η υπερφωσφαταιμία οδηγεί σε ελάττωση του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό (↓Ca<sup>2+</sup>) εξαιτίας του σχηματισμού συμπλόκων, ενώ παράλληλα φαίνεται ότι ασκεί άμεση διεγερτική επίδραση στους παραθυρεοειδείς. Ταυτόχρονα, τα ελαττωμένα επίπεδα της 1,25(OH)<sub>2</sub>D σε συνδυασμό με την ελάττωση της έκφρασης των υποδοχέων της (↓VDR) σε αυτούς αδυνατούν πλέον να ελέγξουν τη λειτουργία των παραθυρεοειδών. Επιπλέον, η μείωση της εντερικής απορρόφησης του Ca<sup>2+</sup> λόγω της χαμηλής 1,25(OH)<sub>2</sub>D συμβάλλει περαιτέρω στην διέγερση των παραθυρεοειδών και αυξημένη έκκριση PTH.

### 2.2 Ιστολογία και ακτινολογική εικόνα της νεφρικής οστεοδυστροφίας [22,25]

Στο οστό υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι οστεοβλάστες παράγουν οστεοειδές το οποίο στη συνέχεια επιμεταλλώνεται, ενώ παράλληλα οι οστεοκλάστες προκαλούν ελεγχόμενη απορρόφηση του οστού (Εικόνα 2-2). Η συντονισμένη λειτουργία των δύο τύπων κυττάρων καθορίζει το ρυθμό της οστικής εναλλαγής. Η βιοψία οστού αποτελεί την εξέταση εκλογής που για την ακριβή διάγνωση της υποκείμενης οστικής παθολογίας. Αυτή διενεργείται διαδερμικά υπό τοπική αναισθησία, κατά την οποία λαμβάνεται ένα οστικό τεμάχιο από την λαγόνια ακρολοφία. Οι διαστάσεις του τεμαχίου είναι συνήθως 5x20 mm και περιλαμβάνει τόσο φλοιώδες όσο και σπογγώδες οστό, στο οποίο εξετάζονται τόσο στατικές (πάχος οστεοειδούς, αριθμός οστεοβλαστών και οστεοκλαστών, επιφάνεια οστεοειδούς καλυμμένη από κύτταρα, ίνωση του μυελού) όσο και δυναμικές παράμετροι (ρυθμός παραγωγής και επιμετάλλωση οστεοειδούς). Πιο συγκεκριμένα, για την εκτίμηση του ρυθμού παραγωγής του οστεοει-



**Εικ. 2-2.** Ιστολογική εικόνα φυσιολογικού οστού. Αριστερά: Οργανωμένες οστικές δοκίδες με φυσιολογική επιμετάλλωση (βαθύ μπλέ) και φυσιολογική εναπόθεση οστεοειδούς (πορφυρό). Δεξιά: φυσιολογικός ρυθμός ανάπτυξης και επιμετάλλωσης του οστεοειδούς, έτσι όπως καθορίζεται από την απόσταση μεταξύ των δύο ζωνών της τετρακυκλίνης (βέλη).



**Εικ. 2-3.** Ιστολογική εικόνα Δευτεροπαθούς ΥΠΘ. Αριστερά: Μεγάλος αριθμός οστεοβλαστών και οστεοκλαστών που οδηγούν αντίστοιχα σε υψηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής (βέλος), ενώ ο προσανατολισμός των δοκίδων είναι άναρχος. Δεξιά: ο ρυθμός σχηματισμού του νέου οστού είναι αυξημένος όπως προσδιορίζεται από τη μεγάλη απόσταση μεταξύ των δύο ζωνών τετρακυκλίνης (μαύρα βέλη), ενώ η ποσότητα του μη επιμεταλλωμένου οστεοειδούς είναι μεγάλη (αδυναμία επιμετάλλωσης εξαιτίας της ταχείας ανάπτυξης) (λευκό βέλος).

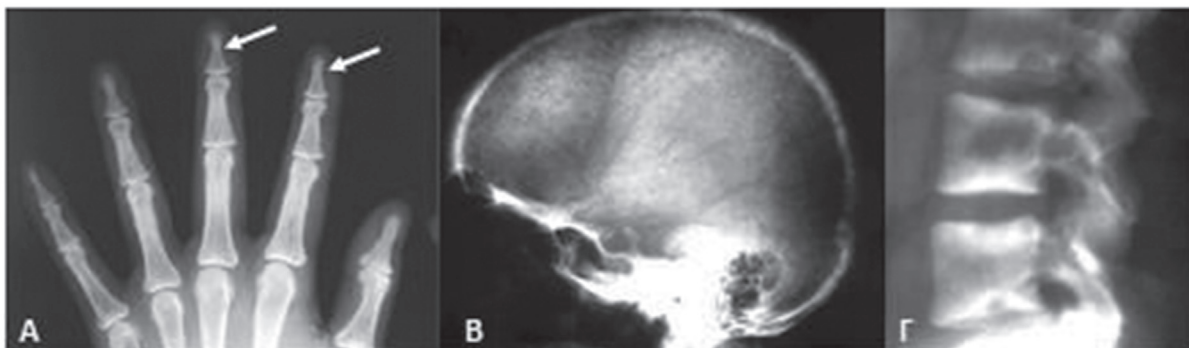
δούς, χορηγούνται δύο κύκλοι αγωγής με τετρακυκλίνη (1-3 ημερών έκαστος), με μεσοδιάστημα 1-2 εβδομάδων, αναλόγως το πρωτόκολλο. Η τετρακυκλίνη εναποτίθεται και φθορίζει στο μέτωπο οστεοποίησης και ο ρυθμός παραγωγής καθορίζεται από την απόσταση μεταξύ των δύο ζωνών τετρακυκλίνης. Για παράδειγμα, στην περίπτωση του υψηλού ρυθμού οστικής εναλλαγής η απόσταση μεταξύ των δύο ζωνών τετρακυκλίνης είναι μεγάλη, ενώ στην περίπτωση του χαμηλού ρυθμού οστικής εναλλαγής είναι μικρή (Εικόνα 2-2). Η ιστολογική εικόνα μπορεί να έχει μία από τις παρακάτω μορφές.

### 2.2.1 Ινώδης οστεΐτιδα

Η μορφή αυτή της οστικής νόσου συνοδεύει τον επίμονο ΔΥΠΘ. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία

μεγάλου αριθμού οστεοβλαστών και οστεοκλαστών που οδηγούν αντίστοιχα σε υψηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής (αυξημένος ρυθμός σχηματισμού και απορρόφησης του οστού). Συνοδεύεται από ποικίλης βαρύτητας ίνωση του μυελού (Εικόνα 2-3). Ακτινολογικά χαρακτηρίζεται από υποπεριοστική απορρόφηση του οστού στις φάλαγγες των δακτύλων, στο ανώτερο όριο της κνήμης, στον αυχένα του μηριαίου και του βραχιονίου οστού, στα άπω άκρα της κερκίδας και της ωλένης, στο ισχιακό και ηβικό οστό και στο άπω άκρο της κλείδας. Οι διαβρώσεις που εμφανίζονται σε συνδυασμό με το σχηματισμό νέου οστού μπορεί να λάβουν τη μορφή οστικών κύστεων (φαιοί όγκοι). Στο κρανίο, οι ακτινολογικές αλλοιώσεις του ΔΥΠΘ συχνότερα παρουσιάζονται με τη μορφή διάχυτης στικτής ή κοκκώδους εμφάνισης

**Εικ. 2-4.** Ακτινολογική εικόνα δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Α. Υποπεριοστική απορρόφηση των φαλάγγων (βέλη). Β. Εικόνα «αλατοπίπερου» στο κρανίο. Γ. Εικόνα ruggar jersey στη σπονδυλική στήλη.



(εικόνα αλατοπίπερου). Η οστεοσκλήρυνση αποτελεί ακόμη ένα χαρακτηριστικό εύρημα του ΔΥΠΘ, που οφείλεται στην αύξηση του αριθμού και του πάχους των οστικών δοκίδων στα σπογγώδη οστά. Παρατηρείται στις σκελετικές περιοχές που αποτελούνται κυρίως από σπογγώδες οστό όπως η σπονδυλική στήλη, όπου οδηγεί χαρακτηριστικά σε μια ριγωτή εμφάνιση (rugger-jersey) (Εικόνα 2-4).

Η σοβαρότητα της κατάστασης σχετίζεται αδρά με την βαρύτητα και τη διάρκεια του υπερπαραθυροειδισμού. Η αντοχή των οστών φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση της ήπιας ινώδους οστεΐτιδας συγκριτικά με την αδυναμική νόσο. Στις σοβαρές περιπτώσεις η εναπόθεση του οστεοειδούς είναι τόσο ταχεία που δεν επιμεταλλώνεται σωστά. Επίσης, η εναπόθεση των ινών του κολλαγόνου γίνεται ακανόνιστα σε αντιδιαστολή με την φυσιολογική πεταλοειδή διαμόρφωση.

### 2.2.2 Αδυναμική νόσος

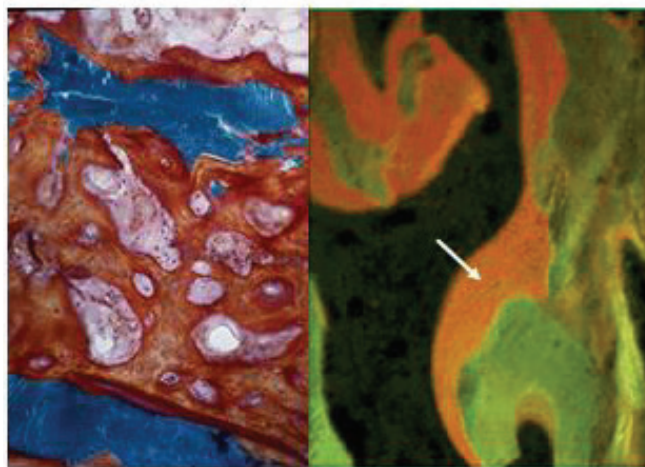
Η αδυναμική νόσος χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο αριθμό τόσο οστεοβλαστών, όσο και οστεοκλαστών, καθώς και από πολύ χαμηλό ρυθμό παραγωγής οστεοειδούς (Εικόνα 2-5). Το πάχος του παραγόμενου οστεοειδούς είναι πολύ ελαττωμένο, χαρακτηριστικό που την διακρίνει από την οστεομαλακία. Εργαστηριακά ευρήματα που συνοδεύουν την αδυναμική νόσο αποτελούν οι επιμένουσες χαμηλές συγκεντρώσεις PTH(<100 pg/ml), τα χαμηλά επίπεδα του οστικού κλάσματος αλκαλικής φωσφατάσης και ενίοτε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου ορού. Ιδιαίτερη ευαισθησία φαίνεται να παρουσιάζουν οι ηλικιωμένοι, οι γυναίκες, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και όσοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση. Όπως προαναφέρθηκε, η υπερβολική θεραπεία με βιταμίνη D αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες της αδυναμικής νόσου στην εποχή μας.

### 2.2.3 Οστεομαλακία

Όπως και η αδυναμική νόσος, η οστεομαλακία αποτελεί μια κατάσταση χαμηλού ρυθμού οστικής εναλλαγής. Ωστόσο διαφέρει στο γεγονός ότι χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλων ποσοτήτων μη επιμεταλλωμένου οστεοειδούς (Εικόνα 2-6). Όπως και στο γενικό πληθυσμό, μία από τις σημαντικότερες αιτίες της αποτελεί η έλλειψη της βιταμίνης D. Τα ακτινολογικά ευρήματα της οστεομαλακίας είναι πολύ πιο δυσδιάκριτα από αυτά του ΔΥΠΘ. Μετά από τη σύγκλιση των επιφύσεων οι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της ραχίτιδας απουσιάζουν. Το μοναδικό παθολογικό εύρημα στους ενήλικους αποτελούν οι ζώνες του Looser και τα ψευδοκατάγματα (Εικόνα 2-7). Στο παρελθόν η οστεομαλακία οφειλόταν συχνά στην υπερφόρτωση και τοξικότητα από αλουμίνιο, το οποίο παρεμποδίζει την επιμετάλλωση του οστεοειδούς και προκαλεί καταστολή της PTH. Το αλουμίνιο ανιχνεύεται στο μέτωπο οστεοποίησης με την πραγματοποίηση ειδικής χρώσης.



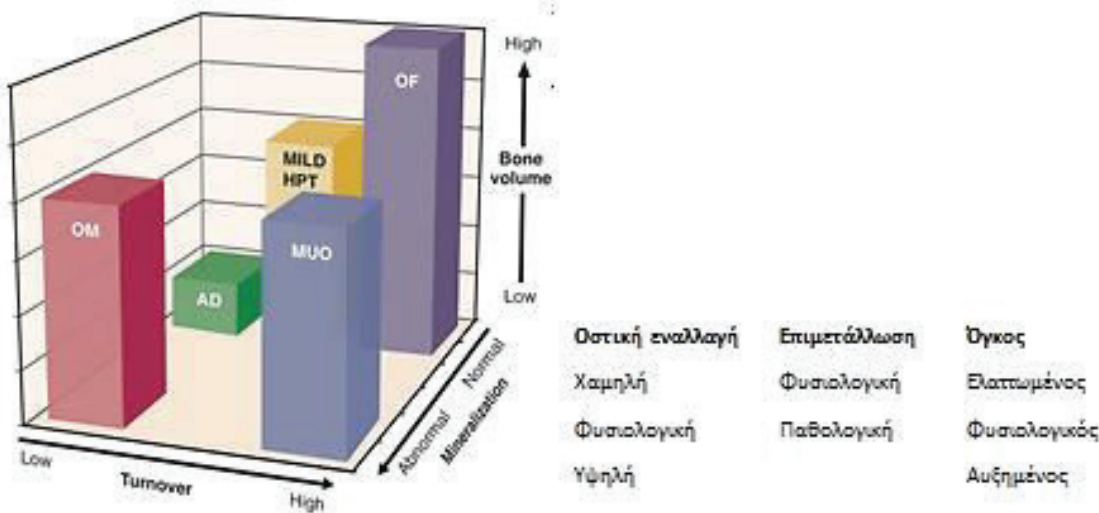
**Εικ. 2-5.** Ιστολογική εικόνα αδυναμικής νόσου. Διακρίνεται η λεπτή ζώνη του οστεοειδούς (πορφυρό χρώμα) ενδεικτική του χαμηλού ρυθμού παραγωγής του (βέλος).



**Εικ. 2-6.** Ιστολογική εικόνα οστεομαλακίας. Αριστερά: μεγάλη ποσότητα μη επιμεταλλωμένου οστεοειδούς (καφέ χρώμα). Δεξιά: απουσία των ζωνών επιμετάλλωσης. Διακρίνεται μόνο μη επιμεταλλωμένο οστεοειδές (βέλος).



**Εικ. 2-7.** Ακτινολογική εικόνα οστεομαλακίας. Ζώνες του Looser (βέλη).



**Εικ. 2-8.** Νέο σύστημα κατάταξης της νεφρικής οστεοδυστροφίας. Ο ρυθμός οστικής εναλλαγής, η επιμετάλλωση και ο όγκος του παραγόμενου οστού αξιολογούνται ξεχωριστά. Για παράδειγμα, η οστεομαλακία (OM) αποτελεί κατάσταση χαμηλής οστικής εναλλαγής με παθολογική επιμετάλλωση και ποικίλο όγκο παραγόμενου οστού. Η αδυναμική νόσος (AD) αποτελεί κατάσταση με πολύ χαμηλή οστική εναλλαγή με φυσιολογική επιμετάλλωση ενώ ο όγκος του παραγόμενου οστού είναι εξαιρετικά χαμηλός. Στην περίπτωση της ινώδους οστεΐτιδας (OF), έχουμε ταχεία οστική εναλλαγή, φυσιολογική επιμετάλλωση και αυξημένο όγκο παραγόμενου οστού. AD: αδυναμική νόσος, MO: μικτή οστική νόσος, OF: ινώδης οστεΐτιδα, OM: οστεομαλακία, HPT: υπερπαραθυρεοειδισμός.

#### 2.2.4 Μικτή νόσος

Αρκετοί ασθενείς παρουσιάζουν ιστολογικά ευρήματα τόσο ινώδους οστεΐτιδας όσο και οστεομαλακίας. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά αυξημένα επίπεδα PTH με παράλληλη διαταραχή στο σχηματισμό και την επιμετάλλωση του οστού. Τέτοιες βλάβες παρατηρούνται συνήθως σε νεώτερους ασθενείς, καθώς και σε όσους παρουσιάζουν υπασβεστιαϊμία και έλλειψη βιταμίνης D. Τα ιστολογικά ευρήματα είναι χαρακτηριστικά της έλλειψης της βιταμίνης D, με ταυτόχρονη παρουσία στοιχείων ΔΥΠΘ και οστεομαλακίας.

#### 2.2.5 Οστεοπόρωση

Πολλοί από τους ασθενείς που εντάσσονται στην αιμοκάθαρση μπορεί να παρουσιάζουν ήδη εκδηλώσεις οστεοπόρωσης. Αυτή μπορεί να οφείλεται είτε σε προϋπάρχουσα μετεμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, σε ορμονικές διαταραχές ή σε λήψη μεγάλων ποσοτήτων κορτικοστεροειδών στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της πρωτοπαθούς νεφρικής νόσου. Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στην αιμοκάθαρση περιλαμβάνει τα γενικά μέτρα και την φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται στο γενικό πληθυσμό (διφωσφονικά, δενοσουμάμπη, οιστρογόνα και εκλεκτικούς τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων και τεριπαρατίδη). Ωστόσο στην αιμοκάθαρση δεν έχει τεκμηριωθεί ούτε η ασφάλεια, ούτε η αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων και θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

#### 2.2.6 Νέο σύστημα κατάταξης της νεφρικής οστεοδυστροφίας

Η διάκριση της νεφρικής οστεοδυστροφίας στις κατηγορίες που προαναφέρθηκαν, βασίζεται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάπτυξης της οστικής βλάβης. Ωστόσο, στην πράξη διαπιστώνεται ότι οι παραπάνω ιστολογικές διαταραχές μπορεί να συνυπάρχουν, οπότε προτάθηκε ένα νέο σύστημα αξιολόγησης της οστικής βιοψίας στο οποίο βαθμονομούνται ξεχωριστά ο ρυθμός οστικής εναλλαγής, η επιμετάλλωση και ο όγκος του παραγόμενου οστού (turnover, mineralization, volume-TMV) (Εικόνα 2-8).

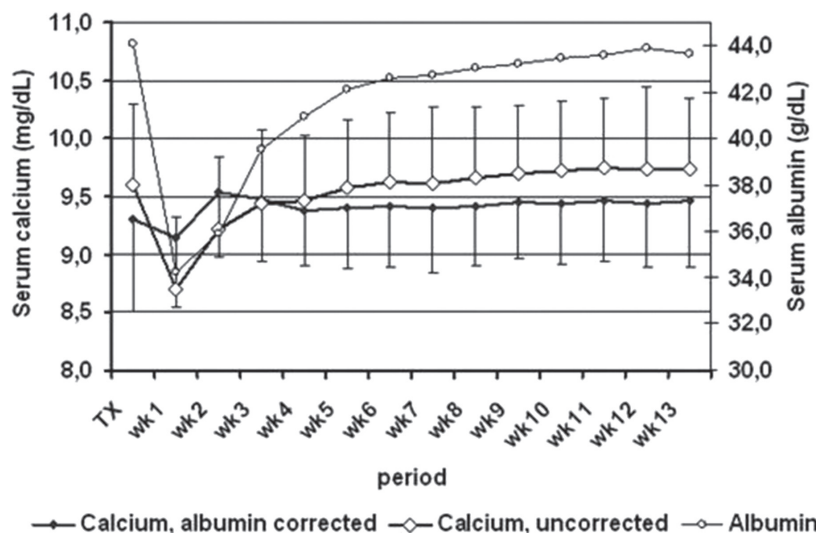
#### 2.2.7 Οστική πυκνότητα

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο γενικό πληθυσμό γίνεται συνήθως με απορροφησιμετρία διπλής ενεργειακής δέσμης ακτίνων-X (DEXA). Όμως η χρησιμότητα της μεθόδου στη διάγνωση και στην προσέγγιση της νεφρικής οστικής νόσου είναι αμφίβολη. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην πολυπλοκότητα της συνυπάρχουσας υποκείμενης οστικής παθολογίας.

### 3. Διαταραχές των μετάλλων μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

#### 3.1 Γενικά

Όπως προαναφέρθηκε, ήδη κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης νεφρού, σχεδόν το σύνολο των ασθενών παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών



**Εικ. 3-1.** Διάγραμμα που δείχνει τις μεταβολές της συγκέντρωσης του Ca κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού. Διακρίνεται η διφασική πορεία όπως και η σαφής σχέση με την αλβουμίνη. (Evenepoel et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:665-672).

του μεταβολισμού των μετάλλων των οστών (ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου), της βιταμίνης D και της PTH, οι οποίες αποτελούν το υπόβαθρο των ασβεστώσεων των μαλακών μορίων, των αγγείων καθώς και της νεφρικής οστεοδυστροφίας. Πολλές από τις διαταραχές αυτές που χαρακτηρίζουν το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας τροποποιούνται σε μεγάλο βαθμό μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Αυτό συμβαίνει αφενός εξαιτίας της επανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας και αφετέρου λόγω της ειδικής φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν. Με τον τρόπο αυτό καθορίζεται και η τελική μορφή της οστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση, η οποία εξαρτάται βέβαια από την προϋπάρχουσα σκελετική νόσο, όμως διαμορφώνεται ουσιαστικά και από την ανάπτυξη των νέων διαταραχών στην ομοιοστάση των μετάλλων των οστών. Συχνά μετά τη μεταμόσχευση νεφρού παρατηρούνται αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου, προοδευτική υποφωσφαταιμία και υπομαγνησισαιμία. Η σημασία των στοιχείων αυτών στη σύσταση των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη και των οστών όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι καθοριστική. Ως εκ τούτου, οι διαταραχές αυτές μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την πορεία της νεφρικής οστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Παρακάτω θα αναφερθούμε στις διαταραχές αυτές, θα αναπτύξουμε τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάπτυξής τους όπως επίσης και την αντιμετώπισή τους.

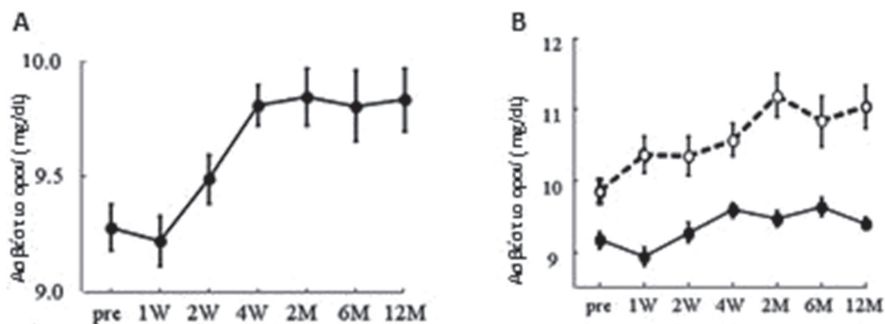
### 3.2 $1,25(OH)_2D$

Φαίνεται ότι τα επίπεδα της  $1,25(OH)_2D$  ελαττώνονται σημαντικά στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ενώ στη συνέχεια αποκαθίστανται εντός φυσιολογικών ορίων. Υπεύθυνη για την αρχική ελάττωση φαίνεται ότι είναι η περιεγχειρητική δια-

κοπή της καλσιτριόλης και των ανάλογων βιταμίνης D, ενώ στη συνέχεια η ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας και η αποκατάσταση της λειτουργίας της 1α-υδροξυλάσης στο νεφρικό μόσχευμα συντελούν στην επαρκή μετατροπή της  $25(OH)_2D$  σε  $1,25(OH)_2D$  με αποτέλεσμα την αποκατάσταση των επιπέδων της. Όσον αφορά στην  $25(OH)_2D$ , τα επίπεδά της είναι συχνά χαμηλά, γεγονός που συμβάλλει στη διατήρηση του ΔΥΠΘ στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ασθενών. Η αποκατάσταση των επιπέδων της  $25(OH)_2D$  σε πρώιμα στάδια της ΧΝΝ είναι ασφαλής. Αν και δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αποκατάσταση της  $25(OH)_2D$  στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, φαίνεται ότι η διατήρηση των επιπέδων της πάνω από 30 ng/ml, όπως και στο γενικό πληθυσμό, είναι απαραίτητη. Για το σκοπό αυτό η ημερήσια χορήγηση 1000-2000 IU χοληκαλσιφερόλης, συνήθως είναι αρκετή [26,27].

### 3.3 Διαταραχές του $Ca^{2+}$ και της PTH μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Συχνά, μετά τη μεταμόσχευση νεφρού παρατηρείται υπερασβεσταιμία. Περιγράφεται μέχρι και στο 66% των ασθενών μετά την επέμβαση της μεταμόσχευσης και συνήθως εμφανίζεται μέσα στο πρώτο 3μηνο [28]. Έχουν αναφερθεί μάλιστα περιπτώσεις δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος, ως αποτέλεσμα της εναπόθεσης κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου. Επίσης, ακόμη πιο σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καλσιφύλαξης (ασβεστοποϊός ουραιμική αρτηριοπάθεια) και οξείας παγκρεατίτιδας [29,30]. Βέβαια οι περισσότερες μελέτες που αφορούν το ασβέστιο στην μετεγχειρητική περίοδο μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι αναδρομικές και έλαβαν χώρα πριν από την ανακοίνωση των κατευθυντήριων οδηγιών για την οστική



**Εικ. 3-2.** Α) Μετεγχειρητική πορεία του διορθωμένου ασβεστίου ορού μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Β) Μετεγχειρητική πορεία της συγκέντρωσης ασβεστίου των ασθενών με φυσιολογικά (●-●) και αυξημένα (○-○) προεγχειρητικά επίπεδα ασβεστίου. Η μετεγχειρητική αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου είναι σημαντικότερη στην περίπτωση που προϋπάρχουν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου. (*Kawarazaki et al. Ther Apher Dial 2011;15:481-487*).

νόσο (NKF-KDOQI). Έτσι, η συλλογή των πληροφοριών έγινε ακόμη και από εποχές όπου τα δεδομένα για την οστική νόσο ήταν πολύ περιορισμένα, οι συνθήκες αιμοκάθαρσης διαφορετικές (διαλύματα με υψηλές συγκεντρώσεις  $Ca^{2+}$ ) και οι θεραπείες περιλάμβαναν μεγάλες ποσότητες ασβεστούχων φωσφοροδεσμευτικών. Στην εποχή μας τα διαλύματα αιμοκάθαρσης αντικαταστάθηκαν από αντίστοιχα χαμηλής περιεκτικότητας σε  $Ca^{2+}$ , τα ανάλογα της βιταμίνης D από νεώτερα με μικρότερη υπερασβεστιαϊκή δράση και τέλος, τα ασβεστούχα φωσφοροδεσμευτικά από μη ασβεστούχα. Όλα τα παραπάνω αποτελούν δεδομένα των οποίων την επίδραση στην μετεγχειρητική πορεία δεν τη γνωρίζουμε [28].

Γενικά το  $Ca^{2+}$  παρουσιάζει μια διφασική μετεγχειρητική πορεία. Έτσι, αρχικά τα επίπεδα  $Ca^{2+}$  φαίνεται ότι παρουσιάζουν μια προσωρινή πτώση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (μέχρι την 2<sup>η</sup> εβδομάδα), η οποία ακολουθείται από την προοδευτική αύξησή τους μέχρι την 26<sup>η</sup> εβδομάδα. Έξι μήνες περίπου μετά το χειρουργείο η συγκέντρωση του  $Ca^{2+}$  στο πλάσμα σταθεροποιείται στις ανώτερες φυσιολογικές τιμές του γενικού πληθυσμού (μέχρι 10,4 mg/dl) [31]. Αν και τα αίτια της πτώσης της συγκέντρωσης του  $Ca^{2+}$  στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο δεν είναι ξεκάθαρα, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η διακοπή της αιμοκάθαρσης με διαλύματα υψηλής συγκέντρωσης  $Ca^{2+}$  και η περιεγχειρητική διακοπή της χορήγησης δραστικών αναλόγων της βιτ-D. Η συγκέντρωση του ασβεστίου θα πρέπει πάντοτε να διορθώνεται με βάση την τιμή της αλβουμίνης. Έτσι πολλές φορές μπορεί να οδηγηθούμε σε εσφαλμένα συμπεράσματα καθώς συχνά παρατηρείται πτώση της αλβουμίνης στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο είτε λόγω της αιμοραϊώσης από την παρεντερική λήψη υγρών, είτε εξαιτίας της αποδόμησής της υπό την επίδραση των κορτικοστεροειδών [28] (Εικόνα 3-1).

Η ίδια παρατήρηση επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη των Kawarazaki και συνεργατών που παρατήρησαν μια προοδευτική αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου μετά την πρώτη μετεγχειρητική εβδο-

μάδα από τη μεταμόσχευση νεφρού. Μάλιστα, οι ασθενείς με υψηλότερα προεγχειρητικά επίπεδα ασβεστίου εμφάνιζαν την τάση να παρουσιάσουν και σοβαρότερες υπερασβεστιαϊκές στη μετεγχειρητική περίοδο [30] (Εικόνα 3-2).

Στην πορεία, οι ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία μετά το πρώτο τρίμηνο χαρακτηρίζονται από χαμηλότερες συγκεντρώσεις φωσφόρου, από υψηλότερα επίπεδα PTH και αλκαλικής φωσφατάσης, καθώς και υψηλότερη κλασματική απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα (FECa).

Όσον αφορά στον υπεύθυνο μηχανισμό της υπερασβεστιαϊκίας, αν και οι γνώμες διαφοροποιούνται, οι κυρίαρχες απόψεις περιλαμβάνουν την απορρόφηση των εξωσκελετικών ασβεστώσεων και την εμμονή του ΥΠΘ. Παρόλο που σε ορισμένες μελέτες η συγκέντρωση του Ca δεν παρουσίαζε συσχέτιση με τις τιμές της PTH [32], στις περιπτώσεις που η υπερασβεστιαϊμία επιμένει πέραν του έτους φαίνεται ότι ευθύνεται κυρίως η εμμονή του ΥΠΘ. Πράγματι, παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα της PTH έχουν την τάση να ελαττώνονται μετά τη νεφρική μεταμόσχευση, ιδιαίτερα κατά το πρώτο 3μηνο, στη συνέχεια σταθεροποιούνται και σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών παραμένουν υψηλά. Ακόμη και 2-5 έτη μετά το χειρουργείο περισσότεροι από 50% των ασθενών φαίνεται να εξακολουθούν να παρουσιάζουν υψηλές τιμές PTH ανάλογα με τη νεφρική τους λειτουργία [31]. Τα υψηλότερα επίπεδα ALP υποδηλώνουν ότι η υπερασβεστιαϊμία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης οστικής εναλλαγής. Οι ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία, όπως προαναφέρθηκε, παρουσιάζουν υψηλότερη FECa παρά τις υψηλότερες τιμές PTH, γεγονός που υποδηλώνει ότι η καταστολή της σωληναριακής επαναρρόφησης του ασβεστίου από τη διέγερση των υποδοχέων ασβεστίου (CaSR) υπερτερεί έναντι της αυξημένης επαναρρόφησης από την επίδραση της PTH, τουλάχιστον στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο.

Επιπλέον, η πτώση της συγκέντρωσης του φωσφόρου προκαλεί ελάττωση της σκελετικής αντί-

στασης στην PTH με αποτέλεσμα την ευκολότερη απελευθέρωση  $Ca^{2+}$  από τα οστά. Επίσης, καθοριστική για την εμφάνιση της υπερασβεστιαμίας φαίνεται να είναι και η αποκατάσταση της υδροξυλίωσης της 25(OH)βιτ-D στο νεφρικό μόσχευμα. Πράγματι τα αυξημένα επίπεδα της PTH διεγείρουν την 1α-υδροξυλάση στα εγγύς σωληνάρια, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της 25(OH)βιτ-D σε 1,25(OH)<sub>2</sub>-D, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε αύξηση της απορρόφησης του  $Ca^{2+}$  από το έντερο [31].

Η αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας μετά τη μεταμόσχευση περιλαμβάνει την επαρκή ενυδάτωση και τη χορήγηση: α) ασβεστιομιμητικών, β) διφωσφονικών και γ) την παραθυρεοειδεκτομή.

α) Τα ασβεστιομιμητικά αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων που είναι αλλοστερικοί τροποποιητές του υποδοχέα του ασβεστίου (CaSR). Με τον τρόπο αυτό ενισχύουν το σήμα που προκαλείται από τη σύνδεση του εξωκυττάριου ιονισμένου ασβεστίου με τον υποδοχέα προκειμένου να ελαττωθεί η έκκριση της PTH. Έτσι, ουσιαστικά αυτή η κατηγορία φαρμάκων «μιμείται» μια αύξηση του εξωκυττάριου ασβεστίου. Η σινακαλσέτη (cinacalcet) αποτελεί το μοναδικό φάρμακο της κατηγορίας αυτής που κυκλοφορεί και χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. Καταστέλλει αποτελεσματικά την έκκριση της PTH χωρίς να αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου ή του φωσφόρου και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπερασβεστιαμία ή υπερφωσφαταιμία. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ελάττωση της έκκρισης της PTH και η πτώση των επιπέδων του Ca στον ορό. Μάλιστα υπάρχουν αναφορές που υποστηρίζουν την βελτίωση της οστικής πυκνότητας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού με τη χορήγηση σινακαλσέτης [33,34]. Η σινακαλσέτη κυκλοφορεί με τη μορφή δισκίων των 30, 60 και 90 mg (Mimpara, Sensipar). Η μέγιστη καταστολή της PTH φαίνεται να προκαλείται στις πρώτες 4 ώρες, ενώ μετά από ένα 24ωρο στα δύο τρίτα των ασθενών εξακολουθεί να παρατηρείται αποτελεσματική (30-50%) καταστολή. Η έναρξη της χορήγησης θα πρέπει να γίνεται με 30 mg ανεξάρτητα από τα επίπεδα της PTH και μόνο όταν το διορθωμένο ασβέστιο ορού είναι >8,4 mg/dL. Η τιτλοποίηση της δόσης γίνεται κατά 30mg σε μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων. Η μέγιστη επιτρεπτή ημερήσια δόση είναι τα 180 mg. Επίσης, συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου αποτελεί και η ναυτία, η οποία φαίνεται να βελτιώνεται με τη λήψη του φαρμάκου μετά το φαγητό.

β) Τα διφωσφονικά είναι ανάλογα του πυροφωσφορικού που είναι ανθεκτικά στις φωσφατάσες του οργανισμού. Αποτελούν κλασική αγωγή πλέον για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας [35]. Μάλιστα υπάρχουν όλο και περισσότερα δεδομένα για τη χορήγησή τους στην οστική νόσο μετά την μεταμόσχευση νεφρού όπου εκτός από την ελάττωση του Ca του ορού παρατηρείται σαφής βελτίωση της οστικής πυκνότητας [36]. Η δέσμευσή τους από τον υδροξυαπατίτη και η εναπόθεσή τους στο μέτωπο

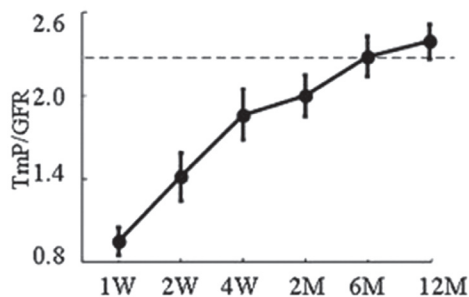
οστεοποίησης οδηγούν στην αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και απορρόφησης του οστού. Είναι πολύ αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας, ιδιαίτερα αυτής που οφείλεται στην αυξημένη οστική απορρόφηση. Ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής τους στο πλάσμα είναι μόλις 1 ώρα, τα διφωσφονικά παραμένουν στα οστά για περισσότερα από 10 έτη. Η μέγιστη δράση τους εμφανίζεται σε 2-4 ημέρες και διαρκεί, ανάλογα με την δραστική ουσία, από 4 μέχρι 40 ημέρες περίπου (στις διάφορες σειρές ασθενών). Υπάρχουν πολλά σκευάσματα διφωσφονικών. Η χορήγησή τους απαιτεί προσοχή ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης και αντενδείκνυται όταν υπάρχει υποψία αδυναμικής νόσου καθώς προκαλούν περαιτέρω ελάττωση του ρυθμού οστικής εναλλαγής. Οι συχνότερες παρενέργειες της ενδοφλέβιας χορήγησης των διφωσφονικών περιλαμβάνουν συμπτωματολογία γριππώδους συνδρομής, ενώ σπανιότερα αναφέρονται ραγοειδίτιδα, υπασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο και οστεονέκρωση της γνάθου [37].

γ) Όταν η υπερασβεστιαμία δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί συντηρητικά ή όταν είναι σοβαρή (>12 mg/dl) έχει ένδειξη η αφαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων. Πάντοτε, πριν από την επέμβαση θα πρέπει να προηγηθεί απεικονιστικός έλεγχος με ραδιενεργό σπινθηρογράφημα με sestamibi, προκειμένου να προσδιοριστεί η θέση των αδένων [38]. Η υφολική παραθυρεοειδεκτομή (αφαίρεση των 3 αδένων και 75% του 4<sup>ου</sup> αδένου) ή η ολική παραθυρεοειδεκτομή με αυτομεταμόσχευση στην έσω επιφάνεια του πήχη ή υποδορίως μπροστά στο στήθος, ελαττώνει αποτελεσματικά τα επίπεδα της PTH και του ασβεστίου. Η ολική παραθυρεοειδεκτομή χωρίς αυτομεταμόσχευση, δεν έτυχε ευρείας αποδοχής εξαιτίας της αυξημένης πιθανότητας πρόκλησης μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού και αδυναμικής νόσου [39]. Εναλλακτικά, έχει χρησιμοποιηθεί η διαδερμική έγχυση αιθανόλης ή καλσιτριόλης στους αδένες για την φαρμακευτική εκτομή τους [40,41].

Άμεση μετεγχειρητική επιπλοκή αποτελεί η πρόκληση σοβαρής υπασβεστιαμίας, η βαρύτητα της οποίας εξαρτάται αντίστοιχα από τη βαρύτητα της προϋπάρχουσας ινώδους οστεΐδας. Η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει τη μετεγχειρητική χορήγηση υψηλών δόσεων ασβεστίου και καλσιτριόλης. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές της επέμβασης αποτελούν ο μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός και η αδυναμική νόσος, καθώς και η υποτροπή του ΔΥΠΘ.

### 3.4 Διαταραχές του φωσφόρου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Η συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό ελαττώνεται σημαντικά μετά τη μεταμόσχευση με αποτέλεσμα περισσότεροι από το 60% των ασθενών να εκδηλώνουν σοβαρή υποφωσφαταιμία (<1,5 mg/dL) στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο [42]. Η υποφω-



**Εικ. 3-3.** Μεταβολές της μέγιστης σωληναριακής επαναρρόφησης (TmP/GFR) του φωσφόρου μετά τη μεταμόσχευση. Μεγάλη ελάττωση της TmP/GFR του φωσφόρου άμεσα μετεγχειρητικά και προοδευτική αύξησή της μέσα στο πρώτο 12μνο. (Kawarazaki et al. *Ther Apher Dial* 2011;15:481-487).

σφαταιμία οφείλεται κυρίως στην μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου στο νεφρικό μόσχευμα. Πράγματι, η μέγιστη σωληναριακή επαναρρόφηση (TmP/GFR) ελαττώνεται πολύ την άμεση μετεγχειρητική περίοδο και στη συνέχεια ακολουθεί αργή βελτίωση [30] (Εικόνα 3-3).

Τα επίπεδα του P αρχίζουν να ελαττώνονται άμεσα μετά τη μεταμόσχευση και αγγίζουν τη χαμηλότερη τιμή  $1.48 \pm 0.48$  mg/dL κατά τη μέρα  $27 \pm 19$  μετά τη μεταμόσχευση [42]. Στη συνέχεια, παρατηρείται βραδεία επάνοδος στα φυσιολογικά όρια η οποία φαίνεται να ολοκληρώνεται μέχρι τον 3<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό μήνα [28] (Εικόνα 3-4).

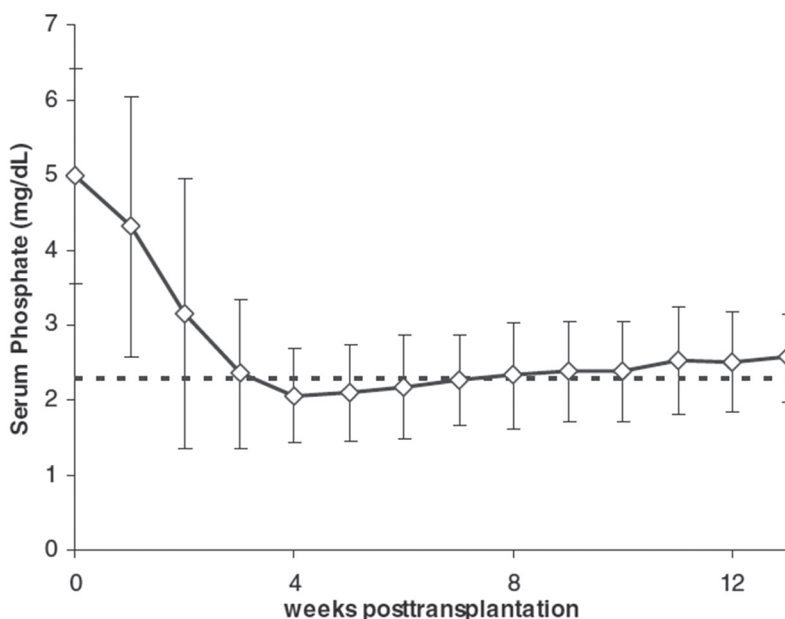
Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ως υπεύθυνος μηχανισμός θεωρούνται τα αυξημένα επίπεδα

FGF-23 που προϋπάρχουν από την χρονική περίοδο της αιμοκάθαρσης. Η δράση του FGF-23 στο νεφρικό μόσχευμα έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της έκφρασης των μεταφορέων επαναρρόφησης P στα εγγύς ουροφόρα σωληνάκια. Οι μεταφορείς αυτοί αναφέρονται ως NPT2a και NPT2c και η υπο-έκφρασή τους έχει ως τελική κατάληξη την απέκκριση μεγάλης ποσότητας P στα ούρα. Επιπλέον ο FGF-23 καταστέλλει τη λειτουργία της 1α-υδροξυλάσης στα σωληναριακά κύτταρα και διεγείρει την δραστηριότητα της 24-υδροξυλάσης ελαττώνοντας έτσι τα επίπεδα της δραστηρικής μορφής της βιτ-D [ $(1,25)(OH)_2D_3$ ] με αποτέλεσμα την μείωση της απορρόφησης του P από το έντερο.

Πράγματι, σύντομα μετά τη μεταμόσχευση, με την αποκατάσταση της διούρησης και τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας παρατηρείται προοδευτική ελάττωση των επιπέδων του FGF23 η οποία ακολουθείται από παράλληλη αύξηση της συγκέντρωσης του P στον ορό. Τελικά ο FGF-23 σταθεροποιείται σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των απόμων με παραπλήσιο ρυθμό πειραματικής διήθησης (PΣΔ). Ως εκ τούτου, στον 3<sup>ο</sup> μήνα η μέση συγκέντρωση του P είναι πλέον  $2.60 \pm 0.51$  mg/dL και το ποσοστό των ασθενών με ήπια ή μέτρια υποφωσφαταιμία (P ορού  $>1.5$  και  $\leq 2.3$  mg/dL) είναι περίπου 27% [14,42].

Σε αντίθεση όμως με τον FGF-23, οι υψηλές τιμές της PTH επιμένουν. Επίσης, η PTH είναι πλέον σε θέση να εκδηλώσει τη φωσφατουρική της δράση στο μεταμοσχευμένο νεφρό. Μετά τον 3<sup>ο</sup> μήνα τα χαμηλά επίπεδα του P φαίνεται να σχετίζονται με υψηλότερες τιμές PTH, ενώ τα επίπεδα του FGF23 αρχίζουν να εξισώνονται μεταξύ των νορμοφωσφαταιμικών και των υποφωσφαταιμικών ασθενών.

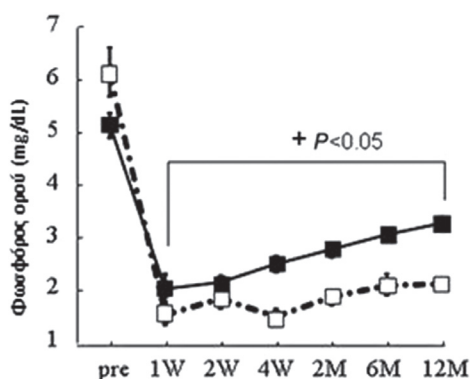
**Εικ. 3-4.** Μετεγχειρητική εξέλιξη της υποφωσφαταιμίας μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Η διακεκομμένη γραμμή υποδηλώνει το κατώτερο φυσιολογικό όριο της συγκέντρωσης φωσφόρου πλάσματος. (Evenepoel et al. *AmJTransplant* 2007;7:1193-1200).



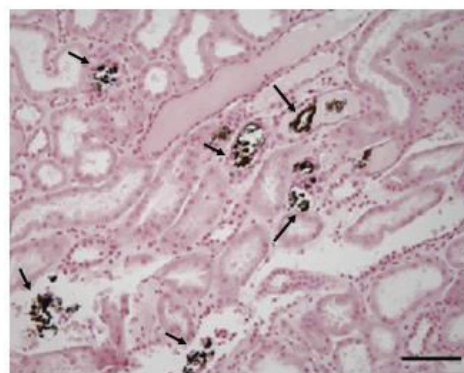
**Πίν. 3-1.** Παράγοντες που συμβάλλουν στην εγκατάσταση της υποφωσφαταιμίας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. (Τροποποιημένο από Riella et al. *Am J Kidney Dis* 2011;57(4):641-645).

**Παράγοντες που συμβάλλουν στην εγκατάσταση της υποφωσφαταιμίας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού**

Διαταραχή	Μηχανισμός	Αποτέλεσμα
Υπερπαραθυρεοειδισμός	↓ της έκφρασης των συμμεταφορέων NPT2a&2c στο νεφρικό σωληνάριο	Αύξηση της απέκκρισης του φωσφόρου στα ούρα
↑ FGF 23	↓ της έκφρασης των συμμεταφορέων NPT2a&2c στο νεφρικό σωληνάριο και ελάττωση της δραστηριότητας της 1α-υδροξυλάσης της βιτ. D στο νεφρό	Αύξηση της απέκκρισης του φωσφόρου στα ούρα & ελάττωση της εντερικής απορρόφησής του
↓ επίπεδα βιταμίνης D	↓ της έκφρασης των συμμεταφορέων NPT2b στον εντερικό βλεννογόνο	ελάττωση της εντερικής απορρόφησής του φωσφόρου
Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών	↓ της έκφρασης των συμμεταφορέων NPT2a στο νεφρικό σωληνάριο	Αύξηση της απέκκρισης του φωσφόρου στα ούρα



**Εικ. 3-5.** Η πορεία του φωσφόρου ορού στους 12 πρώτους μήνες από τη μεταμόσχευση, στους ασθενείς με υψηλά (□) και χαμηλότερα (■) επίπεδα φωσφόρου την προεγχειρητική περίοδο. Τα υψηλά προεγχειρητικά επίπεδα φωσφόρου ορού σχετίζονται με επιμένουσα μετεγχειρητική υποφωσφαταιμία ( $p < 0,05$ ). (Kawarazaki et al. *TherApherDial* 2011;15:481-487).



**Εικ. 3-6.** Κατακρήμνιση κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου στα νεφρικά σωληνάκια (μαύρα βέλη) και πρόκληση οξείας νεφρικής βλάβης σε μεταμοσχευμένο ασθενή που λάμβανε μεγάλες ποσότητες φωσφόρου για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής υποφωσφαταιμίας (χρώση VonKossa). (Riella et al. *Am J Kidney Dis* 2011;57(4):641-645).

έτσι ώστε μετά τον 12<sup>ο</sup> μην παρατηρείται διαφορά μεταξύ τους. Φαίνεται λοιπόν ότι για την διατήρηση της υποφωσφαταιμίας πέραν των 3 μηνών από την επέμβαση, ευθύνεται η επιμονή του ΥΠΘ, ενώ όσον αφορά στο ρόλο των κορτικοειδών υπάρχει διχογνωμία. Ειδικότερα, ενώ υπάρχουν δεδομένα για την ανασταλτική επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στην επαναρρόφηση του φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο, έχουν δημοσιευτεί μελέτες οι οποίες δεν κατάφεραν να δείξουν τη συσχέτιση.

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου την προεγχειρητική περίοδο, παρουσιάζουν συχνότερα και σημαντικότερου βαθμού επιμένουσα μετεγχειρητική υποφωσφαταιμία [30] (Εικόνα 3-5).

Επιπλέον των παραπάνω μηχανισμών, ενδεχόμενα επεισόδια οξείας απόρριψης μπορεί να αποτελέσουν την αιτία δυσλειτουργίας του εγγύς σωληναρί-

ου με αποτέλεσμα την εκδήλωση υποφωσφαταιμίας στο πλαίσιο συνδρόμου Fanconi.

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόκληση της υποφωσφαταιμίας μετεγχειρητικά, μετά τη μεταμόσχευση νεφρού συνοψίζονται στον Πίνακα 3-1 [43].

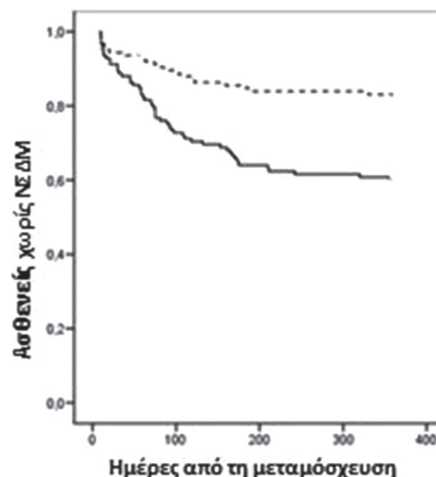
Η αντιμετώπιση της ήπιας ή μετρίου βαθμού υποφωσφαταιμίας περιλαμβάνει δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε P (1L αποβουτυρωμένου γάλακτος περιέχει περίπου 1gr P) την χορήγηση φωσφορικών συμπληρωμάτων με ή χωρίς τη συγχορήγηση βιταμίνης D. Σε πολύ βαριές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί και η ενδοφλέβια χορήγηση παρεντερικών διαλυμάτων P, η οποία όμως πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή καθώς μπορεί να οδηγήσει σε εναπόθεση συμπλόκων φωσφορικού ασβεστίου στους μαλακούς ιστούς ή να προκαλέσει νεφρική βλάβη από ενδοσωληναριακή κατακρήμνιση κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου [43] (Εικόνα 3-6).

### 3.5 Διαταραχές του μαγνησίου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού - Υπομαγνησισαιμία

Μεγάλη μερίδα των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση παρουσιάζουν χαμηλή συγκέντρωση Mg στον ορό. Τα χαμηλά αυτά επίπεδα αφορούν εξίσου στο ολικό και στο ιονισμένο Mg. Αν και η υπομαγνησισαιμία αποτελεί γνωστή παρενέργεια της δράσης των διουρητικών της αγκύλης, αυτή δεν φαίνεται να είναι, αποκλειστικά τουλάχιστον, υπεύθυνη για τα χαμηλά επίπεδα του μαγνησίου του ορού που παρουσιάζουν οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς. Την κύρια αιτία φαίνεται ότι αποτελούν τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και συγκεκριμένα οι αναστολείς της καλσινευρίνης όπως η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους [44]. Πιο συγκεκριμένα αυτά τα φάρμακα οδηγούν σε αύξηση της κλασματικής νεφρικής απέκκρισης του Mg. Αν και η νεφροτοξικότητα που παρουσιάζουν υποστηρίζεται ότι οφείλεται στην αναστολή της νεφρικής καλσινευρίνης, η υπομαγνησισαιμία δε φαίνεται να σχετίζεται με αυτή [44]. Έρευνες έδειξαν ότι ο υπεύθυνος μηχανισμός συνίσταται στην ελάττωση της έκφρασης των διαύλων μεταφοράς του  $Mg^{2+}$  (TRPM6) στον άπω νεφρώνα [45].

Πολλά δεδομένα υποστηρίζουν επίσης ότι η ένδεια Mg επηρεάζει την έκκριση της ΠΘ από τα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων και αυξάνει την αντίσταση των οστών στη δράση της, με αποτέλεσμα την πρόκληση υποπαραθυρεοειδισμού και υπασβεστιαϊσμού [46]. Υπάρχουν δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ένδεια μαγνησίου επηρεάζει δυσμενώς το μεταβολισμό των οστών και εμπλέκεται στην παθογένεια της οστεοπόρωσης [47]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου οδηγεί σε αύξηση της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του αντιβραχίου, όχι όμως και του μηριαίου [48,49]. Οι υψηλές συγκεντρώσεις μαγνησίου φαίνεται να ελαττώνουν την οστική απορρόφηση και να επιβραδύνουν την οστική εναλλαγή, ενώ αντίθετα η ανεπάρκειά του ευνοεί την οστική απώλεια. Φαίνεται ότι η έλλειψη μαγνησίου οδηγεί σε μείωση του αριθμού των οστεοβλαστών και της οστεοβλαστικής δραστηριότητας με αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση κολλαγόνου, γλυκοζαμινογλυκανών [50] και ελαττωμένη σήμανση με τετρακυκλίνη [51]. Επιπλέον, πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου οδηγούν στο σχηματισμό μεγάλου μεγέθους κρυστάλλων υδροξυαπατίτη με ελαττωμένη αντοχή στη φόρτιση, ενώ σε ιστολογικό επίπεδο καθυστερούν την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας [52].

Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι η υπομαγνησισαιμία αυτή είναι συνήθως ήπια ( $1,7 \text{ mg/dl}$  [ $1,6-1,8 \text{ mg/dl}$ ]) και ασυμπτωματική, νεώτερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου προδιαθέτουν στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Πράγματι, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι τα χαμηλά επίπεδα Mg κατέχουν κεντρική θέση στον παθοφυσιολογικό μη-



**Εικ. 3-7.** Μεγαλύτερη μακροπρόθεσμη επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση (ΝΣΔΜ) στους ασθενείς που παρουσιάζουν επίπεδα  $Mg < 1,9 \text{ mg/dL}$  τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση (συνεχής γραμμή: ασθενείς με υπομαγνησισαιμία, διακεκομμένη γραμμή: ασθενείς χωρίς υπομαγνησισαιμία) [53].

χανισμό του σακχαρώδους διαβήτη που προκαλείται από τους αναστολείς καλσινευρίνης και ιδιαίτερα από το τακρόλιμους μετά τη μεταμόσχευση νεφρού [53] (Εικόνα 3-7). Σε βαρύτερες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες καθώς συνοδεύεται από υποκαλιαιμία και υπασβεστιαϊμία.

Η αντιμετώπιση της υπομαγνησισαιμίας περιλαμβάνει τη χορήγηση συμπληρώματος Mg σε δοσολογία που εξαρτάται από την βαρύτητα της υποκείμενης διαταραχής. Τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν το πινδολικό μαγνήσιο (πόσιμες αμπούλες περιεκτικότητας  $122 \text{ mg}$  στοιχειακού  $Mg^{2+}$ ), το ένυδρο ασπαρτικό μαγνήσιο (ταμπλέτες περιεκτικότητας  $60,7 \text{ mg}$  στοιχειακού  $Mg^{2+}$ , φακελλίσκοι περιεκτικότητας  $121,5 \text{ mg}$  στοιχειακού  $Mg^{2+}$  και αμπούλες ενδοφλέβιας χορήγησης περιεκτικότητας  $60,8 \text{ mg}$  στοιχειακού  $Mg^{2+}$ ) και το ένυδρο θειικό μαγνήσιο (αμπούλες ενδοφλέβιας χορήγησης περιεκτικότητας  $247 \text{ mg}$  στοιχειακού  $Mg^{2+}$ ). Τα ενδοφλέβια διαλύματα του μαγνησίου δεν θα πρέπει να περιέχουν διττανθρακικά γιατί αυτά σχηματίζουν σύμπλοκα άλατα με το μαγνήσιο που καθιζάνουν.

## 4. Επιπτώσεις της μεταμόσχευσης νεφρού στα οστά

### 4.1 Γενικά

Όμως εκτός από τις επιπτώσεις της μεταμόσχευσης και της φαρμακευτικής αγωγής στα μέταλλα και στις βιοχημικές παραμέτρους που προαναφέρθηκαν, αυτές επιδρούν με άμεσο μηχανισμό και στα οστά καθαυτά. Έτσι μετά τη μεταμόσχευση παρατηρούνται επιπλέον και οι παρακάτω διαταραχές.

## 4.2 Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μία συχνή μεταβολική πάθηση των οστών που χαρακτηρίζεται από την διάχυτη ελάττωση της οστικής μάζας, χωρίς όμως διαταραχή της αναλογίας οργανικού και ανόργανου οστού. Η διάγνωσή της στηρίζεται στην μέτρηση της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο της διπλής ενεργειακής απορροφησιμετρίας με ακτίνες Χ (DEXA). Έτσι με βάση κριτήρια που έχει θέσει ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO), ως οστεοπόρωση χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις ασθενών με οστική πυκνότητα χαμηλότερη κατά 2,5 σταθερές αποκλίσεις από τη μέση τιμή οστικής πυκνότητας ατόμων του ίδιου φύλου νεαρής ηλικίας (T-score). Οι ασθενείς με T-score μεταξύ -1 και -2,5 χαρακτηρίζονται ως οστεοπενικοί. Η χαμηλή οστική πυκνότητα στον κοινό πληθυσμό συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο καταγμάτων [54].

Οστεοπόρωση παρατηρείται πολύ συχνά ως επιπλοκή στις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων. Στις διάφορες μελέτες το ποσοστό κυμαίνεται από 44 ως 66%, ενώ αν συνυπολογιστούν και οι περιπτώσεις των οστεοπενικών ασθενών τότε το ποσοστό ξεπερνάει το 80% [55,56]. Η μεγαλύτερη απώλεια της οστικής μάζας συντελείται στο πρώτο εξάμηνο μετά την μεταμόσχευση [57,58], όπου η ελάττωση της οστικής πυκνότητας φτάνει το 10% [59]. Στο διάστημα αυτό οι ασθενείς λαμβάνουν και τις μεγαλύτερες δόσεις κορτικοστεροειδών [60]. Πράγματι, από τις περισσότερες έρευνες φαίνεται ότι τα κορτικοστεροειδή είναι ο βασικότερος αιτιολογικός παράγοντας για την οστεοπόρωση μετά την μεταμόσχευση. Η δράση τους ασκείται κυρίως μέσω της αναστολής της οστεοβλαστογένεσης, της επαγωγής της απόπτωσης των οστεοκυττάρων, ενώ αντίθετα φαίνεται ότι παρατείνουν την διάρκεια της ζωής των οστεοκλαστών [60-62]. Επίσης, σε μεγάλες δοσολογίες αναστέλουν την σύνθεση των ορμονών του φύλου καθώς και την απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο [63]. Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της οστεοπόρωσης μετά την μεταμόσχευση είναι η προϋπάρχουσα οστική νόσος, καθώς στις περιπτώσεις αδυναμικής νόσου είναι πιο έκδηλη η απόπτωση των οστεοβλαστών, και η υποφωσφαταιμία [60]. Όσον αφορά την κυκλοσπορίνη, in vivo μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι προκαλεί οστική νόσο υψηλού μεταβολισμού και απώλεια οστικής μάζας [64]. Τα δεδομένα όμως από μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι αντικρουόμενα. Ακόμη πιο περιορισμένα είναι τα δεδομένα όσον αφορά το τακρόλιμους το οποίο όμως αναφέρεται να έχει μια προστατευτική δράση. Η ραπαμυκίνη και η μυκοφαινόλη δεν φαίνεται να έχουν επίδραση στον οστικό μεταβολισμό [65].

Η χαμηλή οστική πυκνότητα στον κοινό πληθυσμό θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κατάγματα. Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, παρόλο που δεν έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτιση αυτή, η επίπτωση των καταγμάτων είναι αναμφισβή-

τητα αυξημένη (5πλάσια σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό), ιδιαίτερα στους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με ιστορικό διαβητικής νεφροπάθειας, στους οποίους ο κίνδυνος κατάγματος είναι 4πλάσιος σε σχέση με τους μεταμοσχευμένους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας, γεγονός που ίσως σχετίζεται με την μεγαλύτερη επίπτωση της αδυναμικής νόσου στην ομάδα αυτή των ασθενών. Ακόμη πιο μεγάλο κίνδυνο διατρέχουν όσοι έχουν υποστεί ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος [66]. Άλλη ομάδα υψηλού κινδύνου αποτελούν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες διατρέχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο κατάγματος από τον κοινό πληθυσμό [65].

Μετά την μεταμόσχευση υπάρχει μία τάση ελάττωσης του οστικού μεταβολισμού με αποτέλεσμα την μετάπτωση από την οστική νόσο υψηλού μεταβολισμού και την μικτή οστική νόσο σε οστική νόσο χαμηλού μεταβολισμού. Επίσης στους μεταμοσχευμένους ασθενείς φαίνεται να είναι συχνότερα τα κατάγματα στον περιφερικό σκελετό αντίθετα από τους κοινούς οστεοπορωτικούς ασθενείς στους οποίους είναι πιο συχνά στον αξονικό σκελετό. Αυτό ίσως σχετίζεται με την υψηλότερη περιεκτικότητα του περιφερικού σκελετού σε φλοιώδες οστό το οποίο είναι πιο ευαίσθητο στις επιδράσεις του υπερπαραθυρεοειδισμού της χρόνιας νεφρικής νόσου [65].

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε την αρχική νεφρική νόσο που οδήγησε σε νεφρική ανεπάρκεια καθώς όπως ήδη αναφέρθηκε ορισμένες κατηγορίες ασθενών όπως οι ινσουλινοεξαρτώμενοι σακχαροδιαβητικοί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καταγμάτων. Οι ασθενείς με ιστορικό σπειραματονεφρίτιδας ή κάποιας συστηματικής νόσου για την οποία έχουν λάβει κορτικοστεροειδή, ήδη έχουν κάποιο βαθμό οστεοπενία κατά την μεταμόσχευση. Η ηλικία, το φύλο και η εμμηνοπαυση είναι στοιχεία που πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν καθώς η οστική πυκνότητα στις μεγαλύτερες ηλικίες και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι χαμηλότερη, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της οστικής νόσου μετά την μεταμόσχευση. Στην ομοιοστάση του ασβεστίου εμπλέκεται και ο θυρεοειδής αδένας, του οποίου η λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται επίσης.

Η βαρύτητα και ο τύπος της υποκείμενης οστικής οστεοδυστροφίας είναι παράγοντες που συνδέονται άμεσα με την μετεγχειρητική εξέλιξη της οστικής νόσου, και επιπλέον έχουν σημασία στις μετέπειτα θεραπευτικές επιλογές. Λίγοι ασθενείς όμως είναι αυτοί που υποβάλλονται σε βιοψία οστού για διάγνωση της νεφρικής οστεοδυστροφίας, οπότε στις περισσότερες περιπτώσεις πρέπει να βασιστούμε σε έμμεσα στοιχεία, όπως η PTH, η αλκαλική φωσφατάση, το ασβέστιο, ο φωσφόρος, το μαγνήσιο του ορού και η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D. Ο βαθμός της νεφρικής λειτουργίας μετά την μεταμόσχευση έχει μεγάλη σημασία για την αποκατάσταση αυτών των επιπέδων.

**Πίν. 4-1.** Προφυλακτικά μέτρα και θεραπεία της οστεοπόρωσης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. (Τροποποιημένο από [59]).

- Αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού
- Βιταμίνη D (αλφακαλσιδόλη 0,25-0,5 µg/ημ ή 600 U χοληκαλσιφερόλης /ημ)
- Πρόσληψη 1000 mg στοιχειακού ασβεστίου ημερησίως. Στην περίπτωση των μετεμνηνοπαυσιακών γυναικών συνιστάται 1500 mg/ημ
- Αποφυγή διουρητικών της αγκύλης. Χρήση θειαζιδικών διουρητικών
- Ορμονική υποκατάσταση επί ενδείξεων γοναδικής ανεπάρκειας
- Αποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας
- Θεραπεία υποφωσφαταιμίας
- Θεραπεία υπομαγνησισαιμίας
- Θεραπεία υπερπαραθυρεοειδισμού
- Χορήγηση της ελάχιστης δυνατής δοσολογίας κορτικοστεροειδών
- Χρήση διφωσφωνικών σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών
- Καλσιπονίνη
- Διακοπή καπνίσματος
- Έναρξη άσκησης

Έτσι η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών συνιστάται να περιλαμβάνει [59] (Πίνακας 4-1):

- Αρχική μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DEXA κατά την στιγμή της μεταμόσχευσης, επανάληψη μετά από ένα εξάμηνο και κατόπιν σε ετήσια βάση. Η παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας έχει ιδιαίτερη σημασία στις ομάδες των ασθενών με επιπλέον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος όπως οι μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες, οι σακχαροδιαβητικοί, οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό κατάγματος.
- Την χαμηλότερη δυνατή δοσολογία κορτικοστεροειδών, κάτι που είναι δυνατόν να επιτευχθεί με τα νέα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.
- Την χορήγηση 1000 mg στοιχειακού ασβεστίου ημερησίως και 1500 mg στις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και 400-600 IU χοληκαλσιφερόλης, ημερησίως. Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρές δόσεις καλσιτριόλης ή 0,25-0,5 µg αλφακαλσιδιόλης ημερησίως ή παρ' ημέρα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμη και οι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μπορεί να ωφεληθούν.
- Την αντιμετώπιση της υποφωσφαταιμίας και της υπομαγνησισαιμίας.
- Την χορήγηση διφωσφωνικών. Υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν την ελάττωση της οστικής απώλειας στους ασθενείς που χορηγούνται διφωσφωνικά στο άμεσο μετεγχειρητικό διάστημα μετά την μεταμόσχευση. Η χορήγησή τους συνήθως αρχίζει αμέσως μετά την μεταμόσχευση και συνιστάται σε 2 έως 4 ενδοφλέβιες ώσεις μέσα σε συνολικό διάστημα 1 ως 9 μηνών (αναλόγως την φαρμακευτική ουσία και το θεραπευτικό πρωτόκολλο). Παρόλο

που οι περισσότερες εργασίες είναι ενθαρρυντικές για την πρόληψη της οστικής απώλειας στον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο, η ιδανική δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας με διφωσφωνικά δεν είναι γνωστές. Η παρατεταμένη διάρκεια και η εντατικοποίηση της θεραπείας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της αδυναμικής νόσου ή να την επιδεινώσει στους ασθενείς στους οποίους αυτή προϋπάρχει. Επίσης δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν ότι τα διφωσφωνικά εκτός από την βελτίωση της οστικής πυκνότητας ελατώνουν και την επίπτωση των καταγμάτων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς [36,67]. Έτσι πρέπει να πρέπει να σταθμιστούν τα πιθανά οφέλη έναντι των κινδύνων. Προς το παρόν συστήνεται η χορήγηση των διφωσφωνικών στους ασθενείς αυξημένου κινδύνου όπως αυτούς με σοβαρή οστεοπόρωση (T-score<-2,5), στους σακχαροδιαβητικούς, σε όσους έχουν υποστεί ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος, και στις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες. Άλλα γενικότερα μέτρα που εφαρμόζονται και στον κοινό πληθυσμό με οστεοπόρωση, θα πρέπει να εκτιμηθούν, όπως: ορμονική υποκατάσταση, διακοπή καπνίσματος και καθημερινή άσκηση, ενώ στην περίπτωση χρήσης διουρητικών θα πρέπει να λαμβάνουμε υπ' όψιν ότι αυτά της αγκύλης αυξάνουν την αποβολή ασβεστίου ενώ τα θειαζιδικά κατακρατούν ασβέστιο εξασφαλίζοντας έτσι επιπλέον ποσότητα στον οργανισμό. Η καλσιτονίνη παρόλο που χρησιμοποιείται στην οστεοπόρωση των μετεμνηνοπαυσιακών γυναικών δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν αποτελεσματικότητα στις περιπτώσεις των μεταμοσχευμένων ασθενών [59,67].

Τελευταία δεδομένα από μελέτες στο γενικό πληθυσμό, υποστηρίζουν την ευνοϊκή επίδραση της αναστολής της σκληροστίνης (sclerostin) στην οστική πυκνότητα και στην οστική μάζα. Η σκληροστίνη αποτελεί ανταγωνιστή της οστεοαναβολικής οδού Wnt και η δράση της οδηγεί σε ελάττωση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Η αναστολή της από μονοκλωνικά αντισώματα (Scl-Ab) οδηγεί σε ταχεία αύξηση των δεικτών οστεοβλαστικής δραστηριότητας και αντίστοιχη αύξηση της οστικής πυκνότητας. Παρά το γεγονός ότι τα εν λόγω αντισώματα δεν έχουν δοκιμαστεί επαρκώς σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί να φανούν χρήσιμα, ειδικά στις περιπτώσεις αδυναμικής νόσου [68].

#### 4.3 Οστεονέκρωση

Η οστεονέκρωση ή άσηπτη νέκρωση είναι η πιο σοβαρή οστική επιπλοκή μετά την μεταμόσχευση νεφρού και οφείλεται σε διαταραχή της αιματικής ροής. Συχνότερα προσβάλλεται η κεφαλή του μηριαίου οστού, ακολουθούμενη από τα άλλα μακρά οστά που στηρίζουν και σηκώνουν το βάρος του σώματος ενώ συχνή είναι η πολυεστιακή προσβολή. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την μεταμόσχευση ως την

έναρξη της συμπτωματολογίας είναι περίπου 18 μήνες, ενώ η επίπτωσή της κυμαίνεται από 2,8% μέχρι 16% των μεταμοσχευμένων ασθενών στις διάφορες ανακοινώσεις μετά από το 1998 [69].

Οι παράγοντες κινδύνου παραμένουν ασαφείς, ωστόσο η οστεονέκρωση έχει συσχετιστεί με υψηλότερη ημερήσια δοσολογία πρεδνιζολόνης, υψηλότερη συνολική δόση μεθυλπρεδνιζολόνης άμεσα μετά την μεταμόσχευση, συχνότερα επεισόδια οξείας απόρριψης, καθώς και με μεγαλύτερες αυξήσεις βάρους μετά την επέμβαση [70]. Πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου και η ισομορφή χαμηλού μοριακού βάρους της Αρο(α), τμήμα του μορίου της Lp(a) [71]. Αντικρουόμενα είναι τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της κυκλοσπορίνης, η οποία σε μερικές αλλά όχι όλες τις μελέτες φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση της οστεονέκρωσης [72].

Ειδικότερα όσον αφορά τα γλυκοκορτικοειδή, έχει δείχτει ότι τροποποιούν την διαφοροποίηση των πολυδύναμων κυττάρων του μυελού, αυξάνοντας την έκφραση γονιδίων που ευνοούν περισσότερο την διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα παρά σε οστεοκύτταρα ή χονδροκύτταρα, οδηγώντας έτσι σε υπερπλασία των λιποκυττάρων του μυελού και την αύξηση της ενδομυελικής πίεσης. Άλλοι μηχανισμοί που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια της οστεονέκρωσης περιλαμβάνουν την λιπώδη εμβολή, διαταραχές της πηκτικότητας (ελαττωμένη ινωδόλυση, θρομβοφιλία) και μικρο-έμφρακτα [69]. Το κυρίαρχο σύμπτωμα αποτελεί ο πόνος. Τυπικά η οστεονέκρωση εξελίσσεται σε καθίζηση και καταστροφή της άρθρωσης. Η διάγνωσή της βασίζεται στην κλινική συμπτωματολογία του ασθενούς και στην επιβεβαίωση με ακτινολογικές εξετάσεις. Η απλή ακτινογραφία είναι εξέταση ελαττωμένης ευαισθησίας, ωστόσο σε πιο προχωρημένα στάδια δείχνει σκληρυντικές ή κυστικές αλλοιώσεις (Εικόνα 4-1).

Είναι δυνατόν να υπάρχει ένας ακτινοδιαγνωστικός μηνοειδής σχηματισμός κάτω από τον αρθρικό χόνδρο (crescent sign) ο οποίος αποτελεί ένδειξη αρχόμενης καθίζησης του οστού (Εικόνα 4-2).

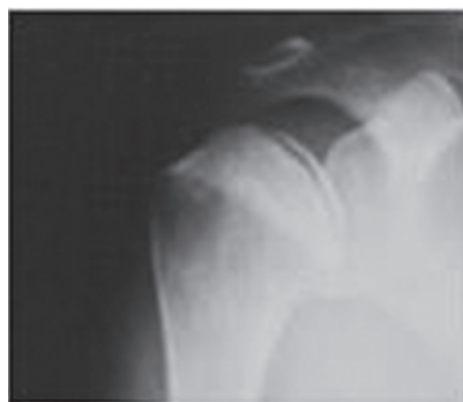
Σε ακόμη πιο προχωρημένο στάδιο υπάρχει στένωση του μεσάρθριου διαστήματος και καταστροφή της άρθρωσης. Το σπινθηρογράφημα οστών έχει αυξημένη ευαισθησία ωστόσο η ειδικότητά του στα πρώιμα στάδια είναι περιορισμένη. Η μαγνητική τομογραφία θεωρείται η εξέταση εκλογής για την διάγνωση της οστεονέκρωσης (Εικόνα 4-3), όμως ο ακριβής προσδιορισμός του σταδίου της περιλαμβάνει τον συνδυασμό όλων των παραπάνω εξετάσεων καθώς και την οστική βιοψία.

Έτσι ειδικότερα όσον αφορά την κεφαλή του μηριαίου, βάσει του συστήματος σταδιοποίησης ARCO (Association Research Circulation Osseous system of staging) έχουμε:

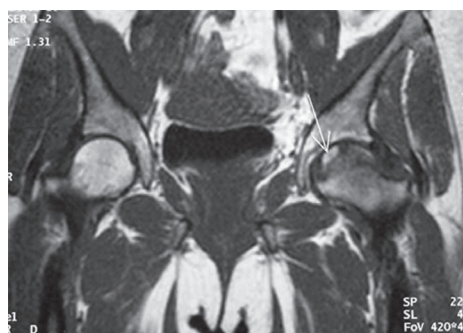
1. Στάδιο 0: το οποίο χαρακτηρίζεται από οστική βιοψία συμβατή με οστεονέκρωση και φυσιολογικά ευρήματα σε όλες τις άλλες εξετάσεις.



**Εικ. 4-1.** Οστεονέκρωση της κεφαλής του μηριαίου σε ασθενή υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή.



**Εικ. 4-2.** Οστεονέκρωση της κεφαλής του βραχιονίου. Διακρίνεται ο ακτινοδιαγνωστικός μηνοειδής σχηματισμός κάτω από τον αρθρικό χόνδρο (crescent sign).



**Εικ. 4-3.** Άσπλη νέκρωση κεφαλής αριστερού μηριαίου σε MRI (βέλος).

2. Στάδιο 1: που χαρακτηρίζεται από θετικό σπινθηρογράφημα ή/και μαγνητική τομογραφία.
3. Στάδιο 2: όπου υπάρχουν ακτινολογικές ανωμαλίες αλλά όχι ευρήματα καθίζησης της κεφαλής του μηριαίου.
4. Στάδιο 3: στο οποίο υπάρχει ένας μηνοειδής σχη-

ματισμός μειωμένης οστικής πυκνότητας αμέσως κάτω από τον αρθρικό χόνδρο, στοιχείο που υποδηλώνει καθίζηση του υποχόνδριου οστού, ενώ

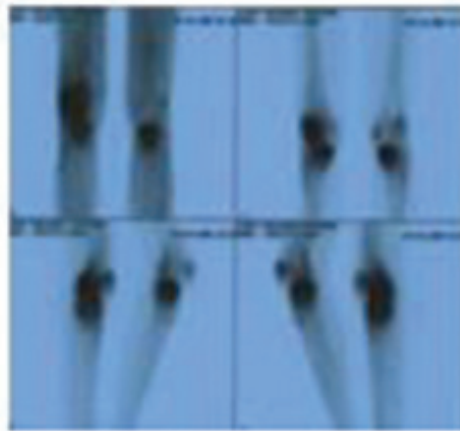
5. Στάδιο 4: το οποίο χαρακτηρίζεται από επιπέδωση της αρθρικής επιφάνειας, από στένωση του μεσάρθριου διαστήματος και διαταραχές στην κοτύλη [69].

Το αποτέλεσμα της θεραπείας εξαρτάται από το στάδιο της νέκρωσης κατά την στιγμή της διάγνωσης. Έτσι η έγκαιρη διάγνωση και η ακριβής σταδιοποίηση είναι πολύ σημαντικές για την έκβαση. Σε πρώιμο, ασυμπτωματικό στάδιο έχουν παρατηρηθεί και περιπτώσεις αυτόματης υποστροφής [73]. Σημαντική θέση στην πρόληψη της οστεονέκρωσης φαίνεται να κατέχουν οι στατίνες. Σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη ασθενών που λάμβαναν στεροειδή και στατίνες παράλληλα, το 1% παρουσίασε οστεονέκρωση τεκμηριωμένη με MRI μέσα σε 7,5 έτη παρακολούθησης. Το ποσοστό αυτό είναι σαφώς μικρότερο από το 3-20% που αναφέρεται στους ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις στεροειδών [74]. Μελέτες σε κοτόπουλα έδειξαν ότι η λοβαστατίνη ανταγωνίζεται σε γονιδιακό επίπεδο την δράση των γλυκοκορτικοειδών με αποτέλεσμα την ελάττωση της λιπογένεσης καθώς και την μείωση της επίπτωσης της οστεονέκρωσης [75,76]. Σε περιπτώσεις ήδη εγκατεστημένης οστεονέκρωσης χωρίς όμως καθίζηση και καταστροφή της άρθρωσης, μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση αλενδρονάτης 5 mg-10 mg ημερησίως ή 70 mg εβδομαδιαίως για χρονικό διάστημα από 25 εβδομάδες ως ένα έτος (αναλόγως την μελέτη) βελτιώνει την κινητικότητα, καθυστερεί την εξέλιξη της βλάβης και την καθίζηση της άρθρωσης. Αυτό ίσως σχετίζεται με την καταστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και την καθυστέρηση της απορρόφησης του νεκρωμένου οστού με αποτέλεσμα την διατήρηση της μηχανικής του ακεραιότητας [77-79]. Η ιλοπρόστη είναι παράγωγο της προστακυκλίνης με αγγειοδιασταλτική δράση. Επίσης θεωρείται ότι σταθεροποιεί το ενδοθήλιο και έχει ανασταλτική δράση στα αιμοπετάλια. Η ενδοφλέβια χορήγησή της για 5 ημέρες φαίνεται να ελαττώνει τον πόνο και να βελτιώνει την κινητικότητα, χρειάζονται όμως μεγαλύτερες, ελεγχόμενες μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς της [80].

Παρά τα παραπάνω προληπτικά και συντηρητικά μέτρα, σε προχωρημένες βλάβες η θεραπεία ξακολουθεί να παραμένει χειρουργική είτε με τρυπανισμούς αποσυμπίεσης του οστού και εμφύτευση αγγειομένων οστικών μοσχευμάτων σε πρώιμα στάδια, είτε με ολική αντικατάσταση της άρθρωσης σε πιο προχωρημένα [69].

#### 4.4 Σύνδρομο οστικού πόνου από αναστολείς της καλσινευρίνης

Το σύνδρομο οστικού πόνου από αναστολείς της καλσινευρίνης (CIPS) εμφανίζεται μετεγχειρητικά, στα πλαίσια της μεταμόσχευσης οργάνων και σχε-



**Εικ. 4-4.** Σπινθηρογράφημα οστών σε ασθενή με σύνδρομο οστικού πόνου από αναστολείς της καλσινευρίνης [84]. Αυξημένη πρόσληψη στις πάσχουσες αρθρώσεις.

τίζεται κυρίως με την λήψη κυκλοσπορίνης και λιγότερο συχνά με του τακρόλιμους. Είναι σχετικά σπάνιο, με συχνότητα εμφάνισης στις διάφορες σειρές ασθενών μεταξύ 1 και 3% [81,82].

Οι περισσότεροι ασθενείς περιγράφουν έντονο άλγος, το οποίο είναι συμμετρικό και εντοπίζεται στις αρθρώσεις του ποδός και των γονάτων. Το βάδισμα και η ορθοστασία επιδεινώνουν τα συμπτώματα, ενώ η ανάπαυση και ιδιαίτερα η ανύψωση των κάτω άκρων ανακουφίζουν τον πόνο. Η έναρξη του παρατηρείται γενικά μέσα στον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα και διαρκεί συνήθως 3-6 μήνες. Ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί η εμφάνισή του ως και 14 μήνες μετά την μεταμόσχευση, ενώ η διάρκειά του ενίοτε μπορεί να φτάσει και τους 18 μήνες [81,82]. Στην διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνονται άλλα επώδυνα σκελετικά σύνδρομα που παρουσιάζονται στους μεταμοσχευμένους ασθενείς όπως η ουρική αρθρίτιδα, ο βαρύς υπερπαραθυρεοειδισμός, τα οστεοπορωτικά μικροκατάγματα και η οστεονέκρωση, των οποίων σοβαρότητα και η φυσική πορεία είναι διαφορετική. Η κλινική εξέταση και ο εργαστηριακός έλεγχος είναι συνήθως χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα. Η απλή ακτινογραφία έχει ένδειξη προκειμένου να αποκλειστούν οι εξοστώσεις και τα κατάγματα. Το σπινθηρογράφημα τριών φάσεων παρουσιάζει αυξημένη πρόσληψη στις πάσχουσες αρθρώσεις (Εικόνα 4-4) και στις τρεις φάσεις, στοιχείο που συνηγορεί για υπεραϊμία.

Η μαγνητική τομογραφία είναι η εξέταση εκλογής που θα αποκλείσει την οστεονέκρωση και θα επιβεβαιώσει την διάγνωση. Τα ευρήματά της είναι ενδεικτικά υπεραϊμίας και οιδήματος του μυελού [81,83,84]. Ωστόσο, παρόμοια ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία των κάτω άκρων έχουν παρατηρηθεί και σε μη μεταμοσχευμένους ασθενείς που δεν ελάμβαναν κυκλοσπορίνη, όπου όμως τα ιστολογικά ευρήματα αντιστοιχούσαν σε μικρο-κατάγματα ανε-

πάρκειας (insufficiency fracture) [85], καθώς και στο σύνδρομο αντανεκλαστικής συμπαθητικής δυστροφίας των κάτω άκρων (sympathetic reflex dystrophy) [86]. Παρόλο που ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος, θεωρείται ότι οι αναστολείς καλσινευρίνης και ιδιαίτερα η κυκλοσπορίνη, μπορούν να προκαλέσουν πόνο προκαλώντας αγγειόσπασμο και οδηγώντας έτσι σε ισχαιμία και οίδημα του μυελού [69]. Τα υψηλά επίπεδα του φαρμάκου ενδεχομένως να συμβάλλουν στην πρόκληση του συνδρόμου, όμως δεν σχετίζονται όλες οι περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί με αυξημένα επίπεδα στον ορό των ασθενών [81,82].

Η αντιμετώπιση του συνδρόμου περιλαμβάνει την ελάττωση της δοσολογίας ή και την αντικατάσταση των αναστολέων καλσινευρίνης. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μπορεί να βελτιώσουν τα συμπτώματα, όμως θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω νεφροτοξικότητας ιδιαίτερα επί αυξημένων επιπέδων αναστολέων καλσινευρίνης στο ορό. Η χορήγηση παρατεταμένης αποδέσμευσης νιφεδιπίνης 30-60 mg ημερησίως φαίνεται από μελέτες σε μικρές σειρές ασθενών ότι βελτιώνει σημαντικά τον πόνο. Επιπρόσθετα συντηρητικά μέτρα περιλαμβάνουν την κατάκλιση και την ανύψωση των κάτω άκρων [81,87]. Το σύνδρομο γενικά έχει καλή πρόγνωση και συνήθως υποχωρεί χωρίς συνέπειες.

#### 4.5 Ουρική αρθρίτιδα

Η επίπτωση της ουρικής αρθρίτιδας στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού κυμαίνεται μεταξύ 2 και 13 %, ενώ πολύ πιο συχνή είναι η υπερουριχαιμία η οποία συναντάται σε ποσοστό που φτάνει το 84%. Βασικό αίτιο υπερουριχαιμίας μετά την μεταμόσχευση είναι η κυκλοσπορίνη, η οποία επηρεάζει τόσο την σπειραματική διήθηση όσο και την σωληναριακή έκκριση του ουρικού οξέος. Η χρήση των διουρητικών και η κακή λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος στους ασθενείς αυτούς, συμβάλλουν καθοριστικά στην υψηλή επίπτωση του φαινομένου [88]. Η επίδραση του τακρόλιμους δεν είναι ξεκάθαρη. Έτσι παρόλο που σε άλλες μελέτες δεν φαίνεται να βελτιώνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος [89], υπάρχει μία αναφορά όπου υπήρξε υποχώρηση της ουρικής αρθρίτιδας σε δύο ασθενείς, μετά την αντικατάσταση της κυκλοσπορίνης από αυτό [90].

Η πρώτη κρίση ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να παρουσιαστεί από μήνες ως και έτη μετά την μεταμόσχευση. Οι κλινικές της εκδηλώσεις δεν διαφέρουν ιδιαίτερα από αυτές στον κοινό πληθυσμό και η ανοσοκατασταλτική αγωγή δεν αμβλύνει τα συμπτώματα. Η προσβολή μπορεί να είναι μονοαρθρική ή ολιγοαρθρική και πιο συχνά προσβάλλεται η πρώτη μεταταρσιοφαλαγγική άρθρωση, οι καρποί, τα γόνατα και οι αγκώνες. Επίσης συχνόι είναι και οι τόφοι ουρικού οξέος στην κατηγορία αυτή των ασθενών [88]. Σπανιότερα έχουν περιγραφεί περιπτώσεις προσβολής των ισχίων, των ώμων καθώς και της σπονδυλικής στήλης [91]. Στην οξεία φάση η κολχικίνη είναι

αποτελεσματική για τους περισσότερους ασθενείς. Σοβαρή παρενέργειά της, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις, είναι η πρόκληση νευρομυοπάθειας, η οποία είναι πιο συχνή σε περίπτωση επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας. Η μυϊκή αδυναμία και η αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CPK) στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να θέσει την υποψία της. Η διακοπή της κολχικίνης οδηγεί σε υποχώρηση της νευρομυοπάθειας. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAID's) είναι μία δραστική και εναλλακτική λύση, θα πρέπει όμως να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή λόγω της νεφροτοξικότητάς τους. Η αύξηση της δόσης της πρεδνιζολόνης σε 0,5-1 mg/kgBΣ/24ωρο για 3 ως 7 ημέρες και έπειτα ελάττωσή της μέσα σε 2 εβδομάδες, στην πρότερη δόση συντήρησης είναι επίσης αποτελεσματική λύση. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί και ACTH [88]. Μετά την υποχώρηση της οξείας φάσης, συνήθως οι ασθενείς πρέπει να ακολουθήσουν υποουριχαιμική αγωγή στα πλαίσια της πρόληψης νέων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι είτε ουρικοζουρικά, όπως η προβενεσίδη, η σουλφιπυραζόνη και η βενζβρομανόνη [88,92], που αυξάνουν την απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα, είτε η αλλοπουρινόλη η οποία ελαττώνει την παραγωγή του. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η αλλοπουρινόλη επιβραδύνει τον μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης, οπότε σε περίπτωση συγχορήγησης των δύο φαρμάκων η δόση της αζαθειοπρίνης πρέπει να μειώνεται στο 25-50% της συνηθισμένης, προς αποφυγή σοβαρής μυελοκαταστολής. Εναλλακτικά η αζαθειοπρίνη μπορεί να αντικατασταθεί από μυκοφαινολικό οξύ (MMF, MPA), φάρμακο που δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του κατά τη συγχορήγηση με αλλοπουρινόλη. Τα ουρικοζουρικά φάρμακα γενικά δεν είναι δραστικά σε επίπεδα GFR<30 ml/min, οπότε δεν ενδείκνυνται σε περιπτώσεις σοβαρής δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Επίσης στους ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια φάρμακα θα πρέπει να μετράται η αποβολή του ουρικού οξέος στα ούρα και να γίνεται περιοδικά υπερηχογραφικός έλεγχος για ουρολιθίαση [88]. Η χορήγηση της αμλοδιπίνης ως αντιυπερτασικού φαίνεται να ελαττώνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος [93]. Σε ορισμένους ασθενείς, που παρά τα παραπάνω θεραπευτικά μέτρα εξακολουθούν να έχουν υποτροπιάζουσες σοβαρές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να χρειαστεί η διακοπή της κυκλοσπορίνης.

#### 5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, αν και πολλές από τις διαταραχές της ομοιόστασης των αλάτων ασβεστίου και φωσφόρου καθώς και του οστικού μεταβολισμού της χρόνιας νεφρικής νόσου αποκαθίστανται μετά την μεταμόσχευση νεφρού, η οστική νόσος μετά τη μεταμόσχευση εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική επιπλοκή που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής αλλά και την επιβίωση των ασθενών

αυτών. Η συχνότητα των καταγμάτων στην κατηγορία αυτή των ασθενών αυτών είναι τετραπλάσια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σχεδόν αμέσως μετά τη μεταμόσχευση εμφανίζονται σαφείς ιστολογικές ενδείξεις οστικής παθολογίας, οστεοδυστροφίας και οστεοπενίας. Η οστική νόσος μετά τη μεταμόσχευση νεφρού διαφέρει από αυτή που προκαλείται στο πλαίσιο μεταμόσχευσης άλλων οργάνων. Στη δεύτερη περίπτωση, η οστικές διαταραχές ταυτίζονται σχεδόν με την οστεοπόρωση που οφείλεται στα γλυκοκορτικοειδή. Στους ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, μπορεί να συνυπάρχει κάποιου βαθμού οστεομαλακία εξαιτίας έλλειψης ή δυσλειτουργίας της 25-υδροξυλάσης. Όμως στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού η οστική νόσος οφείλεται στην προϋπάρχουσα οστική νόσο της αιμοκάθαρσης, καθώς και σε παράγοντες που επηρεάζουν τα οστά και εμφανίζονται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Επιπλέον των ανοσοκατασταλτικών και άλλοι μεταβολικοί παράγοντες όπως η υποφωσφαταιμία, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η υπερασβεστιαμία και η υπομαγνησισαιμία παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο.

Αμέσως μετά τη μεταμόσχευση, με την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, πολλές από τις διαταραχές που είναι υπεύθυνες για τη νεφρική οστεοδυστροφία, τροποποιούνται σημαντικά. Έτσι η υπερφωσφαταιμία της αιμοκάθαρσης ακολουθείται από δραματική ελάττωση της συγκέντρωσης του φωσφόρου και την εγκατάσταση σοβαρής ενίοτε υποφωσφαταιμίας. Η επιμονή του υπερπαραθυρεοειδισμού με τη δευτεροπαθή ή και τριτοπαθή μορφή του, σε συνδυασμό με την αποκατάσταση της λειτουργίας τη 1α-υδροξυλάσης και των επιπέδων 1,25(OH)<sub>2</sub>D είναι υπεύθυνες για την πρόκληση υπερασβεστιαμίας. Επιπλέον, τα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά σχήματα και ιδιαίτερα τα γλυκοκορτικοειδή παίζουν καθοριστικό ρόλο.

Η επιμονή του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού μετά τη μεταμόσχευση ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για πολλές από τις διαταραχές των οστών ακόμη και πολλά έτη μετά από αυτή. Πράγματι, μέχρι και το 50% των μεταμοσχευμένων ασθενών εξακολουθεί να έχει κάποιου βαθμού ΔΥΠΘ ένα έτος μετά την επέμβαση, ενώ στο 20% των ασθενών ο ΔΥΠΘ επιμένει ακόμη και πέραν της 10ετίας. Η επιμονή του ΥΠΘ ευθύνεται για την υπερασβεστιαμία που παρουσιάζει η κατηγορία αυτή των ασθενών καθώς και για την εκδήλωση υπερασβεστιαμικών κρίσεων σε μεγάλο ποσοστό μεταμοσχευμένων ασθενών. Η εξέλιξη του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε τριτοπαθή, ευνοείται από την ανεξέλεγκτη υπερφωσφαταιμία και την καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας με καλσιτριόλη ή ανάλογα βιταμίνης D. Ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι εξαιρετικά απίθανο να υποστραφεί μετά τη μεταμόσχευση. Η κακή λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα που εμποδίζει την υποστροφή του υπερπαραθυρεοειδισμού. Η PTH δρα

στους οστεοβλάστες, αυξάνοντας τον αριθμό τους, διεγείροντας τη λειτουργία τους και παρατείνοντας τη διάρκεια της ζωής τους. Έτσι αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό η παραγωγή του οστεοειδούς. Η επίδραση της PTH στους οστεοκλάστες είναι έμμεση διαμέσου της επαφής τους με τους οστεοβλάστες. Νεώτερα δεδομένα υποστηρίζουν τη δράση της PTH στους οστεοκλάστες διαμέσου ειδικών υποδοχέων. Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις η PTH επιταχύνει το ρυθμό οστικής εναλλαγής και διεγείρει την παραγωγή κυρίως του σπογγοειδούς οστού σε σχέση με το φλοιώδες. Πάντως, η εικόνα της οστικής νόσου από την μακρόχρονη επίδραση της PTH στα οστά μετά τη μεταμόσχευση προσομοιάζει περισσότερο με αυτή της ινώδους οστεΐτιδας. Η θεραπεία περιλαμβάνει κυρίως τη φαρμακευτική ή χειρουργική αντιμετώπιση του υπερπαραθυρεοειδισμού.

Η εκδήλωση υποφωσφαταιμίας την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ως αποτέλεσμα της εκσεσημασμένης υπερφωσφατουρίας παρατηρείται σε περισσότερους από τους 90% των ασθενών. Παρά την προοδευτική αποκατάσταση των επιπέδων του φωσφόρου στο αίμα στον 1<sup>ο</sup> χρόνο, κάποιου βαθμού υπερφωσφατουρία εξακολουθεί να παρατηρείται στους περισσότερους ασθενείς. Σε ορισμένους ασθενείς εξακολουθεί να παρατηρείται κάποιου βαθμού υποφωσφαταιμία ακόμη και 10 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Η υποφωσφαταιμία την άμεση μετεγχειρητική περίοδο οφείλεται στην απέκκριση μεγάλων ποσοτήτων φωσφόρου στα ούρα εξαιτίας των υψηλών συγκεντρώσεων του FGF23. Στη συνέχεια, η διατήρηση του υπερπαραθυρεοειδισμού, οι διαταραχές της 1α-υδροξυλάσης και της βιταμίνης D, όπως επίσης και η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή συμβάλλουν σημαντικά στην απέκκριση μεγάλης ποσότητας φωσφόρου στα ούρα και την εκδήλωση υποφωσφαταιμίας. Η παρατεταμένη υποφωσφαταιμία οδηγεί σε αυξημένη απόπτωση των οστεοβλαστών, ελάττωση της δράσης τους, καθώς και σε διαταραχή της οστεοβλαστογένεσης, παράγοντες που οδηγούν στην εκδήλωση οστεομαλακίας. Η θεραπεία στηρίζεται στην χορήγηση διατροφικών συμπληρωμάτων με στόχο την αποκατάσταση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στο αίμα.

Μεγάλο ποσοστό των μεταμοσχευμένων ασθενών παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα, κυρίως ως αποτέλεσμα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους) αλλά και της χρήσης διουρητικών. Η υπομαγνησισαιμία οφείλεται στην σωληναριακή απέκκριση μεγάλων ποσοτήτων μαγνησίου εξαιτίας της ελάττωσης της έκφρασης των διαύλων επαναρόφησης Mg<sup>2+</sup> (TRPM6) στα άπω σωληνάκια. Αυτή επηρεάζει την έκκριση της ΠΘ και οδηγεί σε αντίσταση των οστών στη δράση της, με αποτέλεσμα την εκδήλωση υποπαραθυρεοειδισμού και υπασβεστιαμίας. Αν και νεώτερα δεδομένα υποστηρίζουν πως η ένδεια του μαγνησίου επηρεάζει δυσμενώς το μεταβολισμό των οστών και ότι η επί-

δραση των συμπληρωμάτων μαγνησίου στην οστική πυκνότητα είναι γενικά θετική, οι αποκλίσεις στο σχεδιασμό των διαφόρων κλινικών μελετών, περιορίζει την χρησιμότητα των πληροφοριών στην κλινική πράξη. Επιπλέον, φαίνεται ότι τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στον ορό μετά τη μεταμόσχευση προδιαθέτουν και στην εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η αντιμετώπιση της κατάστασης στηρίζεται στη χορήγηση διατροφικών συμπληρωμάτων μαγνησίου αναλόγως της βαρύτητας της κατάστασης.

Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών στο πλαίσιο της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας οδηγεί σε μείωση της οστικής παραγωγής και αύξηση της οστικής απορρόφησης και είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση οστεοπόρωσης, αλλά και περιστατικών οστικής νέκρωσης μετά τη μεταμόσχευση με αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση καταγμάτων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η επίδρασή τους ασκείται διαμέσου της αναστολής της οστεοβλαστογένεσης και της επαγωγής της απόπτωσης των οστεοκυττάρων, ενώ αντίθετα φαίνεται ότι παρατείνουν την διάρκεια της ζωής των οστεοκλαστών. Τα φαινόμενα αυτά είναι πιο έντονα στους πρώτους 6 μήνες από τη μεταμόσχευση, όταν η δοσολογία των γλυκοκορτικοειδών είναι υψηλότερη. Η θεραπεία περιλαμβάνει όλα τα γενικά μέτρα αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης που εφαρμόζονται στο γενικό πληθυσμό. Ιδιαίτερα, η χορήγηση διφωσφονικών σε διάφορα σχήματα και πρωτόκολλα μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται να βελτιώνει την οστική πυκνότητα και να προστατεύει σημαντικά από την απώλεια οστού, ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα για τον αντίκτυπο που έχει στην επίπτωση των καταγμάτων και τη συνολική νοσηρότητα. Επίσης, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις περιπτώσεις που υπάρχουν ενδείξεις ή ιστολογικά επιβεβαιωμένη αδυναμική οστική νόσος διότι τα διφωσφονικά μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλέον καταστολή της οστικής εναλλαγής και περαιτέρω επιδείνωσή της.

Η άσηπτη οστική νέκρωση είναι μια σοβαρή επιπλοκή μετά τη μεταμόσχευση και μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία σημαντικού βαθμού. Φαίνεται να προκαλείται από τις διαταραχές της αιματικής ροής και στην παθογένειά της κεντρικό ρόλο παίζουν οι υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών, ενώ αμφιλεγόμενος είναι ο ρόλος της κυκλοσπορίνης. Η εξέταση εκλογής που μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση ακόμη και σε πιο πρώιμα στάδια είναι η μαγνητική τομογραφία της πάσχουσας άρθρωσης. Η θεραπεία στα πρώιμα στάδια στηρίζεται στη βελτίωση της αιματικής ροής, όμως συνήθως είναι αναγκαία η αντικατάσταση της πάσχουσας άρθρωσης με ολική αρθροπλαστική.

Επιπλέον των παραπάνω, στο πλαίσιο της ανοσοκατασταλτικής αγωγής με κυκλοσπορίνη μπορεί να εμφανιστούν το σύνδρομο οστικού πόνου από αναστολές καλσινευρίνης, υπερουριχαιμία και επείσοδια ουρικής αρθρίτιδας. Το πρώτο οφείλεται σε

διαταραχές της αιμάτωσης και βελτιώνεται με τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων, ενώ η υπερουριχαιμία οφείλεται σε διαταραχή της απέκκρισης του ουρικού οξέος. Σε βαριές, επιμένουσες περιπτώσεις απαιτείται η διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου και η αλλαγή του ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Είναι πλέον σαφές ότι παρά την ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας, η οστική νόσος επιμένει, ενώ πολλοί παράγοντες επιδρούν εκ νέου στα οστά με αποτέλεσμα όχι μόνο την τροποποίηση, αλλά και την εμφάνιση νέων διαταραχών. Επειδή οι παραπάνω παράγοντες που έχουν περιγραφεί επιδρούν ταυτόχρονα στα οστά, τα οποία είναι ήδη επηρεασμένα από τη νεφρική οστεοδυστροφία, αλλά και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, η τελική μορφή της οστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη. Για το λόγο αυτό η προφύλαξη και η αντιμετώπιση της θα πρέπει να εξατομικεύεται. Οι υποκείμενες βιοχημικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές θα πρέπει να διορθώνονται κατά το δυνατόν, ενώ ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δίδεται στις ενδείξεις που έχουμε για το ρυθμό οστικής εναλλαγής και σε ειδικές περιπτώσεις η θεραπευτικές αποφάσεις να λαμβάνονται μόνο μετά από βιοψία οστού.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N and Eknoyan G, (2006). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* *Kidney Int* 69(11):1945-1953.
2. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, Welsing JR, Hruska KA and Bellorin-Font E, (2003). *The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling.* *Kidney Int* 2003; 63(5):1915-1923.
3. YuASL, (2004). *Renal transport of calcium, magnesium, and phosphate*, In: Barry M Brenner, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders. pp. 535-571.
4. Hall JE, (2011). *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. pp. 955-972.
5. Carafoli E, (1987). *Intracellular calcium homeostasis.* *Annu Rev of Biochem* 56: 395-433.
6. Hall JE, (2011). *Membrane potentials and action potentials*, In: Hall JE, ed. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders. pp. 57-70.
7. Toffaletti J, Savory J and Gitelman HJ, (1977). *Use of gel filtration to examine the distribution of calcium among serum proteins.* *Clin Chem* 23:2306-2310.
8. Moore EW, (1970). *Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes.* *J Clin Invest* 49:318-334.
9. Oberleithner H, Greger R and Lang F, (1982). *The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat.* *Eur J Clin Invest* 12:451-455.
10. Bijvoet OL, (1969). *Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate.* *Clin Sci* 37(1):23-36.
11. Friedlander G, (1998). *Autocrine/paracrine control of renal phosphate transport.* *Kidney Int Suppl* 65:S18-23.
12. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, Kozai K, Tanne K, Aubin JE and Maeda N, (2007). *Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23.* *Bone* 40:1565-1573.
13. Tsuchiya K, Nagano N and Nitta K, (2015). *Klotho/FGF23 Axis in CKD.* *Contrib Nephrol* 185:56-65.
14. Berndt TJ, Schiavi S and Kumar R, (2005). *"Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis.* *Am J Physiol Renal Physiol* 289(6):1170-1182.
15. Prlé D, Beck L, Urena P and Friedlander G, (2005). *Recent findings in phosphate*

- homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14(4):318-324.
16. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S and Shimada T, (2010). Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 78:975-980.
  17. Jüppner H, Wolf M and Salusky IB, (2010). FGF-23: More than a regulator of renal phosphate handling? *J Bone Miner Res* 25:2091-2097.
  18. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collierone G, Jüppner H and Wolf M, (2005). Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16:2205-2215.
  19. Swaminathan R, (2003). Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 24(2):47-66.
  20. Quamme GA, (2008). Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 24(2):230-235.
  21. Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ and Hoenderop JG, (2004). TRPM6 forms the Mg<sup>2+</sup> influx channel involved in intestinal and renal Mg<sup>2+</sup> absorption. *J Biol Chem* 279(1):19-25.
  22. Llach F and Velasquez-Forero F, (2004). Renal osteodystrophy. In: Hörl WH, Koch KM, Lindsay RM, Ronco C, Winchester JF, eds. *Replacement of renal function by dialysis*. The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, pp. 1057-1103.
  23. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E and Drüeke TB, (1997). Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 51(1):328-336.
  24. Coutterye MM, D'Haese PC, Verschoren WJ, Behets GJ, Schrooten I and De Broe ME, (1999). Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int Suppl* 73:S70-76.
  25. Gonzalez EA and Martin KJ, (2007). Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. In: Feehally J, Floege J and Johnson RJ (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia, Mosby, Elsevier. pp. 869-880.
  26. de Sévaux RG, Hoitsma AJ, van Hoof HJ, Corstens FJ and Wetzels JF, (2003). Abnormal vitamin D metabolism and loss of bone mass after renal transplantation. *Nephron Clin Pract* 93(1):C21-28.
  27. Riancho JA, de Francisco AL, del Arco C, Amado JA, Cotorruelo JG, Arias M and Gonzalez-Macias J, (1988). Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D after renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 14(6):332-337.
  28. Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, Kuypers D and Vanrenterghem Y, (2009). Calcium Metabolism in the Early Posttransplantation Period. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:665-672.
  29. Evenepoel P, Lerut E, Naesens M, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Vermeersch P, Meijers B, Van Damme B and Vanrenterghem Y, (2009). Localization, etiology and impact of calcium phosphate deposits in renal allografts. *Am J Transplant* 9:2470-2478.
  30. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Ando K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Fukagawa M and Teraoka S, (2011). Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation: a one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial* 15:481-487.
  31. Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, Martin LP and Olgaard K, (2008). Abnormal Bone and Mineral Metabolism in Kidney Transplant Patients - A Review. *Am J Nephrol* 28:246-253.
  32. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, Heemann UW, Reinwein D, Philipp T and Mann K, (1998). Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 3:436-442.
  33. Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds JC, Ring MS and Mannon RB, (2010). Cinacalcet improves bone density in post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 42:3554-3558.
  34. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, Kaplan B, Howard RJ, Bucci CM and Meier-Kriesche HU, (2006). Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 1(2):323-326.
  35. Nouri P and Llach F, (2008). Hypercalcemia, hypocalcemia, and other divalent cation disorders. In: Wilcox CS, ed. *Therapy in Nephrology & Hypertension: a companion to Brenner & Rector's The Kidney*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders. pp. 412-425.
  36. Mitterbauer C, Schwarz C, Haas M and Oberbauer R, (2006). Effects of bisphosphonates on bone loss in the first year after renal transplantation—a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2275-2281.
  37. Body JJ, (2004). Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol* 24:48-54.
  38. Hindlé E, Urená P, Jeanguillaume C, Melliére D, Berthelot JM, Menoyo-Calonge V, Chiappini-Briffa D, Janin A and Galle P, (1999). Preoperative imaging of parathyroid glands with technetium-99m-labelled sestamibi and iodine-123 subtraction scanning in secondary hyperparathyroidism. *Lancet* 353(9171):2200-2204.
  39. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, Dubost C and Drüeke TB, (1992). Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 3(4):1008-1017.
  40. Fassi J, Lambertini R, Farias P, Blejman O, Rosa Diez G, Algranati S, Plantalech L, (2005). Treatment of uremic hyperparathyroidism with percutaneous ethanol injection. *Nephron Clin Pract* 101(2):53-57.
  41. Kitaoka M, Onoda N, Kitamura H, Koiwa F, Tanaka M and Fukagawa M, (2003). Percutaneous calcitriol injection therapy (PCIT) for secondary hyperparathyroidism: multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl.3):iii38-41.
  42. Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D and Vanrenterghem Y, (2007). Tertiary 'hyperphosphatoninism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 7:1193-1200.
  43. Riella LV, Rennie HG, Grafals M and Chandraker A, (2011). Hypophosphatemia in kidney transplant recipients: report of acute phosphate nephropathy as a complication of therapy. *Am J Kidney Dis* 57(4):641-645.
  44. Vannini SD, Mazzola BL, Rodoni L, Truttmann AC, Wermuth B, Bianchetti MG and Ferrari P, Permanently reduced plasma ionized magnesium among renal transplant recipients on cyclosporine. *Transpl Int* 12(4):244-249.
  45. Nijenhuis T, Hoenderop JG and Bindels RJ, (2004). Downregulation of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 5:549-557.
  46. Tahara H and Nishizawa Y, (2007). Hypomagnesemia and hypoparathyroidism. *Clin Calcium* 17:1200-1204 (Abstract).
  47. Rude RK and Gruber HE, (2004). Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *J Nutr Biochem* 15:710-716.
  48. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA and Reid DM, (1997). Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 65(6):1831-1839.
  49. New SA, Robins SP, Campbell MK, Martin JC, Garton MJ, Bolton-Smith C, Grubb DA, Lee SJ, Reid DM, (2000). Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *Am J Clin Nutr* 71(1):142-15.
  50. Creedon A, Flynn A and Cashman K, (1999). The effect of moderately and severely restricted dietary magnesium intakes on bone composition and bone metabolism in the rat. *Br J Nutr* 82(1):63-71.
  51. Rude RK, Gruber HE, Wei LY, Frausto A and Mills BG, (2003). Magnesium deficiency: effect on bone and mineral metabolism in the mouse. *Calcif Tissue Int* 72(1):32-41.
  52. Salimi MH, Heughebaert JC, Nancollas GH, (1985). Crystal growth of calcium phosphates in the presence of magnesium ions. *Langmuir* 1:119-122.
  53. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P and Vanholder R, (2009). Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant* 9:2140-2149.
  54. Kanis JA, (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 4: 368-381.
  55. Gallego R, Oliva E, Vega N, Ojeda S, Hortal L, Hernández FF, Fernández A, Eisman A, Silva D and Palop L, (2006). Steroids and bone density in patients with functioning kidney allografts. *Transplant Proc* 38:2434-2437.
  56. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, Mitnick MA, Gundersberg C, Kilger A, Lorber M, Silver D, Basadonna G, Friedman A, Insogna K, Cruz D and Bia M, (2000). Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation* 70:1722-1728.
  57. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A and Saag KG, (2003). Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation* 75: 49-54.
  58. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ and Quarles LD, (1991). Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325:544-550.
  59. EBPG Expert Group on Renal Transplantation, (2002). European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long term management of the transplant recipient. Bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl.4):43-48.
  60. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elgueazabal K, Weisinger JR, Hruska KA and Bellorin-Font E, (2003). The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodelling. *Kidney Int* 63:1915-1923.
  61. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, Bhattacharyya S, Brewer JA, Muglia LJ, Ross FP and Tettelbaum SL, (2006). Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclasts. *J Clin Invest* 116:2152-2160.
  62. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC and Weinstein RS, (2006). Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 147:5592-5599.
  63. Delmas PD, (2001). Osteoporosis in patients with organ transplants: a neglected problem. *Lancet* 357:325-326.

64. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F and Thomas S, (1988). Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 123:2571-2577.
65. K Kodras and M Haas, (2006). Effect of kidney transplantation on bone. *Eur J Clin Invest* 36:63-75.
66. Vautour LM, Melton LJ, Clark BL, Achebach SJ, Oberg AL and Mc Carthy JT, (2004). Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 15:160-167.
67. Palmer SC, Strippoli GFM and Mc Gregor DO, (2005). Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 45:638-649.
68. Costa AG, Bilezikian JP and Lewiecki EM, (2015). The potential use of antisclerostin therapy in chronic kidney disease - mineral and bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 24(4):324-329.
69. Elder GJ, (2006). From marrow oedema to osteonecrosis: Common paths in the development of post-transplant bone pain. *Nephrology* 11:560-567.
70. Tang S, Chan TM, Lui SL, Li FK, Lo WK and Lai KN, (2000). Risk factors for avascular bone necrosis after renal transplantation. *Transplant Proc* 32:1873-1875.
71. Hirata T, Fujitaka M, Takahashi KA, Asano T, Ishida M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Hirota Y, Nakajima S, Kato S and Kubo T, (2007). Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. *J Rheumatol* 34:316-522.
72. Abbott KC, Koff J, Bohlen EM, Oglesby RJ, Agodoa LY, Lentine KL and Schnitzler MA, (2005). Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 79:330-336.
73. Cheng EY, Thongtrangan I, Laorr A, Saleh KJ, (2004). Spontaneous resolution of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 86: 2594-2599.
74. Pritchett JW, (2001). Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res* 386:173-178.
75. Cui Q, Wang GJ, Su CC and Balian G, (1997). The Otto Aufranc Award. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 344:8-19.
76. Li X, Cui Q, Kao C, Wang GJ and Balian G, (2003). Lovastatin inhibits adipogenic and stimulates osteogenic differentiation by suppressing PPARgamma2 and increasing Cbfa/Runx2 expression in bone marrow mesenchymal cell cultures. *Bone* 33:652-659.
77. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT and Lin RM, (2005). The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am* 87:2155-2159.
78. Nishii T, Sugano N, Miki H, Hashimoto J and Yoshikawa H, (2006). Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop Relat Res* 443:273-279.
79. Agarwala S, Jain D, Joshi R and Sule A, (2005). Efficacy of Aledronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology* 44:352-359.
80. Disch AC, Matziolis G and Perka C, (2005). The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *J Bone Joint Surg Br* 87:560-564.
81. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, Allmann KH, Krause TM, Rump JA and Schollmeyer PJ, (2001). Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int* 14:16-23.
82. Coates PT, Tie M, Russ GR and Mathew TH, (2002). Transient bone marrow edema in renal transplantation: a distinct post-transplantation syndrome with a characteristic MRI appearance. *Am J Transplant* 2:467-470.
83. Pilmore H, Walker R, Mc Millan B, Paranjpe D and Berkeley B, (1998). Acute bone pain following renal transplantation: Differentiation between benign bone edema and avascular necrosis. *Am J Nephrol* 18:57-60.
84. Αποστόλου Θ, Τσαγγάλης Γ, Μουρτόπουλος Κ, Δαμιανού Λ, Δρακόπουλος Σ, Χατζηκωνσταντίνου Β, (2004). Περίπτωση επώδυνου συνδρόμου των κάτω άκρων σε ασθενή με νεφρική μεταμόσχευση. *Ελληνική Νεφρολογία* 16:336-340.
85. Yamamoto T, Schneider R and Bullough PG, (2001). Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: histopathologic correlation with MRI. *Skeletal radiology* 30:247-254.
86. Grandtnerova B, Spisiakova D, Lepej J and Markova I, (1998). Reflex sympathetic dystrophy of the lower limbs after kidney transplantation. *Transpl Int* 11(Suppl.1): 331-333.
87. Gauthier VJ and Barbosa LM, (1994). Bone pain in transplant recipients responsive to Calcium Channel Blockers. *A Intern Med* 121:863-865.
88. Clive DM, (2000). Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol* 11:974-979.
89. Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN and Haberal M, (2005). Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 37:3119-3120.
90. Pilmore H, Faire B and Dittmer I, (2001). Tacrolimus for treatment of gout in renal transplantation. Two case reports and review of the literature. *Transplantation* 72:1703-1705.
91. Hou LC, Hsu AR, Veeravagu A and Boakye M, (2007). Spinal gout in a renal transplant patient: a case report and literature review. *Surgical Neurology* 67:65-73.
92. Perez-Ruiz F, Gomez-Ullate P, Amenabar JJ, Zarraga S, Calabozo M, Herrero-Beites AM and Nolla JM, (2003). Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 603-606.
93. Chanard J, Toupance O, Lavaud S, Hurault de Ligny B, Bernaud C and Moulin B, (2003). Amlodipine reduces cyclosporine-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2147-2153.

