

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΤΑΔΙΟΥ G4-G5D

Pieter Evenepoel¹, John Cunningham², Serge Ferrari³, Mathias Haarhaus^{4,5}, Muhammad Kassim Javid⁶, Marie-Helene Lafage-Proust⁷, Daniel Prieto-Alhambra⁸, Pablo Urena Torres^{9,10} and Jorge Cannata-Andia¹¹, on behalf of the European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF1

¹ Department of Nephrology, KU Leuven University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium,

² Centre for Nephrology, UCL Medical School, Royal Free Campus, London, UK,

³ Service of Bone Diseases, Geneva University Hospital, Switzerland,

⁴ Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden,

⁵ Diaverum Sweden, Stockholm, Sweden,

⁶ NDORMS, University of Oxford, Oxford, UK,

⁷ INSERM U1059, CHU, Université de Lyon, Saint-Etienne, Lyon, France,

⁸ CSM-NDORMS, University of Oxford, Oxford, UK,

⁹ Department of Dialysis, AURA Nord Saint Ouen, Saint Ouen, France,

¹⁰ Department of Renal Physiology, Necker Hospital, University of Paris Descartes, Paris, France and

¹¹ Bone and Mineral Research Unit (ISPA) (REDinREN), Hospital Universitario Central Asturias, Oviedo University, Spain

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο έλεγχος της εξαιρετικά αυξημένης συχνότητας κατάγματος σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) σταδίου **G4-G5D** παραμένει μια πιεστική πρόκληση. Ο λόγος είναι διπλός. Πρώτον, η παθοφυσιολογία της ευθραυστότητας των οστών σε ασθενείς με XNN σταδίου G4-G5D είναι σύνθετη και πολύπλευρη, καθώς περιλαμβάνει ένα μείγμα οστικών διαταραχών σχετιζόμενων με την ηλικία (πρωτοπαθής ανδρική/μετεμμηνοπαυσιακή), τη XNN και την επαγόμενη από φάρμακα. Δεύτερον, το σημερινό μας φαρμακευτικό οπλοστάσιο για την οστεοπόρωση δεν έχει αναπτυχθεί ή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με XNN G4-G5D, εν μέρει λόγω των δυσκολιών στη διάγνωση της οστεοπόρωσης σε αυτή την ομάδα ασθενών και του φόβου των επιπλοκών. Οι αμφιβολίες για τη βέλτιστη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση τροφοδοτούν την αδράνεια στην καθημερινή κλινική πρακτική. Το αντικείμενο του παρόντος κειμένου συναίνεσης είναι η αναθεώρηση και η επικαιροποίηση της αξιολόγησης και της διάγνωσης της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με XNN G4-G5D και η συζήτηση των διαθέσιμων θεραπευτικών παρεμβάσεων και του τρόπου με τον οποίο μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να αναπτυχθούν στρατηγικές διαχείρισης για την πρόληψη των καταγμάτων ευθραυστότητας. Ως εκ τούτου, στοχεύει να ενεργοποιήσει μια συνεκτική προσέγγιση για τη διαχείριση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με XNN G4-G5D και να εξαλείψει τις τρέχουσες διαφορές στη φροντίδα καθώς και το θεραπευτικό «μηδενισμό» που συχνά παρατηρείται σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: οστική πυκνότητα, χρόνια νεφρική νόσος, CKD-MBD, μεταβολισμός μετάλλων, νεφρική οστεοδυστροφία

ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΤΑΔΙΟΥ G4-G5D

Διάγνωση της οστεοπόρωσης στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

1. Η οστεοπόρωση είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής και της ποιότητας των οστών, που οδηγεί σε ευθραυστότητα και ευπάθεια στα κατάγματα.
2. Ο λειτουργικός ορισμός της οστεοπόρωσης βασίζεται στην οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density, BMD) μιας περιοχής εκτιμώμενης με την απορροφησιμετρία διπλής ενεργειακής δέσμης φωτονίων-X (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA) στη σπονδυλική στήλη ή το ισχίο, η οποία είναι $\leq -2,5$ σταθερές αποκλίσεις (Standard Deviation, SD) από την BMD σε νεαρές ενήλικες γυναίκες (T-score).

Παράγοντες κινδύνου για κατάγματα ευθραυστότητας

1. Οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση στους ασθενείς με XNN περιλαμβάνουν τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της μεγαλύτερης ηλικίας, του γυναικείου φύλου, του χαμηλού δείκτη μάζας σώματος, του ιστορικού κατάγματος ευθραυστότητας, της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και ειδικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη XNN, όπως η μεγάλη διάρκεια παραμονής στην αιμοκάθαρση.
2. Η BMD, όπως αξιολογείται από την DXA, προβλέπει τα κατάγματα σε ασθενείς με XNN G4-G5D. Ωστόσο, η DXA πιθανώς υποτιμά τον πραγματικό κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με XNN G4-G5D, καθώς δεν λαμβάνει υπόψη τη διαταραχή της ποιότητας των οστών.

Η σταθερότητα πρόβλεψης του κινδύνου κατάγματος σε όλα τα στάδια της νόσου και σε κάθε επίπεδο της παραθορμόνης (PTH) μένει να τεκμηριωθεί.

Εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος

1. Σε ασθενείς με XNN G4-G5D το ενδεχόμενο διενέργειας DXA θα πρέπει να εξετάζεται σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες >50 ετών. Έλεγχος ρουτίνας με DXA (screening) σε όλους τους ασθενείς με XNN G4-G5D δεν συστήνεται με βάση τις τρέχουσες ενδείξεις.
2. Το ισχίο και η οσφυϊκή μοίρα είναι οι κύριες περιοχές του σκελετού που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας με DXA.
3. Το αντιβράχιο μπορεί να συμπεριληφθεί στην αξιολόγηση με DXA, αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι η εκτίμηση επηρεάζεται από την εμπειρία του χειριστή και από την παρουσία αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης.
4. Η βαθμολόγηση του δοκιδώδους χαρακτήρα του οστού και οι εναλλακτικές τεχνικές απεικόνισης απαιτούν περαιτέρω κλινική αξιολόγηση, εν αναμονή ευρύτερης κλινικής εφαρμογής.
5. Ο έλεγχος για ενδεχόμενο σπονδυλικό κάταγμα (Vertebral Fracture Assessment, VFA) ή/και οι πλάγιες λήψεις της σπονδυλικής στήλης συστήνονται σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε DXA και σε εκείνους με ιστορικό απώλειας σωματικού ύψους $\geq 4\text{cm}$, κύφωση και πρόσφατη ή τρέχουσα μακροχρόνια θεραπεία με από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδή. Η απεικόνιση πρέπει να περιλαμβάνει και την κοιλιακή αορτή για τον προσδιορισμό της αγγειακής επασβέστωσης.
6. Το εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) προβλέπει την πιθανότητα κατάγματος σε όλα τα στάδια της XNN. Ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετα στοιχεία για να καθοριστεί εάν χρειάζονται περαιτέρω αριθμητικές προσαρμογές στις συμβατικές εκτιμήσεις FRAX σε ασθενείς με προχωρημένη XNN.
7. Δείκτες οστικής ανακατασκευής που δεν αποβάλλονται από τον νεφρό (Bone Turnover Markers, BTMs), ιδιαίτερα η οστική αλκαλική φωσφατάση, μπορεί να είναι χρήσιμοι για την πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος σε XNN G4-G5D, εν αναμονή περαιτέρω επιβεβαίωσης.

Όρια παρέμβασης για φαρμακευτική αγωγή

1. Ασθενείς >50 ετών με XNN και προηγούμενο ιστορικό κατάγματος ευθραυστότητας (μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα – Major Osteoporotic Fracture, MOF) μπορεί να υποβληθούν σε θεραπεία χωρίς την ανάγκη περαιτέρω εκτίμησης της οστικής πυκνότητας.
2. Εάν δεν υπάρχει μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα, συστήνεται στη DXA ως όριο T-score $\leq -2,5$ στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή στο ισχίο, αναγνωρίζοντας ότι ένα υψηλότερο όριο $-2,0$ ή $-1,5$ ενδέχεται να είναι καταλληλότερο.
3. Τα ειδικά για κάθε χώρα όρια FRAX για θεραπευτική παρέμβαση είναι κατάλληλα και στους ασθενείς με XNN.

Μη φαρμακευτική παρέμβαση

1. Θα πρέπει να διασφαλίζεται επαρκής πρόσληψη ασβεστίου (800–1200 mg/ημέρα, κατά προτίμηση μέσω της διατροφής) και τα αποθέματα βιταμίνης D να αναπληρώνονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες CKD-MBD.
2. Θα πρέπει να συστήνεται η τακτική άσκηση, εξατομικευμένη στις ανάγκες και τις ικανότητες του κάθε ασθενούς.
3. Ο κίνδυνος πτώσης πρέπει να αξιολογείται τακτικά και να γίνονται οι κατάλληλες ενέργειες.

Φαρμακευτική παρέμβαση

1. Η θεραπεία της CKD-MBD θα πρέπει να βελτιστοποιείται σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο ειδικής αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης.
2. Μεταβολικές διαταραχές που συνδέονται με την ευθραυστότητα των οστών (διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, ουραιμικές τοξίνες) θα πρέπει να ελέγχονται ανά πάσα στιγμή.
3. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη των διαθέσιμων φαρμακευτικών παρεμβάσεων θα πρέπει να αξιολογούνται εξατομικευμένα και να συζητούνται με τον ασθενή. Μπορεί να απαιτείται επίσημη συγκατάθεση ενημέρωσης όταν εξετάζεται η χρήση κάποιου σκευάσματος εκτός ενδείξεων.
4. Τα εν εξελίξει στοιχεία δείχνουν ότι οι παράγοντες, που δεν προάγουν την οστική απορρόφηση (αντιαπορροφητικοί), μπορεί να είναι αποτελεσματικοί στα προχωρημένα στάδια XNN και οι κίνδυνοι για τα αγγεία και τα οστά δεν είναι ιδιαίτερα αυξημένοι.
5. Οι κίνδυνοι για τον νεφρό από τα διφωσφονικά έχουν διερευνηθεί ελάχιστα σε ασθενείς με XNN G4-G5D, γεγονός που απαιτεί προσοχή.
6. Η δανοσουμάμπη (denosumab) δεν ενέχει κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, αλλά ο κίνδυνος σοβαρής υπασβεστιαμίας είναι αυξημένος στη XNN και πρέπει να αντιμετωπίζεται με ταυτόχρονη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου.
7. Η διακοπή της θεραπείας με δανοσουμάμπη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος.

Παρακολούθηση

1. Οι δείκτες οστικής ανακατασκευής (BTMs) που δεν αποβάλλονται από τους νεφρούς, όπως η οστική αλκαλική φωσφατάση, το ανέπαφο αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I και η ανθεκτική στο άλας του τρυγικού οξέος όξινη φωσφατάση 5b, θα πρέπει κατά προτίμηση να παρακολουθούνται στους ασθενείς με XNN.
2. Η παρακολούθηση των BTMs μπορεί να πληροφορεί για την πρώιμη απάντηση στη θεραπευτική αγωγή.
3. Η παρακολούθηση των BTMs μετά τη διακοπή της θεραπείας (αντιστάθμιση του αποτελέσματος) μπορεί να πληροφορεί για την ανάγκη επανέναρξής της.

4. Οι επαναληπτικές μετρήσεις της DXA παρέχουν πληροφορίες για τη μακροχρόνια επίδραση της θεραπείας στην οστική πυκνότητα. Το χρονικό διάστημα στο οποίο μπορεί να καταστεί εμφανές το αποτέλεσμα της θεραπείας ενδέχεται να διαφέρει ανάλογα με τη μέθοδο της θεραπείας και τον υποκείμενο τύπο της νεφρικής οστεοδυστροφίας.

Συστήματα φροντίδας

1. Οι υπηρεσίες διασύνδεσης κατάγματος (Fracture Liaison Services, FLSs) θα πρέπει να αναγνωρίζουν συστηματικά και να καθοδηγούν τους ασθενείς με ΧΝΝ και κατάγματα ευθραυστότητας, σε στενή συνεργασία με τους νεφρολόγους. Η αποτελεσματικότητα των FLSs σε σχέση με το κόστος έχει επιβεβαιωθεί στον γενικό πληθυσμό.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) ορίζεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO ως διαταραχή της δομής ή της λειτουργίας των νεφρών που είναι παρούσα για περισσότερο από 3 μήνες και έχει επιπτώσεις στην υγεία. Περίπου το 10–15% του ενήλικου πληθυσμού επηρεάζεται παγκοσμίως. Το National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) ταξινομεί τη ΧΝΝ σε πέντε στάδια χρησιμοποιώντας όρια του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR). Ο επιτολασμός της προχωρημένης ΧΝΝ, που ορίζεται ως ΧΝΝ G4-G5D (αντιστοιχεί σε eGFR <30 mL/min/1,73 m²), υπολογίζεται σε 0,5–1% [1,2]. Το 2010, 284 άτομα ανά εκατομμύριο πληθυσμού εκτιμήθηκε ότι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (ΧΝΝ G5D) σε όλο τον κόσμο. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί, παράλληλα με την παγκόσμια ταχεία αύξηση των χρόνιων καρδιαγγειακών και μεταβολικών παθήσεων [3]. Οι διαταραχές των μετάλλων και του οστικού μεταβολισμού εμφανίζονται πρώιμα στην πορεία της ΧΝΝ, για να γίνουν σχεδόν καθολικές σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο. Ο όρος ΧΝΝ-Διαταραχή του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD) χρησιμοποιείται επί του παρόντος για να περιγράψει ένα ευρύτερο κλινικό σύνδρομο, το οποίο εκδηλώνεται με διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μετάλλων ή/και με εξωσκελετικές επασβεστώσεις. Οι διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μετάλλων στο πλαίσιο της ΧΝΝ σχετίζονται με τα κατάγματα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα [4].

Η οστεοπόρωση είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και/ή αλλοίωση της ποιότητας των οστών, που οδηγεί σε ευθραυστότητα των οστών και ευπάθεια στα κατάγματα [5]. Η οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση των καταγμάτων ευθραυστότητας είναι τεράστια - μία προηγούμενη εκτίμησή της σε 27 μόνο ευρωπαϊκές χώρες ανέρχονταν σε 37 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως - και θεωρείται ότι θα συνεχίσει να ανέρχεται λόγω της αυξητικής τάσης προς πιο ηλικιωμένο πληθυσμό. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες η ικανότητα ανίχνευσης των ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο έχει γνωρίσει τεράστια ανάπτυξη μέσω της χρήσης των

εργαλείων πρόβλεψης του καταγματικού κινδύνου και της αυξανόμενης κατανόησης των μεθόδων σάρωσης, όπως η DXA. Επίσης, το “οπλοστάσιο” για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης επεκτείνεται συνεχώς. Ωστόσο, όσον αφορά στη θεραπεία, παρατηρείται σε αξιοσημείωτα μεγάλο βαθμό ένα τεράστιο χάσμα μεταξύ αυτών που διατρέχουν κίνδυνο κατάγματος ευθραυστότητας και εκείνων που λαμβάνουν αγωγή για την πρόληψή του [6].

Τόσο η ΧΝΝ όσο και η οστεοπόρωση μπορεί να εξελίσσονται υποκλινικά για μεγάλο χρονικό διάστημα, με τη νεφρική ανεπάρκεια (επικείμενη ανάγκη για αιμοκάθαρση) και το κάταγμα, αντιστοίχως, να αποτελούν συχνά την κλινική εικόνα εμφάνισης της νόσου. Η ΧΝΝ και η οστεοπόρωση είναι κοινές παθήσεις των ηλικιωμένων και συχνά συμβαδίζουν. Συυφασμένη με τη ΧΝΝ G4-G5D είναι η διαταραγμένη ποσότητα [7–13] και ποιότητα του οστού [14], που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος [15]. Για παράδειγμα, ασθενείς με ΧΝΝ G5D εμφανίζουν κίνδυνο μη σπονδυλικού κατάγματος 4–6 φορές υψηλότερο από εκείνον της ομάδας ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας και φύλου [16, 17]. Τα κατάγματα αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας, και σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς κατάγματα, οι ασθενείς με κατάγματα παρουσιάζουν πολλαπλάσια αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας [18, 19].

Ενώ η φροντίδα της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ G1-G3 δεν διαφέρει από την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού εφόσον δεν υπάρχουν βιοχημικές διαταραχές που να υποδηλώνουν παρουσία CKD-MBD, η φροντίδα της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D παραμένει μια μεγάλη πρόκληση. Η πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας της ευθραυστότητας των οστών σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και η έλλειψη δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων για την οστεοπόρωση σε αυτόν τον πληθυσμό [20], πυροδοτούν διαγνωστική και θεραπευτική αδράνεια [21, 22]. Το προαναφερθέν κενό στη θεραπεία μπορεί επομένως να υποθεθεί ότι είναι ακόμα πιο ευρύ στους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D.

Το αντικείμενο του παρόντος κειμένου συναίνεσης είναι η αναθεώρηση και η επικαιροποίηση της εκτίμησης και της διάγνωσης της οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D και η συζήτηση των διαθέσιμων θεραπευτικών παρεμβάσεων και του τρόπου με τον οποίο αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να αναπτυχθούν στρατηγικές διαχείρισης για την πρόληψη των καταγμάτων ευθραυστότητας. Ως εκ τούτου, στοχεύει να ενεργοποιήσει μια συνεκτική προσέγγιση για τη διαχείριση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D και να εξαλείψει τις τρέχουσες διαφορές στη φροντίδα καθώς και το θεραπευτικό «μηδενισμό» που συχνά παρατηρείται σε αυτή την ομάδα ασθενών. Το κείμενο αυτό βασίζεται στις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη διαχείριση της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [23, 24]. Δεδομένης της έλλειψης συστηματικών ανασκοπήσεων, μετα-αναλύσεων και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που να ασχολούνται ειδικά με το θέμα της οστεοπόρωσης στη ΧΝΝ G4-G5D, έχουν κυρίως χρησιμοποιηθεί πρωτότυπα άρθρα για τη δημιουργία μιας βάσης ενδεικτικών στοιχείων. Κατά την

προετοιμασία αυτού του κειμένου συναίνεσης, μια έρευνα για το θέμα στάλθηκε στα μέλη της Επιτροπής Επιστημονικών Συμβούλων (Committee of Scientific Advisors, CSA) και της Επιτροπής των Εθνικών Εταιρειών (Committee of National Societies, CNS) του Διεθνούς Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (International Osteoporosis Foundation, IOF) και στα μέλη της ομάδας εργασίας που ασχολείται με τη CKD-MBD της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Ένωσης-Ευρωπαϊκής Κάθαρσης και Μεταμόσχευσης (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA). Τα αποτελέσματα της έρευνας συζητήθηκαν σε μια διά ζώσης συνάντηση μιας επιτροπής εμπειρογνομόνων νεφρολόγων και ειδικών στα μεταβολικά νοσήματα των οστών. Το συγκεκριμένο κείμενο συναίνεσης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Επιστημονικών Συμβούλων (CSA), την Επιτροπή των Εθνικών Εταιρειών (CNS) του Διεθνούς Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (IOF) και από την ομάδα εργασίας της Ευρωπαϊκής Νεφρικής Οστεοδυστροφίας (European Renal Osteodystrophy, EUROD) [25].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΣΤΗ ΧΝΝ G4-G5D

Η ορθή κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ευθραυστότητας των οστών στο πλαίσιο της ΧΝΝ G4-G5D μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό της βέλτιστης διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης. Ωστόσο, μια αναλυτική συζήτηση αυτού του θέματος είναι πέραν του σκοπού του συγκεκριμένου κειμένου συναίνεσης και μπορεί να αναζητηθεί σε άλλες εξαιρετικές ανασκοπήσεις [26, 27]. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι η ευθραυστότητα των οστών στη ΧΝΝ G4-G5D είναι το σύνθετο αποτέλεσμα της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης, των επαγόμενων από φάρμακα διαταραχών καθώς και των διαταραχών των οστών που σχετίζονται με τη ΧΝΝ. Πρώτον, η πρωτοπαθής σχετιζόμενη με την ηλικία και μετεμνηνοπαυσιακή οστεοπόρωση μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ νεαρότερης ηλικίας, σε συμφωνία με την άποψη ότι στα οστά καθώς και σε άλλους ιστούς η ΧΝΝ αποτελεί μια κατάσταση επιταχυνόμενης/πρόωρης γήρανσης. Δεύτερον, οι ασθενείς με ΧΝΝ συχνά λαμβάνουν μια πληθώρα φαρμάκων, πολλά από τα οποία έχουν αποδεδειγμένη ή δυνητικά επιβλαβή επίδραση στα οστά, όπως τα κορτικοστεροειδή, τα διουρητικά της ανγκύλης, η ηπαρίνη, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων [28] και οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ [29]. Τρίτον, το ουραιμικό περιβάλλον, το οποίο χαρακτηρίζεται από (μικρο)φλεγμονή, μεταβολική οξέωση, συσσώρευση ουραιμικών τοξινών [27, 30] και διαταραχές ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης και του μεταβολισμού της βιταμίνης D, προκαλεί νεφρική οστική νόσο, που συνήθως αναφέρεται ως νεφρική οστεοδυστροφία (Renal Osteodystrophy, ROD). Η νεφρική οστεοδυστροφία περιλαμβάνει διαταραχές της οστικής ανακατασκευής (αναδιαμόρφωσης), της επιμετάλλωσης και του όγκου, οι οποίες από μόνες τους ή σε συνδυασμό μπορούν να παραβιάσουν την οστική αντοχή. Η οστική νόσος αυξημένης οστικής ανακατασκευής, η οποία είναι ουσιαστικά η

ιστολογική έκφραση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Secondary Hyperparathyroidism, SHPT), αποτελούσε για μεγάλο χρονικό διάστημα τον κυρίαρχο τύπο της νεφρικής οστεοδυστροφίας, ωστόσο τις τελευταίες δύο δεκαετίες η νόσος χαμηλής οστικής ανακατασκευής, κυρίως εκείνη του αδυναμικού τύπου, εμφανίζεται ολοένα και πιο συχνά στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση [31–33]. Η ελλιπής επιμετάλλωση έχει υποχωρήσει τα τελευταία χρόνια και είναι μάλλον ασυνήθης στους ενήλικες αιμοκαθαιρόμενους στις μέρες μας [31–33]. Το ουραιμικό περιβάλλον συμβάλλει στις αλλοιώσεις της βιοχημικής σύστασης των οστών, συμπεριλαμβανομένης της σύστασης της θεμέλιας ουσίας, της αναλογίας μετάλλων:θεμέλιας ουσίας και της κρυσταλλικότητας, που έχουν ως αποτέλεσμα τη σημαντικού βαθμού αρνητική επίδραση στην ποιότητα των οστών [30]. Επιπλέον, τα συστηματικά νοσήματα που μπορεί να επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης [34], συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος [35]) και ορισμένες πρωτοπαθείς νεφρικές νόσοι (π.χ. αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών [36]) ενδέχεται να σχετίζονται με συγκεκριμένο φαινότυπο του οστού που μπορεί να προδιαθέτει σε κατάγματα.

Διάφορα παρακρινικά και ενδοκρινικά σήματα συμμετέχουν στην οστική αναδιαμόρφωση, με το μονοπάτι Wnt/b-κατενίνης και την παραθορμόνη να έχουν έναν κεντρικό ρόλο [37, 38]. Οι άμεσες επιδράσεις της PTH στους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα και οι έμμεσες στους οστεοκλάστες προάγουν τον σχηματισμό του οστού και την οστική απορρόφηση. Η τελική επίδραση στην οστική μάζα, είτε αναβολική είτε καταβολική, εξαρτάται από τη διάρκεια, την ένταση και την περιοδικότητα της έκθεσης στην PTH. Στη συνεχή έκθεση σε υψηλά κυκλοφορούντα επίπεδα PTH κυριαρχεί η οστική απορρόφηση, ενώ η διαλείπουσα χορήγηση PTH οδηγεί σε καθαρή αύξηση της οστικής μάζας. Η συνεχής σε σύγκριση με τη διαλείπουσα έκθεση στην PTH ρυθμίζει διαφορετικές ομάδες γονιδίων στα οστικά κύτταρα, ή εναλλακτικά, επηρεάζει τα ίδια γονίδια είτε παρατεταμένα είτε παροδικά, ευνοώντας (α) την οστική απορρόφηση και (β) τον σχηματισμό των οστών. Η σηματοδότηση του τύπου 1 της PTH στους οστεοβλάστες και στα οστεοκύτταρα μπορεί να αυξήσει τον λόγο του ενεργοποιητή υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα Β συνδέτη προς την οστεοπροτεγερίνη (Receptor Activator of Nuclear Factor B Ligand, RANKL:osteoprotegerin,OPG). Το μονοπάτι OPG-RANKL-RANK φαίνεται να είναι ο κύριος μεσολαβητής των καταβολικών δράσεων της PTH. Επιπλέον, η συνεχής έκθεση στην PTH προκαλεί μια παρατεταμένη αύξηση της ρύθμισης (up-regulation) της χημειοελκυστικής πρωτεΐνης-1 των μονοκυττάρων, ενός άλλου μεσολαβητή της οστικής απορρόφησης. Η αναβολική δράση της PTH στα οστά, αντιθέτως, φαίνεται να προκαλείται σε μεγάλο βαθμό μέσω της κανονικής σηματοδότησης Wnt/b-κατενίνης. Η PTH μπορεί να αυξάνει τη σηματοδότηση Wnt/b-κατενίνης τόσο άμεσα όσο και έμμεσα, π.χ. μέσω της καταστολής της έκφρασης στα οστεοκύτταρα του εκκρινόμενου ανταγωνιστή του Wnt, της σκληροστίνης [39]. Αντιθέτως, η αυξημένη έκφραση των αναστολέων του Wnt μπορεί να αντιτίθεται στις δράσεις της

PTH στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ [38, 40]. Αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ότι η μειωμένη ανταπόκριση στην PTH αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο των διαταραχών των οστών και των μετάλλων στη ΧΝΝ, που εκδηλώνεται με αυξημένα επίπεδα PTH στην κυκλοφορία του αίματος [41].

Τα σήματα προς το οστό, είτε μηχανικά είτε χημικά (συμπεριλαμβανομένων των θεραπευτικών), μπορεί να επηρεάσουν με διαφορετικό τρόπο τα φλοιώδη και τα δοκιδώδη διαμερίσματα του οστού [42]. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η αυξημένη σηματοδότηση της PTH προκαλεί κυρίως οστική απώλεια στον φλοιό, μέσω της αύξησης των πόρων του φλοιού και της λέπτυνσής του λόγω της ενδοφλοιώδους δοκίδωσης [43, 44]. Το γεγονός αυτό ίσως μπορεί επίσης, να εξηγήσει γιατί τα περιφερικά κατάγματα είναι ιδιαίτερα συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ ΣΕ ΧΝΝ G4-G5D

Η οστεοπόρωση, όπως περιγράφεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) από το 1994 και στη συνέχεια από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health, NIH), είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών, που οδηγεί σε ευθραυστότητα και ευπάθεια στα κατάγματα [5]. Ο λειτουργικός ορισμός της βασίζεται στην πυκνότητα σε μέταλλα μιας περιοχής του οστού (BMD) που αξιολογείται από την DXA στη σπονδυλική στήλη ή στο ισχίο και είναι $\leq -2,5$ SD από την BMD σε νεαρές ενήλικες γυναίκες. Η ΧΝΝ G4-G5D συχνά θεωρείται ως μια από τις εξαιρέσεις αυτού του ορισμού. Υποστηρίζουμε έναν περιεκτικό ορισμό της οστεοπόρωσης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ΧΝΝ G4-G5D, παρά τη συμβολή της νεφρικής οστεοδυστροφίας στη μείωση της οστικής αντοχής στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Δεδομένου ότι η ΧΝΝ είναι μια κατάσταση επιταχυνόμενης γήρανσης, η πρωτοπαθής οστεοπόρωση πιθανόν να έχει έναν περισσότερο εξέχοντα ρόλο στην ευθραυστότητα των οστών στους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D απ' ό,τι είχε αναγνωριστεί στο παρελθόν και μπορεί τελικά να υπερισχύει της επίδρασης της ίδιας της νεφρικής οστεοδυστροφίας.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ G4-G5D

Κλινικοί παράγοντες κινδύνου

Οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν περισσότερο στον κίνδυνο κατάγματος από αυτόν που εκτιμάται από την BMD. Οι παραδοσιακοί κλινικοί παράγοντες κινδύνου για κάταγμα περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, τον χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (Bone Mass Index, BMI), το οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου, το κάπνισμα στην παρούσα φάση, τη λήψη αλκοόλ ≥ 3 μονάδες ημερησίως και τις αιτίες της δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης τύπου II), και πιθανώς το πιο σημαντικό, ένα προηγούμενο κάταγμα ευθραυστότητας. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου ισχύουν επίσης, για ασθενείς με ΧΝΝ G4- G5D [45]. Επιπλέον,

η μεγάλη διάρκεια παραμονής στην αιμοκάθαρση θεωρείται παράγοντας κινδύνου για κάταγμα σε ασθενείς με ΧΝΝ G5D [16] (Πίνακας 1)

BMD

Η εκτίμηση της BMD παρέχει έναν σημαντικό καθοριστικό παράγοντα κινδύνου για κάταγμα στον πληθυσμό χωρίς ΧΝΝ. Σε γενικές γραμμές, όλες οι τεχνικές μέτρησης της οστικής πυκνότητας έχουν υψηλή ειδικότητα αλλά χαμηλή ευαισθησία. Η DXA είναι ευρέως διαθέσιμη και αποτελεί το κλινικό πρότυπο για τη μέτρηση της BMD και την εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου. Η DXA δεν διαθέτει επαρκή ευκρίνεια για τη διάκριση του φλοιώδους από το δοκιδώδες οστό ή των ελλειμμάτων στον οστικό όγκο από την επιμετάλλωση. Αρκετά αίτια μεροληψίας μπορεί να δυσχεράνουν την ερμηνεία των δεδομένων της DXA στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Αυτά περιλαμβάνουν τα συμπιεστικά κατάγματα, τις επασβεστώσεις της κοιλιακής αορτής, τις ορθοπεδικές παραμορφώσεις (σκολίωση, υπερτροφική εκφυλιστική νόσος, εστιακή σκληρυντική οστική νόσος) και την παρουσία ασβεστίου, βαρίου ή λανθανίου στον γαστρεντερικό σωλήνα. Πολλές διατμηματικές (cross-sectional) και προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος κατάγματος αυξάνεται κατά έναν συντελεστή 1,5–3,0 για κάθε μείωση κατά 1 SD της BMD. Η σχέση μεταξύ BMD και καταγματικού κινδύνου είναι συνεχής. Ως εκ τούτου, με δεδομένο ότι η οστεοπενία είναι πολύ πιο συχνή από την οστεοπόρωση, τα περισσότερα κατάγματα ευθραυστότητας συμβαίνουν σε άτομα με οστεοπενία. Επιπλέον, η αύξηση της BMD με τη θεραπεία είναι υπεύθυνη για πάνω από 80% μείωση του κινδύνου κατάγματος [46, 47], επιβεβαιώνοντας τον σημαντικό ρόλο της μειωμένης BMD ως παράγοντα κινδύνου για κατάγματα και ως θεραπευτικό στόχο στον πληθυσμό χωρίς ΧΝΝ.

Ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων δείχνει ότι η DXA μπορεί να προβλέψει τα κατάγματα στη ΧΝΝ καθώς και σε πληθυσμό χωρίς ΧΝΝ [10, 48–51], αν και παραμένουν κάποιες αμφιβολίες ως προς τη σταθερότητα της πρόβλεψης κινδύνου κατάγματος από την DXA σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ και στους διάφορους βαθμούς ελέγχου της PTH [10, 48]. Λαμβάνοντας υπόψιν αυτά τα δεδομένα, οι οδηγίες KDIGO υποστηρίζουν πλέον τη μέτρηση της BMD σε ασθενείς με ΧΝΝ G3a-G5D με ενδείξεις CKD-MBD ή/και με παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό είναι ότι η μέτρηση BMD πρέπει να πραγματοποιείται μόνο «εάν τα αποτελέσματα θα επηρεάσουν τις αποφάσεις ως προς τη θεραπεία» (οδηγία 3.2.1. ενημέρωση 2017) [52]. Επίσης, δεδομένου ότι η DXA δεν παρέχει πληροφορίες για την ποιότητα των οστών, η οποία είναι συχνά διαταραγμένη στην προχωρημένη ΧΝΝ, είναι πιθανό να υποτιμά τον πραγματικό κίνδυνο κατάγματος σε αυτούς τους ασθενείς. Η εφαρμογή της μέτρησης BMD στην κλινική πρακτική της ΧΝΝ εγείρει τις ακόλουθες πρακτικές ερωτήσεις: ποιος θα υποβληθεί σε μέτρηση, ποια περιοχή του σκελετού θα επιλεγεί και ποιο θα είναι το χρονικό διάστημα για την επανάληψη της μέτρησης;

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DXA

Ο ρόλος της μέτρησης της BMD με DXA εξαρτάται από την ευκολία πρόσβασης στη μέθοδο και τον ολικό κίνδυνο για κατάγματα, χωρίς διαφοροποίηση για την παρουσία ή όχι (προχωρημένης) ΧΝΝ. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει κοινή πολιτική για τον έλεγχο του πληθυσμού (εξετάσεις ρουτίνας) στην Ευρώπη, ώστε να ταυτοποιούνται οι ασθενείς με οστεοπόρωση ή με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Η ταυτοποίηση των ασθενών γίνεται ευκαιριακά με στρατηγική ανά κλινική περίπτωση, βασιζόμενη στη διάγνωση παθολογικών καταγμάτων ή στη παρουσία υψηλού κινδύνου για κατάγματα [23]. Με την ολοένα αυξανόμενη ανάπτυξη αποτελεσματικών (προγνωστικών και θεραπευτικών) παραγόντων, τη μείωση του κόστους και την πιο εύκολη πρόσβαση σε DXA, αυτή η πολιτική παρακολούθησης θα μπορούσε να αλλάξει, ιδιαίτερα για πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως οι ασθενείς με ΧΝΝ. Ανασκοπώντας τις οδηγίες για τον γενικό πληθυσμό, αρκετές ομάδες μελέτης της οστικής νόσου συστήνουν παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας σε γυναίκες >65 και άντρες >70 ετών. Σε νεότερους ασθενείς, η BMD συστήνεται είτε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είτε σε ηλικίες >50 ετών όταν θεωρείται ότι υπάρχει υψηλός κίνδυνος [53,54] (International Society of Clinical Densitometry, '2015 ISCD official positions—adult' 2015, <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>). Θεωρώντας ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι υψηλού κινδύνου, η μέτρηση με DXA αυτών που ανήκουν στα στάδια G4-G5D, θα ήταν χρήσιμη, όπως ισχύει και για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας >50 ετών. Αυτή η σύσταση βασίζεται στη κλινική εμπειρία και χρειάζεται μεγάλες μελέτες παρακολούθησης, ώστε να την επιβεβαιώσουν. Αναγνωρίζουμε επίσης, τη δυσκολία στη διαφοροδιάγνωση της αμηνόρροιας στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από την εμμηνόπαυση, όταν συνυπάρχει προχωρημένη ΧΝΝ.

Ποιο σημείο του σκελετού να επιλέξουμε;

Όπως στον γενικό πληθυσμό έτσι και στους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D, το ισχίο και οι σπόνδυλοι της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) είναι τα πρώτα σημεία του σκελετού που μπορούμε να εκτιμήσουμε την οστική πυκνότητα με DXA. Γνωρίζοντας ότι ο δευτεροπαθής υπεραπαραθυροειδισμός πρώτα προσβάλλει το φλοιώδες οστό, μετρήσεις με DXA σε σημεία του σκελετού πλούσια σε φλοιώδες οστό (π.χ. μέσο τμήμα κερκίδας, 90% φλοιώδες οστό, αυχένιας κεφαλής μηριαίου, 75% φλοιώδες οστό) θα μπορούσαν υποθετικά να μας επιτρέψουν καλύτερη αναγνώριση των καταγμάτων, αν και μέχρι τώρα δεν υπάρχουν μελέτες που να πιστοποιούν αυτή την υπόθεση. [10, 55, 56]. Στην παρούσα χρονική περίοδο, ο επιπολασμός της οστικής νόσου από δευτεροπαθή υπεραπαραθυροειδισμό σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D, είναι χαμηλός [31,32] Στις μελέτες που πραγματοποιούνται στον πήχυ (αντιβράχιο) παρατηρείται μεγάλη διαφοροποίηση στις μετρήσεις, οι οποίες είναι

εξαρτώμενες από τον χειριστή αλλά και από τη μεροληψία όταν συνυπάρχει λειτουργούσα αρτηριοφλεβική αναστόμωση. Αυτοί θα μπορούσαν να είναι κάποιιοι από τους λόγους που έχουν συμβάλει στη περιορισμένη ισχύ των μελετών αυτών.

Ποιο είναι το χρονικό διάστημα που πρέπει να υιοθετήσουμε για επαναληπτική DXA;

Το ιδανικό μεσοδιάστημα για επαναληπτική DXA δεν μπορεί να προσδιοριστεί με βεβαιότητα. Επειδή όμως οι αλλαγές στην οστική πυκνότητα σε μικρά χρονικά διαστήματα είναι συνήθως μικρότερες από τα σφάλματα μέτρησης των περισσότερων DXA σαρωτών, τουλάχιστον όσον αφορά τον γενικό πληθυσμό, ο συχνός έλεγχος (π.χ. <2 έτη) δεν είναι απαραίτητος στους περισσότερους ασθενείς, εκτός αν ο αναμενόμενος ρυθμός απώλειας οστού ξεπερνάει τη λιγότερο σημαντική μεταβολή για το μηχάνημα της DXA (π.χ. >2-3%). Ακόμη και σε ασθενείς υψηλού ρίσκου που ακολουθούν αγωγή για οστεοπόρωση, οι αλλαγές της μέτρησης της οστικής πυκνότητας με DXA σε ατομικό επίπεδο είναι μικρότερες σε σχέση με το σφάλμα μέτρησης, και μπορεί να χρειαστεί χρόνος μεγαλύτερος των 3 ετών, ώστε οι αλλαγές αυτές να είναι σημαντικές [59]. Γι' αυτό, η μέτρηση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μόνο αν τα αποτελέσματα της θα μπορούσαν να αλλάξουν τη διαχείριση του ασθενούς ή όταν αναμένονται μεγάλες αλλαγές στην οστική πυκνότητα. Υπάρχει έλλειψη πληροφορίας σε σχέση με μακροχρόνιες αλλαγές στην οστική μάζα σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D. Συγκριτικά με τον πληθυσμό χωρίς ΧΝΝ, ο ρυθμός μείωσης της οστικής πυκνότητας επιταχύνεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με ΧΝΝ [13,60]. Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη, διάρκειας 2 ετών σε 89 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ανέφερε μείωση της BMD στο ισχίο κατά 1,2% και 3,1% μετά από ένα και δυο χρόνια αντίστοιχα, ενώ η BMD στη σπονδυλική στήλη δεν μεταβλήθηκε κατά τη διάρκεια του χρόνου της μελέτης [61].

Εκτίμηση των σπονδυλικών καταγμάτων

Τα κατάγματα των σπονδύλων είναι συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ, όπως και στο γενικό πληθυσμό [17, 62]. Τα περισσότερα από αυτά τα κατάγματα διαφεύγουν της ιατρικής προσοχής και παραμένουν αδιάγνωστα. Πολλές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δίνουν έμφαση στη σημασία της αναγνώρισης των σπονδυλικών καταγμάτων προωθώντας πιο συχνούς απεικονιστικούς ελέγχους για την εκτίμηση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος, αλλά και για την ανάγκη έναρξης σχετικής φαρμακευτικής αγωγής [63]. Είναι λογικό να υιοθετήσουμε τις κατευθυντήριες οδηγίες της διεθνούς κοινότητας κλινικής πυκνομετρίας (ISCD) όσον αφορά τα σπονδυλικά κατάγματα σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D. Η ISCD προτείνει την πλάγια απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης με κλασική ακτινογραφία ή εκτίμηση με μέτρηση οστικής πυκνότητας των σπονδύλων όταν το T-score είναι <-1,0 και αν ένας ή περισσότεροι από τους παρακάτω παράγοντες είναι παρόντες: γυναίκες ≥70 έτη ή άντρες ≥80 έτη, ιστορικό μείωσης

σωματικού ύψους >4cm, αυτοαναφερόμενο αλλά μη καταγεγραμμένο προηγούμενης σπονδυλικό κάταγμα ή θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή με δόση $\geq 5\text{mg}$ πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμο καθημερινά για χρονικό διάστημα ≥ 3 μηνών.

Η πλάγια ακτινογραφία σπονδυλικής στήλης ή η μέτρηση οστικής πυκνότητας της ΟΜΣΣ μας βοηθάει να εκτιμήσουμε την επασβέτωση της κοιλιακής αορτής [64] και έτσι μπορεί να είναι χρήσιμο για την ταυτόχρονη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [65].

Διαβάθμιση του Δοκιδώδους Οστού (Trabecular Bone Score/ TBS) και εναλλακτικές τεχνικές απεικόνιση

Το σκορ του δοκιδώδους οστού (TBS) είναι ένα πρόσφατα αναπτυγμένο εργαλείο που εκτελεί νέες μετρήσεις γκρι ζώνης στις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ, δίνοντας πληροφορίες σχετικές με την μικροαρχιτεκτονική του δοκιδώδους οστού. Στον γενικό πληθυσμό το TBS έχει φανεί ότι αποτελεί παράγοντα πρόβλεψης των καταγμάτων ανεξάρτητο από τη BMD και από κλινικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. FRAX score) [66]. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το TBS θα μπορούσε να αποτελεί ένα βοηθητικό εργαλείο σε συνδυασμό με τη BMD για τη διάκριση μη σπονδυλικών καταγμάτων στον αιμοκαθαίρομενο πληθυσμό [67] και να προβλέψει κατάγματα σε ασθενείς με ήπια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας αλλά και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς [68]. Ωστόσο το TBS, όπως και η BMD, χρειάζονται περισσότερη αξιολόγηση πριν την ένταξη τους στην κλινική πράξη. Εναλλακτικές απεικονιστικές τεχνικές, ικανές να διακρίνουν μεταξύ φλοιώδους και δοκιδώδους οστού, όπως η υψηλής ανάλυσης ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (HR-pQCT) και η μαγνητική τομογραφία, έχουν θεωρηθεί ως μεγαλύτερης ακρίβειας για τη διάκριση καταγμάτων στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με τη BMD, αλλά μέχρι τώρα έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα [43, 69-72]. Η QCT θα μπορούσε να είναι πιο ευαίσθητη από τη DXA για την παρακολούθηση της απώλειας οστού στο ισχίο σε ασθενείς με ΧΝΝ [61].

Κίνδυνος πτώσεων

Το ιστορικό πτώσεων είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στο γενικό πληθυσμό [73]. Στους ασθενείς με ΧΝΝ επίσης, το ιστορικό πτώσεων συνδέεται με κατάγματα [74]. Ο κίνδυνος πτώσεων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν όταν χρειάζεται να εκτιμήσουμε αν θα πρέπει να ξεκινήσουμε αγωγή για οστεοπόρωση, ενώ οι γιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την ανάγκη προσδιορισμού του κινδύνου πτώσεων (βλέπε παρακάτω). Βάσει της δευτερογενούς ανάλυσης των δεδομένων που συλλέχτηκαν το 2014 στο Σύστημα Επιτήρησης Παραγόντων Κινδύνου Συμπεριφοράς (Behavioral Risk Factor Surveillance System), οι ενήλικες ≥ 65 ετών με ΧΝΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και τραυματισμού σε σχέση με αυτούς της ίδιας ηλικίας χωρίς ΧΝΝ [75]. Οι αιμοκαθαίρομενοι ασθενείς επίσης, έχουν υψηλότερο κίνδυνο πτώσεων συγκριτικά με τον αντίστοιχο πληθυσμό που δεν έχει ΧΝΝ [76-78]. Το κλειδί για να μειωθεί ο κίνδυνος πτώσεων είναι η αξιολόγηση των δευτεροπαθών αιτιών. Σε

αυτούς συμπεριλαμβάνονται η (ορθοστατική) υπόταση, η βραδυκαρδία, τα ψυχοτρόπα φάρμακα, η σαρκοπενία, η νευροπάθεια και η μειωμένη οπτική οξύτητα. Υπάρχουν πολλά ερωτηματολόγια που μας βοηθούν να αξιολογήσουμε τον κίνδυνο πτώσης. Η πτωχή απόδοση στους ελέγχους νευρομυϊκής λειτουργικότητας (π.χ. χρονομέτρηση της έγερσης και έναρξης βηματισμού ή το τεστ των 6 λεπτών βάρδισης) θα μπορούσαν επίσης, να ταυτοποιήσουν τους ασθενείς με ΧΝΝ με υψηλότερο κίνδυνο πτώσεως [74]. Αυτό το τεστ περισσότερο προσδιορίζει τον μεγαλύτερο κίνδυνο πτώσεως εξαιτίας μειωμένης μυϊκής δύναμης.

Εργαλεία εκτίμησης του κινδύνου καταγμάτων

Οι περιορισμοί της μέτρησης BMD με DXA για εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος, εξώθησε στην ανάπτυξη αλγορίθμων πρόβλεψης που να ενσωματώνουν αρκετούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα. Αυτοί περιλαμβάνουν το Garvan fracture risk calculator, το QFracture και το FRAX. Από αυτά το FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx>) είναι το πιο διαδεδομένο [23]. Αποτελεί έναν αλγόριθμο που βασίζεται σε ένα υπολογιστικό σύστημα που εκτιμά τη 10ετή πιθανότητα για μείζον κάταγμα (ισχίου, ΣΣ, βραχιόνιου οστού ή κάταγμα καρπού) και τη 10ετή πιθανότητα για κάταγμα ισχίου. Ένα μοναδικό χαρακτηριστικό του FRAX είναι ότι λαμβάνει υπόψιν του την πιθανότητα θανάτου παράλληλα με τον προσδιορισμό του κινδύνου κατάγματος. Τα διάφορα εργαλεία FRAX έχουν διαφοροποιηθεί στις διάφορες χώρες, συνυπολογίζοντας και τοπικούς γενετικούς παράγοντες προδιάθεσης για κάταγμα. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για κάταγμα που χρησιμοποιούνται στο FRAX όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, το οικογενειακό ιστορικό, η χρήση αλκοόλ, το κάπνισμα, τα γλυκοκορτικοειδή και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Υπάρχει επίσης, και η επιλογή θετικής ή αρνητικής απάντησης για δευτεροπαθή οστεοπόρωση, λόγω σακχαρώδη διαβήτη, ατελούς οστεογένεσης, μακράς διάρκειας υπερθυρεοειδισμό, υπογοναδισμού, πρόωρης εμμηνόπαυσης, χρόνιας υποθρεψίας ή δυσασπορρόφησης και χρόνιας ηπατικής νόσου. Το FRAX είναι ένα εύκολο και καλά αξιολογημένο εργαλείο, αλλά έχει κάποιους περιορισμούς. Για παράδειγμα δεν λαμβάνει υπόψιν απαντήσεις δόσο- ή χρόνο-εξαρτώμενες αρκετών σημαντικών παραγόντων κινδύνου για πτώση. Επιπλέον, αξιοσημείωτα απύσχα από τη λίστα αιτιών δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης είναι η παρουσία ΧΝΝ. Παρότι υπάρχουν αυτοί οι περιορισμοί, ολόένα αυξανόμενα στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι το FRAX διακρίνει ικανοποιητικά τον κίνδυνο για κατάγματα και προβλέπει την πιθανότητα για αυτόν, τόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ όσο και στον γενικό πληθυσμό [50, 76, 79, 80]. Διαισθητικά, κάποιος θα περίμενε ότι το FRAX υποεκτιμά τον κίνδυνο καταγμάτων στη ΧΝΝ, όπως συμβαίνει στο σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, τόσο η υποεκτίμηση όσο και η υπερεκτίμηση του απόλυτου κινδύνου για κάταγμα με τη χρήση του FRAX αναφέρονται στη βιβλιογραφία [50, 80]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το εργαλείο κινδύνου FRAX λαμβάνει υπόψιν του και τη θνητότητα ως ανταγωνιστικό παράγοντα στη διαδικασία εκτίμησης του κινδύνου κατάγματος. Οι ασθενείς με ΧΝΝ δεν έχουν μόνο αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, αλλά

και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Η επίδραση της ΧΝΝ στο FRAX score έχει φανεί να είναι ουδέτερη. Χρειάζονται επιπρόσθετες επιδημιολογικές μελέτες για το αν υπάρχει ανάγκη επιπλέον αριθμητικών προσαρμογών στη συμβατική εκτίμηση του FRAX στη ΧΝΝ G4-G5D. Τουλάχιστον στο γενικό πληθυσμό, το FRAX με τη BMD μπορεί να προσδιορίσει τον κίνδυνο καταγμάτων καλύτερα, σε σχέση με το FRAX μόνο του [81].

Βιοχημικοί δείκτες οστικής ανακατασκευής

Στο γενικό πληθυσμό, το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης (BALP), το αμινοτελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου I (PINP) και το καρβοξυτελικό τελοπεπτιδίο του κολλαγόνου τύπου I (CTX) συνδέονται με μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων, έστω και λίγο στην καλύτερη περίπτωση [82-84]. Βέβαια η ικανότητα των CTX και PINP στην πρόβλεψη της επίπτωσης των καταγμάτων ισχίου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει αμφισβητηθεί τελευταία [85]. Η σύνδεση των βιοχημικών δεικτών οστικής ανακατασκευής (BTMs) με τον κίνδυνο καταγμάτων στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι περισσότερο ασαφής. Για να αποφύγουμε τη μεροληψία που συνδέεται με τη νεφρική κατακράτηση, οι BTMs που δεν καθαίρονται από τους νεφρούς, όπως το BALP, το τριμερές PNP και το TRAP-5b, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη ΧΝΝ. Η ολική αλκαλική φωσφατάση, που παρακολουθείται συχνά στους ασθενείς με ΧΝΝ, αντιπροσωπεύει με έγκυρο τρόπο το BALP, εφόσον δεν συνυπάρχει ηπατική δυσλειτουργία. Οι επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν μία απλή γραμμική συσχέτιση μεταξύ της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης και του κινδύνου για κατάγματα στους ασθενείς με ΧΝΝ [86]. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, το BALP προέβλεψε καλύτερα τον κίνδυνο καταγμάτων σε σχέση με τη DXA και την PTH [48]. Μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, η συσχέτιση των BALP, PINP και TRAP-5b με τα κατάγματα είναι λιγότερο σαφής [10]. Οι μελέτες που διερευνούν τη συσχέτιση της PTH και του κινδύνου καταγμάτων εμφανίζουν μία J- ή U- σχήματος συσχέτιση, προσδίδοντας με τον τρόπο αυτό υψηλό κίνδυνο κατάγματος τόσο στις χαμηλές, όσο και στις υψηλές τιμές παραθορμόνης [16,87,88]. Αυτή η παρατήρηση έρχεται σε συμφωνία με τα κλινικά και τα πειραματικά δεδομένα, όπου οι χαμηλές και οι υψηλές τιμές παραθορμόνης που αντιστοιχούν σε χαμηλό και υψηλό ρυθμό ανακατασκευής αντίστοιχα, θα μπορούσαν να διαταράζουν την ποιότητα του οστού [14].

ΠΟΤΕ ΠΑΡΕΜΒΑΙΝΟΥΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ

Η BMD όπως εκτιμάται από την DXA

Εφόσον η BMD αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, η χρήση μίας οριακής τιμής της είναι απαραίτητη σαν όριο παρέμβασης. Η πιθανότητα κατάγματος μπορεί πράγματι να διαφέρει ανάλογα τη χώρα καταγωγής και την ηλικιακή κατηγορία [23]. Ένα T-score ≤ -2.5 στο ισχίο ή στην ΟΜΣΣ έχει χρησιμοποιηθεί σαν κριτήριο ένταξης από τις

περισσότερες μελέτες καταγραφής και αξιολόγησης αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και έχει ευρέως υιοθετηθεί σαν όριο παρέμβασης στη σχετική με οστεοπόρωση βιβλιογραφία. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η επιλογή αυτού του ορίου παρέμβασης είναι αυθαίρετη. Τα όρια παρέμβασης έχουν ένα εύρος από T-score -3,0 έως -1,5 ανάλογα τη κλινική περίπτωση, τη χώρα και παράγοντες σχετικούς με τα οικονομικά της υγείας. Σε διαβητικούς ασθενείς αυτό το όριο έχει οριστεί στο -2,0, θεωρώντας ότι ο κίνδυνος για κάταγμα στους διαβητικούς με -2,0 είναι ίδιος με αυτόν σε μη διαβητικούς με -2,5 [89]. Δυστυχώς δεδομένα για ασθενείς με ΧΝΝ δεν υπάρχουν. Γι' αυτό και σε αυτόν τον πληθυσμό συστήνεται ως όριο παρέμβασης το T-score $\leq -2,5$ στην ΟΜΣΣ ή στο ισχίο, αναγνωρίζοντας ότι ίσως ένα υψηλότερο κατώφλι μεταξύ -2,0 ή -1,5 θα ήταν πιο κατάλληλο.

Ο κίνδυνος καταγμάτων όπως εκτιμάται από το FRAX

Περιμένοντας τα αποτελέσματα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών που να καθορίζουν αν είναι απαραίτητη κάποια αριθμητική προσαρμογή στη συμβατική εκτίμηση του FRAX για τους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D, θα μπορούσε η χρήση του συμβατικού ορίου παρέμβασης, προσαρμοσμένο ανά χώρα, όπως ορίζεται για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, να χρησιμοποιηθεί ενδεικτικά και για τους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D [23]. Το όριο παρέμβασης συνήθως ορίζεται από τη συγκεκριμένη ηλικία που είναι πιο πιθανό να συμβεί κάποιο κάταγμα και ισοδυναμεί με την αντίστοιχη πιθανή ηλικία αυτών που έχουν στο ιστορικό τους προηγούμενο κάταγμα ευθραυστότητας. Επομένως, αυξάνει με την ηλικία. Το όριο παρέμβασης σε αυτή την περίπτωση ορίζεται ως το «όριο κατάγματος». Τα όρια διαφέρουν και αυτό εξαρτάται σημαντικά από τοπικούς παράγοντες, όπως ζητήματα αποζημίωσης, οικονομικά της υγείας και τη πρόθεση να πληρώσει κάποιος για την υγειονομική περίθαλψη της οστεοπόρωσης και την πρόσβαση σε DXA.

Ιστορικό καταγμάτων ευθραυστότητας

Όπως τονίσθηκε παραπάνω, τα κατάγματα ευθραυστότητας των μακρών οστών (άκρων), σπονδυλικής στήλης και πυέλου συνδέονται με έναν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων [19,90], κυρίως τους 12 επόμενους μήνες μετά το συμβάν [91]. Άτομα ηλικίας >50 ετών με ιστορικό καταγμάτων ευθραυστότητας θα μπορούσαν να θεωρηθούν ότι χρήζουν παρέμβασης χωρίς την ανάγκη διενέργειας BMD (άλλης/ επαναληπτικής, εκτός της μέτρησης παρακολούθησης).

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Η διαχείριση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ G1-G3 είναι η ίδια με αυτή του γενικού πληθυσμού, όσο δεν υπάρχουν διαταραχές του βιοχημικού ελέγχου που επιβεβαιώνουν τη παρουσία μεταβολικής νόσου των οστών από ΧΝΝ (CKD-MBD). Οι κλινικοί γιατροί που αντιμετωπίζουν

αυτά τα περιστατικά ακολουθούν τις προτεινόμενες συστάσεις και οδηγίες από διάφορες ενδοκρινολογικές ή άλλες σχετικές με την υγεία των οστών κοινότητες [23]. Η διαχείριση των ασθενών με οστεοπόρωση και ΧΝΝ G4-G5D αποτελεί μεγαλύτερη πρόκληση. Υπάρχουν ανησυχίες σχετικές με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των διαθέσιμων μη φαρμακολογικών και φαρμακολογικών προσεγγίσεων, προκαλώντας έτσι δισταγμό και αδράνεια στους γιατρούς που έχουν να αντιμετωπίσουν την οστεοπόρωση στους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D. Μια σύγχρονη συστηματική ανασκόπηση, με επικαιροποιημένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των κοινών φαρμακευτικών σκευασμάτων κατά της οστεοπόρωσης (συμπεριλαμβανομένων των διφωσφονικών, της τεριπαράτιδης, της ραλοξιφένης και της δενοσουμάμπης) σε ασθενείς με ΧΝΝ κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι η BMD, ο κίνδυνος κατάγματος και η ασφάλεια στον πληθυσμό αυτό δεν έχουν σαφώς προσδιοριστεί [20]. Συμπερασματικά, η απουσία ενδείξεων δεν ισοδυναμεί με την απουσία του γεγονότος. Πολλές μεγάλες μελέτες καταγραφής για νέα φάρμακα κατά της οστεοπόρωσης δεν περιλάμβαναν ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας (ΧΝΝ G4-G5D), κυρίως για δύο λόγους: την ασφάλεια της νεφρικής λειτουργίας και την παρουσία απρόβλεπτης μεροληψίας. Αυτή η μελέτη στοχεύει στο να παρέχει μερικές οδηγίες για τη διαχείριση της οστεοπόρωσης στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, εν αναμονή περισσότερων ποιοτικών δεδομένων [92]. Αναλογιζόμενοι την πολύπλοκη παθοφυσιολογία, η θεραπεία της οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D θα πρέπει να είναι πολύπλευρη και να περιλαμβάνει τον έλεγχο της CKD-MBD, τον έλεγχο της ουραιμίας καθώς και την ειδική αντιμετώπιση της ίδιας της οστεοπόρωσης.

Έλεγχος της CKD-MBD

Το πρώτο βήμα για τον έλεγχο του κινδύνου καταγμάτων στους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D είναι η βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης της CKD-MBD. Μία λεπτομερής συζήτηση για την καλύτερη αντιμετώπιση της CKD-MBD είναι πέραν του σκοπού και του ενδιαφέροντος αυτής της μελέτης και μπορεί να αναζητηθεί σε πρόσφατες οδηγίες και μελέτες ανασκόπησης [52]. Εδώ εν συντομία αναλύουμε το ρόλο της βιοψίας οστού και των βιοχημικών δεικτών στην αντιμετώπιση ενός ασθενούς με οστεοπόρωση και προχωρημένη ΧΝΝ.

Η ιστομορφολογική ανάλυση του διπλά σσημασμένου με τετρακυκλίνη οστού από τη λαγόνιο ακρολοφία παραμένει ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση των διαταραχών της οστικής ανακατασκευής και επιμετάλλωσης στη ΧΝΝ, καταστάσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αμφότερες την αντοχή του οστού ανεξάρτητα από την οστική του μάζα. Οι βιοψίες οστού υποχρησιμοποιούνται από τους κλινικούς γιατρούς, κυρίως εξ αιτίας του παρεμβατικού χαρακτήρα της διαδικασίας και επίσης, διότι παγκοσμίως λίγα κέντρα είναι ικανά να πραγματοποιήσουν ιστολογική και ιστομορφολογική ανάλυση των οστικών βιοψιών και αυτά τείνουν προσδευτικά να μειώνονται. Σύγχρονες τεχνικές που χρησιμοποιούν βελόνες τύπου-Yamshidi με εσωτερική διάμετρο <4mm, με τοπική

αναισθησία και ελαφριά νάρκωση (μυδαζολάμη) είναι καλύτερα ανεκτές και μπορούν να εφαρμοστούν και σε εξωτερικούς ασθενείς [25]. Επιπλέον, υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ βιοψιών που έχουν ληφθεί από διαφορετικά σημεία την ίδια στιγμή στον ίδιο ασθενή [93].

Αρκετοί κυκλοφορούντες βιοδείκτες έχουν προταθεί για τη κλινική διαφοροποίηση μεταξύ υψηλού και χαμηλού ρυθμού ανακατασκευής σε ΧΝΝ, οι πιο καθιερωμένοι είναι η PTH και το BALP (δες παραπάνω). Το ερώτημα για την καλύτερη ομάδα βιοδεικτών (BTM panel) είναι υπό μελέτη, αλλά μέχρι τώρα κανένας βιοδείκτης μόνος του ή σε συνδυασμό με άλλους δεν έχουν πλησιάσει την ακρίβεια της οστικής βιοψίας [94]. Η σύνδεση του FGF-23, της σκληροστίνης και των κυκλοφορούντων μικρο-RNA δεικτών με την υγεία του οστού στη ΧΝΝ παραμένει ένα υπό έρευνα θέμα [95-97]. Εξατομικευμένες θεραπευτικές αποφάσεις θα πρέπει να βασίζονται στις τάσεις των βιοδεικτών και όχι στην απόλυτη τιμή τους μια δεδομένη χρονική στιγμή [52].

Παρότι η βιοψία οστού παραμένει υψηλής αξίας για τη διάγνωση, τα KDIGO δίνουν έμφαση στο να μη καθυστερούμε την έναρξη της θεραπείας της οστεοπόρωσης στους ασθενείς με υψηλό ρίσκο καταγμάτων, εξ αιτίας της αδυναμίας εκτέλεσης βιοψίας οστού [52].

Έλεγχος ουραιμίας

Πρέπει να γίνεται προσπάθεια για τη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης [98], την αποφυγή της χρόνιας υπονατριαιμίας [99], τη μείωση της φλεγμονής που σχετίζεται είτε με τη ΧΝΝ, είτε με την ηλικία [100] και τη κάθαρση των ουραιμικών τοξινών με αποδεδειγμένη ή πιθανολογούμενη τοξικότητα στο οστό [27,30].

A/ Μη φαρμακευτική διαχείριση της οστεοπόρωσης

Κινητοποίηση και πτώσεις

Η ακινητοποίηση προκαλεί απώλεια οστού. Ασθενείς που δεν κινητοποιούνται μπορούν να χάσουν τόση οστική μάζα σε μία εβδομάδα, όση θα έχαναν διαφορετικά σε ένα έτος. Η γυμναστική με βάρη είναι αναπόσπαστο συστατικό της διαχείρισης της οστεοπόρωσης. Αυτό είναι πολύ σχετικό με τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, αφού συχνά παρουσιάζουν φτωχή φυσική κατάσταση με πολλές πιθανότητες ταχείας περαιτέρω επιδείνωσης της λειτουργικής τους κατάστασης. Μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας, οστικής πυκνότητας και αιμοκάθαρσης είναι λίγες, και μέχρι τώρα ήταν αρνητικές [28]. Ασκήσεις που μπορούν να βελτιώσουν τη μυϊκή ισχύ και ισορροπία θα μπορούσαν να μειώσουν και την πιθανότητα για πτώσεις και να είναι αποτελεσματικές στη μείωση του ρυθμού καταγμάτων.

Διατροφή

Κατάλληλα διαιτητικά συμπληρώματα που αποτελούν βασικά θρεπτικά συστατικά του οστού όπως το ασβέστιο και η βιταμίνη D, συμβάλουν στην υγεία του οστού και μειώνουν τον κίνδυνο για οστεοπόρωση και κατάγματα. Τα συνιστώμενα

επίπεδα πρόσληψης (Recommended Nutrient Intakes / RNIs) του ασβεστίου και της βιταμίνης D είναι 1000-1200mg και 600-800 IU ημερησίως αντίστοιχα, σε άντρες και γυναίκες >50 ετών [101,102]. Η εγκυρότητα αυτών των ποσοτήτων για τους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D είναι ασαφής, δοθείσης της πολυπλοκότητας της ομοίωσης του ασβεστίου σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Δεδομένα από μικρές μελέτες κοορτής αναδεικνύουν ότι η ποσότητα ασβεστίου που λαμβάνει κάποιος από τη διατροφή του πέφτει χαμηλότερα από τη συνιστώμενη δόση σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΧΝΝ τόσο στις ΗΠΑ [103, 104] όσο και στην Ευρώπη [28, 105]. Η τοπική διαφοροποίηση είναι αναμενόμενη, ως συνέπεια της ετερογένειας στις διαιτητικές συνήθειες [106, 107]. Γενικά οι ασθενείς με ΧΝΝ, που δεν λαμβάνουν συμπληρώματα ασβεστίου, θα πρέπει να θεωρηθούν ότι βρίσκονται σε αρνητικό ισοζύγιο [103, 108], που με τη σειρά του θα μπορούσε να αποτελεί έναν εν δυνάμει ενοχοποιητικό παράγοντα για χαμηλή οστική μάζα [28, 109]. Συστήνεται η εκτίμηση τη διαιτητικής πρόσληψης του ασβεστίου σε ασθενείς με ΧΝΝ σε κίνδυνο για οστεοπόρωση και κατάγματα (π.χ. με εύκολα στη χρήση υπολογιστικά συστήματα) και η προσαρμογή του διαιτολογίου ή και η χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου. Λαμβάνοντας υπόψιν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, η ολική ποσότητα συμπληρωμάτων ασβεστίου δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 1200mg/ημερησίως. Σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, το ασβέστιο που μεταφέρεται από το διάλυμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν όταν υπολογίζονται οι διαιτητικές ανάγκες σε ασβέστιο [108].

Γνωρίζοντας ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D έχουν συχνά έλλειψη της βιταμίνης D, τα KDIGO συστήνουν παρακολούθηση των επιπέδων της 25 υδροξυ-βιταμίνης D [25(OH)D, καλσιδιόλης] και διόρθωση της ανεπάρκειας της, χρησιμοποιώντας θεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται και στον γενικό πληθυσμό [110]. Η βέλτιστη θεραπευτική αγωγή δεν έχει ακόμη καθοριστεί, αλλά ο στόχος θα πρέπει τουλάχιστον να είναι ο ίδιος με τους ασθενείς χωρίς ΧΝΝ, ορίζοντας ως επιθυμητό επίπεδο 25(OH)D τιμές μεταξύ 20-30ng/mL (50-75 nmol/L) [102]. Μεγάλες διαλείπουσες δόσεις βιταμίνης D θα πρέπει να αποφεύγονται, αφού είναι συσχετισμένες με κατάγματα και πτώσεις.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης K είναι συχνή σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D [29-111]. Ολοένα αυξανόμενα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης K και του κινδύνου καταγμάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D [29, 112]. Παρόλα αυτά είναι πρώιμο να υποστηρίξουμε τη συστηματική παρακολούθηση των επιπέδων της βιταμίνης K ή να δώσουμε συμπληρώματα στους ασθενείς αυτούς.

Διαφοροποίηση στο τρόπο ζωής

Τα δεδομένα είναι περιορισμένα, όμως πολύτροπα προγράμματα άσκησης, ο περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ και η διακοπή του καπνίσματος έχει παρατηρηθεί ότι βελτιώνουν την υγεία του οστού στο γενικό πληθυσμό [113] και συνεπώς η εφαρμογή τους θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν και για τους ασθενείς με ΧΝΝ G4-G5D.

B/ Φαρμακευτική διαχείριση οστεοπόρωσης

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την οστεοπόρωση στην Ευρώπη είναι τα διφωσφονικά, η δενοσουμάμπη και παράγοντες που προέρχονται από τη παραθορμόνη. Πρόσφατα η ρομοσοζουμάμπη έχει εγκριθεί για την θεραπεία της οστεοπόρωσης. Όλα αυτά έχει φανεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε μερικές περιπτώσεις έχει φανεί ότι μειώνουν ειδικά το κίνδυνο για κάταγμα ισχίου. Σε μελέτες με άντρες τα περισσότερα αποτελέσματα περιλάμβαναν τη BMD και τους βιοχημικούς δείκτες σαν δείκτες αποτελεσματικότητας, χωρίς να υπάρχει το κάταγμα ως καταληκτικό σημείο [114].

Οι μελέτες πρόσληψης καταγμάτων που αφορούν θεραπευτικούς παράγοντες κατά της οστεοπόρωσης, περιλάμβαναν κάποιους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης, αλλά μειωμένη νεφρική λειτουργικότητα όπως αυτή καθοριζόταν από το eGFR. Έτσι, μελέτες καταγραφής επέτρεψαν την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας κοινών θεραπευτικών σκευασμάτων κατά της οστεοπόρωσης σε (γυναίκες) ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και ΧΝΝ έως G4. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι όλες αυτές οι μελέτες ήταν δευτερογενείς (post hoc) σε υγιή πληθυσμό χωρίς σημαντική εκτροπή των δεικτών του οστικού μεταβολισμού και ο χρόνος παρακολούθησης ήταν μικρός (το περισσότερο 3 έτη). Οι θεραπευτικές συστάσεις αυτής της μελέτης (Πίνακας 2) είναι επικεντρωμένες στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άντρες > 50 ετών. Η αξιολόγηση και θεραπεία των νεότερων ασθενών με προχωρημένη ΧΝΝ και υψηλό ρίσκο για κατάγματα είναι πολύπλοκη και θα πρέπει να εξατομικεύεται.

Διφωσφονικά

Τρόπος δράσης. Τα διφωσφονικά αποτελούν μόρια με μοριακή δομή ανάλογη αυτής του φυσικού πυροφωσφορικού οξέος. Έχουν ισχυρή συγγένεια με τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, γεγονός που αποτελεί τη βάση για την κλινική τους δράση. Τα διφωσφονικά, μειώνοντας τη στρατολόγηση και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, αποτελούν ισχυρούς αναστολείς της οστικής απορρόφησης. Η δραστηριότητα και ο μηχανισμός δράσης τους ποικίλλουν ανάλογα με το μήκος και τη δομή της πλευρικής αλυσίδας του μορίου τους. Τα αζωτούχα διφωσφονικά αλενδρονάτη, ιμπανδρονάτη, ριζεδρονάτη και ζολεδρονικό οξύ αποτελούν τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα μόρια [115, 116].

Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα των διφωσφονικών είναι χαμηλή, ~1% της προσλαμβανόμενης δόσης, και επηρεάζεται από τη λήψη τροφής, ασβεστίου, σιδήρου, καφέ, τσάι και χυμού πορτοκαλιού. Τα διφωσφονικά δεν μεταβολίζονται. Ένα ποσοστό μεταξύ 27% και 62% του μορίου τους δεσμεύεται στα οστά και το υπόλοιπο απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς, εντός ωρών μετά τη χορήγηση τους. Σημειωτέων, η

συγκέντρωση των διφωσφονικών είναι χαμηλότερη στο φλοιώδες από ό,τι στο δοκιδώδες οστό [117]. Ο ρόλος της οστικής ανακατασκευής στη σκελετική συσσώρευση των διφωσφονικών παραμένει ασαφής. Πρόσφατα προκλινικά δεδομένα αμφισβητούν την υπόθεση ότι η σκελετική συσσώρευση του φαρμάκου είναι αυξημένη σε καταστάσεις υψηλής οστικής ανακατασκευής (high bone turnover) [117]. Τα διφωσφονικά παραμένουν στα οστά για μεγάλο χρονικό διάστημα, απελευθερώνονται αργά κατά τη διάρκεια των κύκλων οστικής αναδιαμόρφωσης (bone remodeling) και μπορούν να εισέλθουν εκ νέου στη συστηματική κυκλοφορία, καθώς και στους νεφρούς, χωρίς να παρατηρείται καμία αλλαγή στη μοριακή δομή ή στη μεταβολική δράση τους. Η νεφρική απέκκριση πραγματοποιείται τόσο με παθητική σπειραματική διήθηση όσο και με ενεργό μεταφορά στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν πως τα διφωσφονικά εμφανίζουν αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής στον ορό και συσσώρευση στους νεφρούς όταν υπάρχει ΧΝΝ [118]. Επιπρόσθετα έχει φανεί πως απομακρύνονται με την αιμοκάθαρση [119] και το ποσοστό απομάκρυνσής τους ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων μορίων της ομάδας, πιθανώς λόγω της διαφορετικής πρωτεϊνικής τους δέσμευσης. Εναλλακτικά δοσολογικά σχήματα στη ΧΝΝ (χαμηλότερη δόση, χαμηλότερη συχνότητα χορήγησης), αν και θεωρητικά αποτελούν λογικές θεραπευτικές επιλογές, δεν έχουν μέχρι στιγμής επικυρωθεί ως ισχυρά καταληκτικά σημεία σε κλινικές μελέτες.

Αποτελεσματικότητα. Δευτερογενείς αναλύσεις των βασικών κλινικών μελετών αξιολόγησης των διφωσφονικών διαπίστωσαν ότι τα σκευάσματα αυτά είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα, βελτίωση της οστικής πυκνότητας και μείωση των καταγμάτων, σε άτομα με ήπια ή μέτρια μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (μέχρι ΧΝΝ G4) συγκρινόμενα με άτομα με φυσιολογικό eGFR [120-122]. Μελέτες που διερευνούν την αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών σε ασθενείς με ΧΝΝ G5, συμπεριλαμβανομένων ασθενών σε αιμοκάθαρση, ή σε ασθενείς σε προγενέστερα στάδια ΧΝΝ με βιοχημικές διαταραχές του μεταβολισμού των μετάλλων είναι σπάνιες, περιορίζονται από το μικρό μέγεθος του δείγματος και τα αντικρουόμενα αποτελέσματα τους [123-127]. Οι ασθενείς που εμφανίζουν υψηλή οστική ανακατασκευή στη μέτρηση αναφοράς, αναμένεται ότι θα παρουσιάσουν το υψηλότερο κέρδος στην οστική πυκνότητα λαμβάνοντας αγωγή με διφωσφονικά [128].

Ασφάλεια. Πιθανολογείται ότι τα διφωσφονικά θέτουν σε κίνδυνο την υγεία του σκελετού, των αγγείων και των νεφρών. Αυτοί οι κίνδυνοι απαιτούν προσοχή, αλλά χρειάζεται να αποσαφηνιστούν.

Η καταστολή της οστικής ανακατασκευής που προκαλείται από τα διφωσφονικά είναι αδιαμφισβήτητη και οι περισσότεροι ασθενείς με οστεοπόρωση που υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτά αναπτύσσουν χαμηλό ρυθμό οστικού σχηματισμού. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι το επίπεδο καταστολής της οστικής αναδιαμόρφωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι μεγαλύτερο από εκείνο των αντίστοιχων ασθενών χωρίς

νεφρική νόσο [129]. Οι επιπτώσεις της επαγόμενης από τα φάρμακα καταστολής της οστικής ανακατασκευής στην αντοχή των οστών συζητούνται έντονα. Η μείωση της οστικής απορρόφησης και του οστικού σχηματισμού οδηγεί σε μεγαλύτερη δευτερογενή επιμετάλλωση στο οστό, με αποτέλεσμα τα οστά να γίνονται σκληρότερα. Αυτό μπορεί να συμβάλει στην ενίσχυση της οστικής αντοχής και στη μείωση του κινδύνου κατάγματος [130]. Η καταστολή της οστικής αναδιαμόρφωσης, από την άλλη πλευρά, μπορεί επίσης, να αυξήσει τη σύνδεση του κολλαγόνου με τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και με τον τρόπο αυτό να βλάψει την ποιότητα των οστών. Επιπλέον, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη με βιοψίες οστών, η υπερμετάλλωση του οστού (που συχνά αναφέρεται ως εύθραυστο οστό) μπορεί να βλάψει τους μηχανισμούς σκλήρυνσης του φλοιώδους οστού, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο άτυπων καταγμάτων [131]. Αντίθετα, δεδομένα από μια μελέτη χορήγησης αλενδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δημοσιεύθηκε το 2015, υποδηλώνουν ότι ακόμη και μια παρατεταμένη μείωση της οστικής ανακατασκευής είναι απίθανο να σχετίζεται με δυσμενείς επιδράσεις στις ιδιότητες του οστού [132]. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα χαμηλά επίπεδα ΡΤΗ, ένδειξη χαμηλής οστικής ανακατασκευής, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων [87, 133]. Τα ευρήματα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν από μελέτες με βιοψίες οστού. Επιπλέον, παραμένει θέμα συζήτησης αν η χαμηλή οστική ανακατασκευή αυτή καθαυτή ή η νόσος που την προκαλεί, είναι υπεύθυνα για τον παρατηρούμενο αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Εδώ να σημειωθεί πως σύμφωνα με τις επικαιροποιημένες οδηγίες του KDIGO 2017 δεν θεωρείται πλέον απαραίτητη η διενέργεια οστικής βιοψίας πριν από την έναρξη θεραπείας με διφωσφονικά [52].

Θεωρητικά, τα διφωσφονικά μπορούν τόσο να επιταχύνουν όσο και να επιβραδύνουν τις αγγειακές επασβεστώσεις. Από τη μία πλευρά, τα διφωσφονικά μειώνουν τον οστικό σχηματισμό και συνεπώς μειώνουν την ικανότητα του οστού να απορροφήσει την εξωγενή εισροή ασβεστίου. Η μειωμένη αυτή απορροφητική ικανότητα του ασβεστίου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παροδικής υπερασβεστιαμίας και με τον τρόπο αυτό να προάγει τις αγγειακές επασβεστώσεις. Ωστόσο, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που υποβάλλονταν σε αντιαπορροφητική θεραπεία δεν έχουν αναφερθεί αυξημένες αγγειακές επασβεστώσεις [134]. Από την άλλη πλευρά, τα διφωσφονικά μπορεί να υποτεθεί ότι καταστέλλουν τις αγγειακές επασβεστώσεις. Ο μηχανισμός μπορεί να είναι πολυπαραγοντικός. Πρώτον, τα διφωσφονικά είναι ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος, το οποίο αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα της αγγειακής επασβεστώσης. Ωστόσο, τουλάχιστον σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία, οι συμβατικές δόσεις αζωτούχων διφωσφονικών αποτυγχάνουν να αποδώσουν κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις τέτοιες που να επαρκούν για μία άμεση αντι-ασβεστοποιητική δράση τους. Δεύτερον, μειώνοντας την οστική ανακατασκευή, τα διφωσφονικά μειώνουν την εκροή φωσφόρου και ασβεστίου από το οστό. Σε κλινικές μελέτες, η ετιδρονάτη, διφωσφονικό

πρώτης γενιάς, μείωσε αισθητά την εξέλιξη των αγγειακών επασβεστώσεων σε ασθενείς με ΧΝΝ [135], ενώ τα αζωτούχα διφωσφονικά νεότερης γενιάς (αλενδρονάτη, ιμπανδρονάτη) απέτυχαν να αποδείξουν επίδραση στις αγγειακές επασβεστώσεις [124, 126, 134].

Τα διφωσφονικά έχουν ιστορικά συσχετιστεί με κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης (οξεία σωληναριακή νέκρωση, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση). Σύμφωνα με μια ανασκόπηση του 2003, ωστόσο, οι παράγοντες αυτοί μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, χωρίς μακροπρόθεσμη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εάν χρησιμοποιούνται με προσοχή και σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης. Αυτό ισχύει τόσο για τα από του στόματος όσο και για τα ενδοφλέβια (IV) σκευάσματα διφωσφονικών. Παρόλα αυτά, η χαμηλή συχνότητα εμφάνισης νεφρικών επιπλοκών οδήγησε στη συμπεριληψη προειδοποιήσεων στις οδηγίες συνταγογράφησης όλων των διφωσφονικών σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ή <35 ml/min). Για το ενδοφλέβιο διφωσφονικό ζολεδρονικό οξύ, η προειδοποίηση αυτή μετατρέπεται σε αντένδειξη για χορήγηση σε ασθενείς με eGFR <35 mL/min [136]. Ο κίνδυνος νεφρικής βλάβης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε ασθενή με οστεοπόρωση και ΧΝΝ και να καθορίζεται εξατομικευμένα η σχέση κινδύνου/οφέλους της θεραπείας, ακόμη και σε ασθενείς με ΧΝΝ G5D, εφόσον υπάρχει υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχει ανάγκη για συμπληρωματικό έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη διφωσφονικών σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-5D.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών περιλαμβάνουν οξείες αντιδράσεις (αφορά μόνο τα ενδοφλέβια σκευάσματα), οισοφαγίτιδα, κοιλιακή μαρμαρυγή, υπασβεστιαμία, οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ) και άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα. Η επίπτωση της οστεονέκρωσης της γνάθου και των άτυπων καταγμάτων στον πληθυσμό των ασθενών με οστεοπόρωση είναι πολύ χαμηλή και εκτιμάται σε 1-90 και 7-9 ανά 100.000 ασθενείς/έτη έκθεσης, αντίστοιχα [137-139]. Με άλλα λόγια, για κάθε άτυπο κάταγμα του μηριαίου οστού, προλαμβάνονται >1200 κατάγματα, συμπεριλαμβανομένων 135 καταγμάτων του ισχίου [137]. Για την οστεονέκρωση της γνάθου και τα άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα, ο κίνδυνος αναφέρεται ότι είναι υψηλότερος σε μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά. Προυπάρχουσα οδοντιατρική νόσος και προηγηθείσα εξαγωγή δοντιού αποτελούν τους υψηλότερους παράγοντες κινδύνου για οστεονέκρωση γνάθου. Οποιαδήποτε οδοντική νόσος που απαιτεί παρέμβαση και η κακή στοματική υγιεινή θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από την έναρξη αντιαπορροφητικής αγωγής [138, 139].

Συνολικά, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των διφωσφονικών σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-5D χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση. Ωστόσο, προς το παρόν δεν υπάρχει σαφής λόγος να υποθέσουμε ότι η συνολική αναλογία κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με διφωσφονικά είναι

λιγότερο ευνοϊκή σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-5D απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του σκευάσματος εκτός ενδείξεων, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα για τους πιθανούς κινδύνους, τα οφέλη και τις εναλλακτικές λύσεις και αυτά θα πρέπει να καταγράφονται στους ιατρικούς τους φακέλους [140]. Μένει να διερευνηθεί επίσης εάν απαιτείται διαφορετικό δοσολογικό σχήμα και μικρότερη διάρκεια θεραπείας σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-5D. Εν αναμονή αυτών των δεδομένων, τα κλασικά δοσολογικά σχήματα μπορούν να χρησιμοποιούνται σε αυτούς τους ασθενείς, αν και σχήματα που χρησιμοποιούν χαμηλότερες δόσεις ή μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων μπορεί να είναι εξίσου αποδεκτά. Σε ασθενείς χωρίς υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία (και άρα χωρίς κίνδυνο νεφρικής βλάβης), μπορούν να προτιμηθούν ενδοφλέβια σχήματα, προκειμένου να περιοριστεί το φορτίο δισκίων, να αποφευχθεί πιθανή ανάμιξή τους με φωσφοροδεσμευτικά σκευάσματα (χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα) και να αποκλειστεί η μη συμμόρφωση των ασθενών. Όπως και στον γενικό πληθυσμό, έτσι και οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι λογικό να επανεξετάζονται είτε μετά από 3 χρόνια θεραπείας είτε μετά από ένα νέο κάταγμα χρησιμοποιώντας το εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος FRAX με μέτρηση οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου οστού.

Δενοσουμάμπη

Τρόπος δράσης. Η δενοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL, μιας κυτταροκίνης που είναι απαραίτητη για το σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών. Δεσμεύοντας το RANKL, η δενοσουμάμπη εμποδίζει την αλληλεπίδραση του με τον υποδοχέα του, το RANK, στην επιφάνεια των οστεοκλαστών και πρόδρομων οστεοκλαστών και αναστέλλει την οστική απορρόφηση που προκαλούν αυτά τα κύτταρα [115, 116].

Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική. Σε αντίθεση με τα διφωσφονικά, η νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της δενοσουμάμπης [141].

Αποτελεσματικότητα. Η ενδοφλέβια χορήγηση δενοσουμάμπης κάθε 6 μήνες έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την οστική πυκνότητα (BMD) σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-5D, όπως φάνηκε σε μια δευτερογενή ανάλυση της μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) [142] αλλά και σε μικρές πιλοτικές μελέτες ανοικτής σήμανσης [126, 143, 144]. Όπως και στα διφωσφονικά έτσι και στη δενοσουμάμπη, μπορεί να υποτεθεί ότι η αύξηση της οστικής πυκνότητας θα είναι μικρότερη σε ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλή οστική ανακατασκευή στη μέτρηση αναφοράς, αν και δεν υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτή την άποψη. Δεδομένα σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η δενοσουμάμπη μπορεί να έχει αντίκτυπο στο οστό όχι μόνο καταστέλλοντας την οστική απορρόφηση, αλλά και

διατηρώντας, ή ίσως διεγείροντας ήπια (στο περίοστεο) τον οστικό σχηματισμό [145]. Η συμβολή αυτής της διέγερσης που επιτελείται στο περίοστεο, στη συνολική αύξηση της οστικής πυκνότητας που παρατηρείται στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με δενοσουμάμπη, μένει να διερευνηθεί. Ο οστικός σχηματισμός που συμβαίνει στο περίοστεο μπορεί να εξηγήσει γιατί παρατηρούνται σταθερές αυξήσεις στην οστική πυκνότητα κατά τη διάρκεια παρατεταμένης αναστολής της οστικής αναδιαμόρφωσης στον γενικό πληθυσμό [146]. Επιπλέον, μπορεί να συμβάλει στην αύξηση έως και 5% της οστικής μάζας οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης που παρατηρήθηκε σε de νονο θεραπευόμενους με δενοσουμάμπη λήπτες νεφρικού μοσχεύματος [147], πολλοί από τους οποίους είχαν χαμηλή-κανονική οστική ανακατασκευή κατά την έναρξη της μελέτης.

Ασφάλεια. Μια σημαντική ανησυχία με τη χρήση της δενοσουμάμπης στη ΧΝΝ είναι ο αυξημένος κίνδυνος σοβαρής και συμπτωματικής υπασβεστιαμίας. Ο κίνδυνος υπασβεστιαμίας που προκαλείται από τη δενοσουμάμπη φαίνεται να είναι υψηλότερος σε ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένη οστική ανακατασκευή στη μέτρηση αναφοράς. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, τα επίπεδα ασβεστίου φθάνουν στο ναδίρ τις πρώτες 2 εβδομάδες έως 2 μήνες μετά τη χορήγηση της δόσης [143]. Αυτή η επιπλοκή προσομοιάζει με το σύνδρομο πεινασμένου οστού, που παρατηρείται μετά από ισχυρή θεραπεία καταστολής της παραθορμόνης [148]. Η υπασβεστιαμία μπορεί να προληφθεί με προ της έναρξης συμπληρωματική θεραπεία με ασβέστιο και βιταμίνη D καθώς και με τη χρήση διαλύματος υψηλού ασβεστίου σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση [143, 149].

Μια άλλη σημαντική ανησυχία είναι το φαινόμενο αντιστάθμισης αποτελέσματος (offset of effect). Ενώ τα διφωσφονικά κατακρατούνται από τον σκελετό και η διακοπή της θεραπείας συνδέεται με αργή απώλεια οστού, στη περίπτωση της δενοσουμάμπης η απώλεια οστού σε περίπτωση διακοπής είναι ταχεία. Όλο το οστικό κέρδος της θεραπείας στο ισχίο χάνεται μέσα σε 6 μήνες και η διακοπή της σχετίζεται με αύξηση κατά 30% των σπονδυλικών καταγμάτων (4,2% έναντι 3,2%) [150]. Συνεπώς, η δενοσουμάμπη θα πρέπει είτε να χορηγείται συνεχώς είτε να ακολουθείται από κάποια εναλλακτική αντιαπορροφητική θεραπεία. Οι βιοχημικοί δείκτες οστικής ανακατασκευής (BTMs) αποτελούν χρήσιμο εργαλείο παρακολούθησης αυτού του φαινομένου (βλ. παρακάτω) [151].

Από νεφρολογικής άποψης, παρόμοιες ανησυχίες με αυτές των διφωσφονικών, υπάρχουν και για τη δενοσουμάμπη όσον αφορά τις πιθανές επιπτώσεις της μειωμένης οστικής ανακατασκευής στην οστική αντοχή. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, παρατηρείται σταθερή αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά τη διάρκεια παρατεταμένης αναστολής της οστικής αναδιαμόρφωσης με δενοσουμάμπη στον γενικό πληθυσμό, ενώ η οστική αντοχή διατηρείται [146]. Πρέπει να υπογραμμιστεί εκ νέου ότι η (ιατρογενής) χαμηλή οστική ανακατασκευή δεν ισοδυναμεί με τη νόσο χαμηλής οστικής

ανακατασκευής/αδυναμική οστική νόσο. Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην τελευταία, και όχι η χαμηλή οστική ανακατασκευή αυτή *καθ'αυτή*, μπορεί να κρύβονται πίσω από τη συσχέτιση της νόσου χαμηλής οστικής ανακατασκευής/αδυναμικής οστικής νόσου με κακές εκβάσεις. Η συσχέτιση μεταξύ της νόσου χαμηλής οστικής ανακατασκευής/αδυναμικής οστικής νόσου (όπως προσδιορίζεται με ιστομορφομετρικά ευρήματα) και της επίπτωσης καταγμάτων μένει να αποδειχθεί.

Ενώ στο οστικό διαμέρισμα ο ρόλος του RANKL και της οστεοπροτεγερίνης είναι σαφώς καθορισμένος, στο αγγειακό διαμέρισμα είναι πιο αμφιλεγόμενος, καθώς τα προκλινικά ευρήματα [152] δεν συνάδουν με τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις [153, 154]. Είναι ενθαρρυντικό ότι σε μια δευτερογενή ανάλυση της μελέτης FREEDOM, η συχνότητα επιδείνωσης **επασβέστωσης της αορτής (AC)** σε διάστημα >3 ετών, δεν διέφερε μεταξύ των μετεμνηνοπαυσιακών γυναικών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (22%) και αυτής της δενοσουμάμπης (22%) ($p=0,98$). Να σημειωθεί, πως η εξέλιξη της αορτικής επασβέστωσης δεν διέφερε επίσης μεταξύ των ομάδων θεραπείας, όταν αναλύθηκε με βάση τον αρχικό υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ή τις αρχικές βαθμολογίες αορτικής επασβέστωσης (AC) [155]. Παράλληλα με αυτά τα ευρήματα, η θεραπεία είτε με αλενδρονάτη είτε με δενοσουμάμπη έως και 1 έτος δεν επηρέασε τους δείκτες αγγειακής υγείας (συμπεριλαμβανομένων και του σκορ αγγειακής επασβέστωσης) σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς [126, 156].

Όπως και στα διφωσφονικά, η θεραπεία με δενοσουμάμπη σχετίζεται με οστεονέκρωση γνάθου και άτυπα κατάγματα, αλλά ο απόλυτος κίνδυνος είναι πολύ χαμηλός [138]. Ενώ η οστική ανακατασκευή καταστέλλεται μόνιμα κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά (λόγω παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής στο σκελετό $t_{1/2}$), η οστική ανακατασκευή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με δενοσουμάμπη παρουσιάζει μια αρχική σημαντική μείωση και στη συνέχεια ανακάμπτει εν μέρει μέχρι την επόμενη χορήγηση του φαρμάκου. Το κατά πόσον αυτές οι διαφορές στη φαρμακοδυναμική των σκευασμάτων μεταφράζονται σε διαφορετικό κίνδυνο άτυπων καταγμάτων μένει να διερευνηθεί.

Στοιχεία από πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος νέων κλινικών και σπονδυλικών καταγμάτων αυξάνεται όταν η θεραπεία με διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη διακόπτεται. Τα δεδομένα αυτά θέτουν υπό αμφισβήτηση την άποψη ότι στους ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη θα πρέπει πάντα να προσφέρεται ένα παράθυρο διακοπής της αγωγής. Οι διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες των διαφορετικών θεραπειών σε διαφορετικούς πληθυσμούς-στόχους απαιτούν και διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές για τη διαχείριση της διακοπής του κάθε σκευάσματος [139].

Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι αντιαπορροφητικοί παράγοντες δεν επηρεάζουν την επούλωση των καταγμάτων.

Ανάλογα Παραθορμόνης

Τρόπος δράσης. Η τεριπαρατίδη (PTH 1-34) είναι ένα ανασυνδυασμένο πεπτιδίο που αποτελείται από τα πρώτα 34 αμινοξέα της ανθρώπινης παραθορμόνης. Η τεριπαρατίδη ρυθμίζει τόσο τον σχηματισμό όσο και την απορρόφηση του οστού, με αποτέλεσμα η διαλείπουσα έκθεση σε αυτήν να οδηγεί στην αποκατάσταση της μικρο-αρχιτεκτονικής των οστών μέσω αύξησης του αριθμού και του πάχους του δοκιδώδους οστού και επιτάχυνσης της επιμετάλλωσης. Μπορεί επίσης να αυξήσει το πάχος του οστικού φλοιού, κυρίως μέσω ενδοφλοιώδους εναπόθεσης. Ωστόσο, η πυκνότητα του φλοιώδους οστού μειώνεται λόγω ενδοφλοιώδους αναδιαμόρφωσης και αύξησης της φλοιϊκής πόρωσης. Η αβαλοπαρατίδη είναι ένα ανάλογο του πεπτιδίου που σχετίζεται με την παραθορμόνη (PTH), σχεδιασμένο έτσι ώστε να έχει σχετικά μεγαλύτερη συγγένεια με την παροδική κατάσταση του υποδοχέα 1 της παραθορμόνης (PTH1), με αποτέλεσμα να είναι δυνητικά πιο αναβολικό μόριο [116].

Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική. Η χορήγηση παραθορμόνης σε ασθενείς με ΧΝΝ και Διαταραχή των Μετάλλων και των Οστών (ΧΝΝ-ΔΟΜ), στους οποίους ο υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί εξέχον χαρακτηριστικό, φαίνεται αντιφατική. Ωστόσο, τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας παραθορμόνης, δεν ισοδυναμούν με υψηλή δραστηριότητα της ορμόνης. Η χαμηλή απάντηση ή η αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης αποτελεί μείζον ζήτημα στη ΧΝΝ G4-5D [41] και μπορεί να εξηγήσει γιατί η οστική ανακατασκευή είναι είτε χαμηλή, είτε κανονική στην πλειονότητα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, παρά το γεγονός ότι αυτοί παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα παραθορμόνης [31, 32]. Οι διαλείπουσες χορηγήσεις παραθορμόνης σε ασθενείς με απόλυτο ή σχετικό υποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να υποτεθεί ότι προκαλούν μια αναβολική οστική απάντηση και βελτιώνουν την οστική αντοχή. Η επίπτωση της ΧΝΝ στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αναλόγων της παραθορμόνης μένει να διερευνηθεί. Πρόσφατα δεδομένα σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι η διαλείπουσα θεραπεία με τεριπαρατίδη μπορεί να προκαλέσει αναβολική απόκριση στα οστά ακόμη και σε παρουσία δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού [157].

Αποτελεσματικότητα. Τα δεδομένα που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της τεριπαρατίδης στη ΧΝΝ είναι ελάχιστα. Μια διπλή τυφλή μελέτη που συμπεριλάμβανε 1637 περιπατητικές μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με τεριπαρατίδη, διαπίστωσε ότι οι μειώσεις του κινδύνου σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων, καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών, οξέων και σχετιζόμενων με τους νεφρούς, ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών με ήπια έως μέτρια νεφρική βλάβη έναντι αυτών χωρίς νεφρική βλάβη [158]. Μια δευτερογενής ανάλυση μελέτης που εκπονήθηκε μετά την κυκλοφορία του σκευάσματος στην Ιαπωνία έδειξε επίσης ελπιδοφόρα

αποτελέσματα σε γυναίκες ασθενείς με ΧΝΝ G4-5 που δεν υποβάλλονταν ακόμη σε αιμοκάθαρση [159]. Οι πιλοτικές μελέτες σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς επικεντρώνονται σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό [160] ή αποδεδειγμένη αδυναμική οστική νόσο [123, 161]. Σε αυτούς τους ασθενείς, η τεριπαρατίδη αύξησε τόσο την οστική πυκνότητα (στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης) όσο και τους βιοδείκτες του οστικού σχηματισμού. Συνολικά, η τεριπαρατίδη μπορεί να αποτελεί μια έγκυρη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-5D στους οποίους έχει αποκλειστεί η υψηλή οστική ανακατασκευή. Το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα (δόση, συχνότητα) μένει να καθοριστεί. Ασθενείς με μη αναστρέψιμη αδυναμική οστική νόσο (π.χ. λόγω υποπαραθυρεοειδισμού μετά από παραθυρεοειδεκτομή) μπορεί να είναι ιδιαίτερα κατάλληλοι για θεραπεία με τεριπαρατίδη. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν την ικανότητα της αβαλοπαρατίδης να αυξάνει την οστική μάζα και τον οστικό σχηματισμό με μικρότερο κίνδυνο υπερασβεστιαμίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με ΧΝΝ και Διαταραχή των μετάλλων και των Οστών (ΧΝΝ-ΔΟΜ).

Ασφάλεια. Έχει αναφερθεί παροδική υπόταση στο 36% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τεριπαρατίδη μία φορά την εβδομάδα [160]. Λόγω του μακροπρόθεσμου κινδύνου εμφάνισης οστεοσαρκώματος σε προκλινικά μοντέλα, η διάρκεια της θεραπείας με ανάλογα παραθορμόνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 έτη.

Ρομοσοζουμάμπη (Romosozumab)

Τρόπος δράσης. Η Ρομοσοζουμάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της σκληροτίνης. Η σκληροτίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά από τα οστεοκύτταρα. Αναστέλλει τη σηματοδότηση Wnt, η οποία αποτελεί βασικό αρνητικό ρυθμιστή του οστικού σχηματισμού [37, 116]. Δεδομένου ότι η αναστολή της σκληροτίνης ευνοεί τον οστικό σχηματισμό έναντι της απορρόφησης οστού, θα μπορούσε το μόριο αυτό να προσφέρει μεγάλη χρησιμότητα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ G4-5D, αφού αυτός ο πληθυσμός εμφανίζει υψηλό επιπολασμό χαμηλής οστικής ανακατασκευής. Σημειωτέων, η θεραπεία με αντισώματα κατά της σκληροτίνης σε πειραματόζωα με προχωρημένη ΧΝΝ βελτιώνει τις ιδιότητες του οστού μόνο όταν τα επίπεδα παραθορμόνης είναι χαμηλά [162]. Αυτά τα δεδομένα εγείρουν την υπόθεση ότι τα αντισώματα κατά της σκληροτίνης μπορεί να μην δρουν παρουσία υψηλής παραθορμόνης. Ωστόσο, η υπόθεση αυτή έρχεται σε σύγκρουση με άλλες πειραματικές μελέτες που δείχνουν συνεργικές επιδράσεις των αναλόγων παραθορμόνης και των αντισωμάτων κατά της σκληροτίνης [163].

Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική. Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ΧΝΝ G4-5D στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ρομοσοζουμάμπης είναι περιορισμένα. Μετά από μια δόση 210mg ρομοσοζουμάμπης

σε μια κλινική μελέτη που περιέλαβε 16 ασθενείς με XNN G4-5D, η μέση μέγιστη συγκέντρωση ορού και η περιοχή κάτω από την καμπύλη του φαρμάκου ήταν 29% και 44% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική βλάβη σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η έκθεση στη ρομοσοζουμάμπη ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση και υγιών ατόμων (UCB δεδομένα αρχείου: 2.7.2 Περίληψη κλινικών φαρμακολογικών μελετών για τη Ρομοσοζουμάμπη Romosozumab Summary of Clinical Pharmacology Studies) Ενότητα 3.3. Άτομα με νεφρική ανεπάρκεια - σελ. 83).

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε αύξηση της έκθεσης στη ρομοσοζουμάμπη με την αύξηση της σοβαρότητας της νεφρικής ανεπάρκειας. Ωστόσο, καθώς η έκθεση που παρατηρήθηκε σε σοβαρά διαταραγμένη νεφρική λειτουργία είναι χαμηλότερη από εκείνη των ανεκτών κλινικών δόσεων του σκευάσματος, η αύξηση αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Αποτελεσματικότητα. Σε κλινικές μελέτες, η ρομοσοζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της οστικής πυκνότητας σε μεγαλύτερο βαθμό από αυτήν της αλενδρονάτης και της τεριπαρατίδης και μείωση του κινδύνου σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [164-166]. Η ρομοσοζουμάμπη αύξησε επίσης την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε άνδρες με οστεοπόρωση [114]. Επιπλέον, ο Langdahl και συν [167] ανέφεραν ότι η οστική πυκνότητα του φλοιού αυξήθηκε σε μεγαλύτερη αναλογία από αυτήν του δοκιδώδους οστού σε χρονικό διάστημα >12 μηνών, σε ασθενείς που μεταπήδησαν από διφωσφονικό σε ρομοσοζουμάμπη, εύρημα που παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον για τους ασθενείς με XNN, καθώς αυτή σχετίζεται με απώλειες οστικού φλοιού από τις δράσεις της παραθορμόνης. Επιπρόσθετα, η ομάδα σύγκρισης, στην οποία οι μετέχοντες μεταπήδησαν σε τεριπαρατίδη, παρουσίασε μείωση της οστικής πυκνότητας του φλοιού. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η ανάλυση των δεδομένων από τους δείκτες οστικού μεταβολισμού αυτών των μελετών, υπέδειξε μια ανισορροπία της οστικής αναδιαμόρφωσης υπέρ του οστικού σχηματισμού, στοιχείο που θα μπορούσε να αποτελεί μια πλεονεκτική φαρμακολογική ιδιότητα για τους ασθενείς με XNN. Για παράδειγμα, οι δείκτες οστικού σχηματισμού αυξήθηκαν εντός μιας εβδομάδας από τη χορήγηση της ρομοσοζουμάμπης με κορύφωση της αύξησης αυτής στις 14 ημέρες με 1 μήνα, προτού μειωθούν προς ή κάτω από τα επίπεδα αναφοράς, ενώ οι δείκτες οστικής απορρόφησης μειώθηκαν κάτω από τα επίπεδα αναφοράς εντός μιας εβδομάδας από τη χορήγηση του φαρμάκου και παρέμειναν κάτω από τα επίπεδα αυτά για τουλάχιστον 12 μήνες [164-166]. Πρόσφατα δεδομένα παρακολούθησης υποδεικνύουν ότι η διαδοχική θεραπεία ρομοσοζουμάμπης ακολουθούμενη από δενοσουμάμπη μπορεί να αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο σχήμα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης [168]. Στις 9 Απριλίου 2019, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων

των ΗΠΑ ενέκρινε τη ρομοσοζουμάμπη για τη θεραπεία οστεοπόρωσης μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, χωρίς περιορισμό στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR). Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ρομοσοζουμάμπης σε ασθενείς με XNN είναι ελλιπή. Παρόμοια με τη δενοσουμάμπη, έχει παρατηρηθεί φαινόμενο αντιστάθμισης του αποτελέσματος (rebound) της οστικής ανακατασκευής και ταχεία οστική απώλεια μετά τη διακοπή θεραπείας με ρομοσοζουμάμπη. Συνεπώς, οι ασθενείς που διακόπτουν τη ρομοσοζουμάμπη θα πρέπει να μεταβαίνουν γρήγορα σε μια αντιαπορροφητική θεραπεία.

Ασφάλεια. Ορισμένες από τις μεγάλες μελέτες καταγραφής του φαρμάκου έθεσαν ορισμένες ανησυχίες όσον αφορά την καρδιαγγειακή ασφάλεια της ρομοσοζουμάμπης. Ο Saag και συν. [165] έδειξαν αύξηση των σοβαρών καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών [λόγος πιθανοτήτων 1,31 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,85-2,00)] σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που έλαβαν 12 μήνες ρομοσοζουμάμπη ακολουθούμενη από 12 μήνες αλενδρονάτη, έναντι γυναικών που έλαβαν 24 συνεχόμενους μήνες αλενδρονάτη [165]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι καρδιαγγειακά συμβάματα δεν έχουν αναφερθεί σε άλλες μελέτες [166, 167]. Δεν είναι γνωστό αν αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ρομοσοζουμάμπη αυξάνει τον καρδιακό κίνδυνο ή ότι η αλενδρονάτη δρα καρδιοπροστατευτικά. Σε μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διπλή τυφλή μελέτη φάσης 3 σε άνδρες με οστεοπόρωση, ο Liewicki και συν. [168] σημείωσαν επίσης υψηλό αριθμό καρδιαγγειακών σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρομοσοζουμάμπη (4,9% έναντι 2,5% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου). Η σκληροτίνη εκφράζεται σταθερά στο αρτηριακό αγγειακό δίκτυο και υπερεκφράζεται σε εστίες αγγειακών επαβεστώσεων. Παρόμοια ευρήματα έχουν φανεί σε πειραματικά μοντέλα με άλλους αναστολείς του Wnt, όπως η dickkopf-related protein 1 (DKK1) και η secreted frizzled-related protein (Sfrp) [38]. Η αγγειακή σκληροτίνη μπορεί να παρέχει μια παθοφυσιολογική ένδειξη για τον υποτιθέμενο αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρατηρείται σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία με ρομοσοζουμάμπη. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σκληροτίνη πιθανώς δρα ως παρακρινής αναστολέας της ασβεστοποίησης, παρόμοια με την οστεοπροτεγερίνη [169, 170]. Απαιτούνται πρόσθετες πειραματικές και κλινικές μελέτες για να διερευνηθεί ο αγγειακός ρόλος της σκληροτίνης και να καθοριστεί εάν ο συστηματικός αποκλεισμός της, συνεπάγεται καρδιαγγειακούς κινδύνους, και στη περίπτωση αυτή, αν αυτό εξαρτάται από την κατάσταση [171].

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Συμμόρφωση

Η μη-συμμόρφωση στις ιατρικές οδηγίες είναι ένα ευρέως διαδεδομένο πρόβλημα υγείας και ιδιαίτερα συχνό σε

ασθενείς με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Αρκετοί παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, τη νόσο και τη θεραπεία μπορούν να συμβάλουν στη μη συμμόρφωση των ασθενών με ΧΝΝ [172]. Γενικά, η υπέρβαση της μη συμμόρφωσης παρουσιάζει ιδιαίτερες προκλήσεις σε ασθενείς με ασυμπτωματική οστική νόσο και άλλες χρόνιες, ασυμπτωματικές καταστάσεις. Η συμμόρφωση στον πρώτο χρόνο είναι 50–70% για τα αντιυπερτασικά και 25–40% για τις στατίνες. Ομοίως, η συμμόρφωση είναι φτωχή με τις θεραπείες για την οστεοπόρωση και κυμαίνεται από <25% έως 75% το πρώτο έτος, με μέσο χρόνο συμμόρφωσης τις 245 ημέρες περίπου [173]. Με αυτή την πραγματικότητα, το επίπεδο της αντιληπτής απειλής για την υγεία δεν παρακινεί τον ασθενή να ακολουθήσει τη θεραπεία. Επιπλέον, ο κίνδυνος μη συμμόρφωσης με οποιαδήποτε θεραπεία αυξάνεται όσο επεκτείνεται η διάρκεια της θεραπείας. Κακή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή σχετίζεται με δυσμενείς επιπτώσεις στα κλινικά αποτελέσματα. Η «πίστη» των ασθενών στην αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου συμβάλλει στην καλύτερη συμμόρφωση, γεγονός που τονίζει τον σημαντικό ρόλο της εκπαίδευσης και της συμβουλευτικής των ασθενών.

Μέθοδοι παρακολούθησης της θεραπείας

Οι διαφορετικές μέθοδοι παρακολούθησης της ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή κατά της οστεοπόρωσης περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα που αναφέρονται από τον ίδιο τον ασθενή, την αναφορά του κλινικού ιατρού, ερωτηματολόγια ασθενών, BTMs, BMD και άλλες μεθόδους απεικόνισης.

BMD όπως αξιολογήθηκε από την DXA

Περίοδος θεραπείας πάνω από 3 χρόνια είναι απαραίτητη για την εμφάνιση μιας μετρήσιμης και αναπαραγωγίμης απόκρισης BMD στη θεραπεία με διφωσφονικά από το στόμα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [59]. Η πρώιμη επομένως παρακολούθηση της BMD έχει περιορισμένη αξία στην πρόβλεψη των ανταποκρίσεων στη θεραπεία, τουλάχιστον με αναστολείς της οστικής απορρόφησης, και ως εκ τούτου έχει μικρή αξία για την παροχή ανατροφοδότησης [23]. Από την άλλη πλευρά, οι αναλύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών, εγκεκριμένων παραγόντων για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης έχουν δείξει ότι μεγάλες αυξήσεις στην BMD συνδέονται με μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου κατάγματος, τουλάχιστον στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Το παράδειγμα της στοχοποιημένης θεραπείας οδηγεί στην ενίσχυση και την εξατομίκευση της φροντίδας των ασθενών με οστεοπόρωση. Με βάση τα καλύτερα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο πιο πολλά υποσχόμενος στόχος είναι το T-score > -2,5. Απαιτούνται βέβαια περισσότερα δεδομένα για να ελεγχθεί εάν αυτός ο στόχος είναι κατάλληλος στη ΧΝΝ.

BTMs

Οι αλλαγές που προκαλούνται από τη θεραπεία στα BTM είναι πιο γρήγορες και ενημερώνουν για πιθανές αλλαγές στη BMD, ακόμα και στο πλαίσιο ΧΝΝ [174]. Η απουσία καταστολής των BTMs 3-6 μήνες περίπου μετά την έναρξη αντιαπορροφητικής θεραπείας θα πρέπει να δώσει έναυσμα για επαναξιολόγηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία και άλλων πιθανών ζητημάτων με το σκεύασμα (π.χ. ακατάλληλη χορήγηση φαρμάκου) [23, 175]. Δεδομένης της υψηλής βιολογικής μεταβλητότητας των BTMs, λιγότερο σημαντικές αλλαγές (LSCs) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η ανατροφοδότηση μόνο από τα BTMs δείχνει ευεργετική ανταπόκριση στη θεραπεία [173] μόνο σε εκείνους που επιδεικνύουν θετική απόκριση. Μέτρηση των BTMs μετά την απόσυρση θεραπείας κατά της οστεοπόρωσης είναι ενδεχομένως επίσης χρήσιμη για την αξιολόγηση ασθενών που κάνουν παύση από θεραπεία. Μια αύξηση των BTMs περισσότερο από τα LSCs αντικατοπτρίζει απώλεια θεραπευτικού αποτελέσματος και εντοπίζει ασθενείς που είναι πιθανό να έχουν μείωση της BMD. Τέτοιες αλλαγές θα μπορούσαν να αποτελούν ένδειξη για επανέναρξη θεραπείας [151]. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα μη νεφρικά BTMs (BALP, trimeric P1NP, TRAP5b) χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση στο πλαίσιο της ΧΝΝ, ειδικά σε ασθενείς με ασταθή νεφρική λειτουργία [94]. Επιπλέον, τα P1NP και CTX αυξάνονται σημαντικά και ποικιλοτρόπως μετά από κάταγμα ευθραυστότητας, περιορίζοντας έτσι τη χρήση τους ως αξιόπιστους δείκτες σε μετά κάταγμα κατάσταση [84].

ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ

Ο κίνδυνος μεταγενέστερου κατάγματος εξαρτάται από το χρόνο, με πολύ υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος τα πρώτα 2 έτη μετά από ένα αρχικό κάταγμα. Αυτός ο λεγόμενος κίνδυνος επικείμενου κατάγματος απαιτεί ταχεία έναρξη θεραπείας με φαρμακευτικούς παράγοντες ταχείας δράσης [176]. Δεδομένου ότι η πλειονότητα των ασθενών που παρουσιάζουν κάταγμα ευθραυστότητας δε λαμβάνει την κατάλληλη αξιολόγηση και θεραπεία, οι υπηρεσίες διασύνδεσης κατάγματος (FLS) καλύπτουν αυτό το κενό μέσω μιας συστηματικής προσέγγισης, με στόχο τον εντοπισμό των περιπτώσεων, την αξιολόγηση κινδύνου περαιτέρω καταγμάτων (συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου πτώσης) και την ανάγκη για θεραπεία [177]. Ένας νεφρολόγος πρέπει να αποτελεί μέρος της διεπιστημονικής ομάδας η οποία θα εγγυηθεί τη βέλτιστη φροντίδα για την οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΧΝΝ G4–5D. Τα οφέλη των FLS για τη διασφάλιση της κατάλληλης διαχείρισης ασθενών χωρίς προχωρημένη ΧΝΝ μετά από κάταγμα είναι καλά τεκμηριωμένα: βελτιωμένη συμμόρφωση στα φάρμακα για την οστεοπόρωση με αναμενόμενη μείωση του ποσοστού εμφάνισης επεισοδίου κατάγματος και μειωμένη θνησιμότητα μετά το κάταγμα [23, 178].

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ/ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

- Καθορίστε εάν πρέπει να γίνουν αριθμητικές προσαρμογές στη συμβατική εκτίμηση του FRAX στο πλαίσιο γνωστής ΧΝΝ G4–G5D.
- Καθορίστε εάν οι υπότυποι της ROD σχετίζονται με κίνδυνο κατάγματος.
- Καθορισμός της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φαρμακευτικών παραγόντων κατά της οστεοπόρωσης (διφωσφονικών, δενοσομαμπης, αναλόγων ΡΤΗ, ραλοξιφαίνης, ρομοσοζουμάμπης) σε ασθενείς με ΧΝΝ G4–G5D.
- Διερεύνηση του ρόλου της πρωτογενούς και δευτερογενούς επιμετάλλωσης των οστών στη ROD.
- Σύγκριση της αντοχή των οστών σε ιατρογενή (π.χ. διφωσφονικά) έναντι ιδιοπαθούς (π.χ. ΧΝΝ σχετιζόμενη) χαμηλής οστικής ανακατασκευής.
- Καθορίστε εάν η αντιαπορροφητική θεραπεία σε ασθενείς με αδυναμική νόσο των οστών (ΑΒΔ) ή χαμηλή οστική ανακατασκευή προκαλεί βλάβη. Ή διαφορετικά εκφράζοντας το ερώτημα, η προκαλούμενη βλάβη από τη χορήγηση αντιαπορροφητικών παραγόντων σε ασθενείς με αδυναμική νόσο (ΑΒΔ) ή χαμηλή οστική ανακατασκευή, είναι πραγματική ή απλώς θεωρητική;

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Λιγότερο από το 20% όλων των ασθενών που παρουσιάζουν κάταγμα ευθραυστότητας λαμβάνουν θεραπεία για τη μείωση της πιθανότητας μελλοντικών καταγμάτων εντός του έτους που ακολουθεί το κάταγμα [179]. Ο κύριος λόγος για αυτό το κενό περιθάλψης είναι ότι η οστεοπόρωση και η διαχείριση του ασθενούς μετά ένα κάταγμα εξακολουθούν να θεωρούνται από τους κλινικούς γιατρούς χαμηλής προτεραιότητας. Το χάσμα φροντίδας στα κατάγματα ευθραυστότητας και στη θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι πιθανώς ακόμη υψηλότερο σε ασθενείς με ΧΝΝ G4–G5D. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ROD εκτιμάται πως παίζει κυρίαρχο ρόλο και η αναλογία οφέλους/κόστους των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών θεωρείται χαμηλή. Τηρώντας τον όρκο του Ιπποκράτη «πρώτον, μη βλάπτεις», πολλοί κλινικοί γιατροί ακολουθούν μία προσέγγιση αναμονής για το θέμα. Πρόσφατες γνώσεις αμφισβητούν την ορθότητα αυτής της προσέγγισης και προωθούν μια αλλαγή πλεύσης όσον αφορά τη φροντίδα της οστεοπόρωσης στη ΧΝΝ. Πρώτον, καθώς η ΧΝΝ αποτελεί μία κατάσταση πρόωρης γήρανσης, τα χαρακτηριστικά της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης μπορεί να είναι πιο εμφανή σε ασθενείς με ΧΝΝ. Από την άλλη μεριά, η συμβολή της ROD στην ευθραυστότητα των οστών μπορεί να είχε υπερτονιστεί στο παρελθόν. Δεύτερον, δεν υπάρχουν αποδεικτικά δεδομένα στη βιβλιογραφία όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα των

διαθέσιμων φαρμακευτικών παραγόντων για την οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΧΝΝ G4–G5D. Ωστόσο, η απουσία αποδείξεων δεν ισοδυναμεί με απόδειξη απουσίας αποτελέσματος των φαρμάκων αυτών στους ασθενείς με ΧΝΝ. Δευτερογενείς αναλύσεις μεγάλων μελετών καταγραφής και δεδομένα από μικρές και μη ελεγχόμενες μελέτες υποδηλώνουν παρόμοια αποτελεσματικότητα των ετρέως χρησιμοποιούμενων φαρμάκων για την οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΧΝΝ G4–G5D όπως στον γενικό πληθυσμό. Τρίτον, δεν υπάρχουν σοβαροί λόγοι να υποθέσουμε ότι η αναλογία κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με αντιαπορροφητικούς παράγοντες, η οποία είναι εξαιρετική στον γενικό πληθυσμό, είναι διαφορετική σε ασθενείς με ΧΝΝ G4–G5D. Σε μια εποχή εξατομικευμένης ιατρικής, η αναλογία κινδύνου/οφέλους των φαρμάκων για την οστεοπόρωση θα πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση και να συζητείται με τον ασθενή πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO CKD-MBD επιτρέπουν μία πιο ελεύθερη χρήση αντιαπορροφητικών παραγόντων σε ασθενείς με ΧΝΝ G4–G5D [52] και αρκετές ομάδες εμπειρογνομόνων έχουν ήδη παρουσιάσει αλγόριθμους για την εκτίμηση κινδύνου κατάγματος και την έναρξη στρατηγικών διαχείρισης/πρόληψης κατάγματος σε ασθενείς με ΧΝΝ [15, 26, 180]. Αν και κανένας από αυτούς τους αλγόριθμους δεν έχουν επικυρωθεί από κλινικά δεδομένα μπορούν —μαζί με το παρόν κείμενο— να προσφέρουν ρεαλιστική καθοδήγηση εν αναμονή περαιτέρω αποδεικτικών στοιχείων (Εικόνα 1).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016; 11: e0158765
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298: 2038–2047
3. Thomas B, Wulf S, Bikbov B et al. Maintenance dialysis throughout the world in years 1990 and 2010. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 2621–2633
4. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 69: 1945–1953
5. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785–79
6. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2013; 8: 136
7. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR et al. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. Am J Kidney Dis 1996; 28: 515–522

8. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1084–1093
9. Urena P, Bernard PO, Ostertag A et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2325–2331
10. Evenepoel P, Claes K, Meijers B et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2019; 95: 1461–1470
11. Chen H, Lips P, Vervloet MG et al. Association of renal function with bone mineral density and fracture risk in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int* 2018; 29: 2129–2138
12. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Jr et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 2003; 14: 570–576.
13. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1430–1438
14. Malluche HH, Porter DS, Monier-Faugere MC et al. Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:525-532
15. Pimentel A, Urena-Torres P, Zillikens MC et al. Fractures in patients with CKD—diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int* 2017; 92: 1343–1355
16. Jadoul M, Albert JM, Akiba T et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006; 70: 1358–1366
17. Rodriguez GM, Naves DM, Cannata Andia JB. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: associations beyond mere coincidence. *J Nephrol* 2005; 18: 458–463
18. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014; 85: 166–173
19. Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C et al. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2003; 14: 520–524
20. Wilson LM, Rebolz CM, Jirru E et al. Benefits and harms of osteoporosis medications in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 166: 649–658.
21. Bover J, Urena-Torres P, Laiz Alonso AM et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): therapeutic implications. *Nefrologia* 2019; 39: 227–242
22. Bover J, Urena-Torres P, Torregrosa JV et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): diagnostic considerations. *Nefrologia* 2018; 38: 476–490
23. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30: 3–44
24. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23–57
25. Evenepoel P, D’Haese P, Bacchetta J et al. Bone biopsy practice patterns across Europe: the European renal osteodystrophy initiative—a position paper. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1608–1613
26. Salam SN, Eastell R, Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: pathophysiology and diagnostic methods. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 1049–1059
27. Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 446–450
28. Taal MW, Masud T, Green D et al. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1922–1928
29. Evenepoel P, Claes K, Meijers B et al. Poor vitamin K status is associated with low bone mineral density and increased fracture risk in end-stage renal disease. *J Bone Miner Res* 2019; 34: 262–269
30. Yamamoto S, Fukagawa M. Uremic toxicity and bone in CKD. *J Nephrol* 2017; 30: 623–627
31. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 559–566
32. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1368–1376
33. Evenepoel P, Behets GJ, Viaene L et al. Bone histomorphometry in de novo renal transplant recipients indicates a further decline in bone resorption 1 year posttransplantation. *Kidney Int* 2017; 91: 469–476
34. Rasmussen NH, Dal J. Falls and fractures in diabetes—more than bone fragility. *Curr Osteoporos Rep* 2019; 17: 147–156
35. Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-Gonzalez N et al. Bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-regression. *PLoS One* 2018; 13: e0196113
36. Evenepoel P, Claes K, Cavalier E et al. A distinct bone phenotype in ADPKD patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2019; 95: 412–419
37. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/b-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology* 2007; 148: 2635–2643
38. Carrillo-Lopez N, Panizo S, Alonso-Montes C et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90: 77–89
39. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 22: 41–50
40. Sabbagh Y, Gracioli FG, O’Brien S et al. Repression of osteocyte Wnt/bcatenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1757–1772
41. Evenepoel P, Bover J, Urena TP. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90: 1184–119
42. Ott SM. Cortical or trabecular bone: what’s the difference? *Am J Nephrol* 2018; 47: 373–375
43. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1811–1820
44. Carrillo-Lopez N, Panizo S, Alonso-Montes C et al. High-serum phosphate and parathyroid hormone distinctly regulate bone loss

- and vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 34: 934–941
45. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 2200–2205
46. Jacques RM, Boonen S, Cosman F et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1627–1634
47. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 687–693
48. Iimori S, Mori Y, Akita W et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 345–351
49. Yencheek RH, Ix JH, Shlipak MG et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1130–1136
50. Naylor KL, Garg AX, Zou G et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 646–653
51. West SL, Lok CE, Langsetmo L et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 913–919
52. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int* 2017; 92: 26–36
53. Curry SJ, Krist AH, Owens DK et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018; 319: 2521–2531.
54. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2359–2381
55. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J et al. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone* 1996; 19: 549–555
56. Nakanishi K, Shishido K, Kumata C et al. Bone density of the femoral neck in patients on maintenance dialysis. *PLoS One* 2018; 13: e0197965
57. Muxi A, Torregrosa JV, Fuster D et al. Arteriovenous fistula affects bone mineral density measurements in end-stage renal failure patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1494–1499
58. Walder A, Muller M, Dahdal S et al. The effect of a previous created distal arteriovenous-fistula on radial bone DXA measurements in prevalent renal transplant recipients. *PLoS One* 2018; 13: e0200708
59. Bell KJ, Hayen A, Macaskill P et al. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. *BMJ* 2009; 338: b2266–b2266
60. Malmgren L, McGuigan F, Christensson A et al. Reduced kidney function is associated with BMD, bone loss and markers of mineral homeostasis in older women: a 10-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2017; 28: 3463–3473
61. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Blomquist G et al. Two-year cortical and trabecular bone loss in CKD-5D: biochemical and clinical predictors. *Osteoporos Int* 2018; 29: 125–134
62. Fusaro M, Tripepi G, Noale M et al. High prevalence of vertebral fractures assessed by quantitative morphometry in hemodialysis patients, strongly associated with vascular calcifications. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 39–47
63. Kendler DL, Bauer DC, Davison KS et al. Vertebral fractures: clinical importance and management. *Am J Med* 2016; 129: 221–210
64. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ et al. Determination and validation of aortic calcification measurement from lateral bone densitometry in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 119–127
65. Lewis JR, Schousboe JT, Lim WH et al. Long-term atherosclerotic vascular disease risk and prognosis in elderly women with abdominal aortic calcification on lateral spine images captured during bone density testing: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 1001–1010
66. Fuggle NR, Curtis EM, Ward KA et al. Fracture prediction, imaging and screening in osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 535–547
67. Aleksova J, Kurniawan S, Elder GJ. The trabecular bone score is associated with bone mineral density, markers of bone turnover and prevalent fracture in patients with end stage kidney disease. *Osteoporos Int* 2018; 29: 1447–1455
68. Naylor KL, Prior J, Garg AX et al. Trabecular bone score and incident fragility fracture risk in adults with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2032–2040
69. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C et al. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 543–548
70. Bielez B, Patsch JM, Fischer L et al. Cortical porosity not superior to conventional densitometry in identifying hemodialysis patients with fragility fracture. *PLoS One* 2017; 12: e0171873
71. Samelson EJ, Broe KE, Xu H et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 34–43
72. Cejka D, Patsch JM, Weber M et al. Bone microarchitecture in hemodialysis patients assessed by HR-pQCT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2264–2271
73. Edwards MH, Jameson K, Denison H et al. Clinical risk factors, bone density and fall history in the prediction of incident fracture among men and women. *Bone* 2013; 52: 541–547
74. West SL, Jamal SA, Lok CE. Tests of neuromuscular function are associated with fractures in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2384–2388
75. Kistler BM, Khubchandani J, Jakubowicz G et al. Falls and fall-related injuries among US adults aged 65 or older with chronic kidney disease. *Prev Chronic Dis* 2018; 15: E82
76. Przedlacki J, Buczynska-Chyl J, Ko zminski P et al. The utility of FRAX in predicting bone fractures in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a two-year prospective multicenter cohort study. *Osteoporos Int* 2018; 29: 1105–1115.
77. Desmet C, Beguin C, Swine C et al. Falls in hemodialysis patients: prospective study of incidence, risk factors, and complications. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 148–153
78. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Wasse H. Falls among hemodialysis patients: potential opportunities for prevention? *Clin Kidney J* 2014; 7: 257–263
79. Jamal SA, West SL, Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2014; 25: 71–76

80. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018; 95: 447–454
81. Jiang X, Gruner M, Tremollieres F et al. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 2017; 99: 20–25
82. Tamaki J, Iki M, Kadowaki E et al. Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in postmenopausal women over 10 years: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 887–897
83. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 2009; 11: 1531–1538
84. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 908–923
85. Crandall CJ, Vasan S, LaCroix A et al. Bone turnover markers are not associated with hip fracture risk: a case-control study in the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 1199–1208
86. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1532–1538
87. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115–1121
88. Danese MD, Kim J, Doan OV et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 149–156
89. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 2018; 29: 2585–2596
90. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB et al. M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2010; 15: 721–739
91. Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 2017; 28: 775–780
92. Palmer SC, Sciancalepore M, Strippoli GF. Trial quality in nephrology: how are we measuring up? *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 335–337
93. Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L. Static histomorphometry of human iliac crest and vertebral trabecular bone: a comparative study. *Bone* 2002; 30: 267–274
94. Evenepoel P, Cavalier E, D'Haese PC. Biomarkers predicting bone turnover in the setting of CKD. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 178–186
95. Evenepoel P, D'Haese P, Brandenburg V. Sclerostin and DKK1: new players in renal bone and vascular disease. *Kidney Int* 2015; 88: 235–240
96. Torres PU, Friedlander G, de Vernejoul MC et al. Bone mass does not correlate with the serum fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 102–107
97. Nickolas TL, Chen N, McMahon DJ et al. A microRNA approach to discriminate cortical low bone turnover in renal osteodystrophy. *JBM Plus* 2020; 4: e10353
98. Domrongkitchaiporn S, Pongsukul C, Sirikulchayanonta V et al. Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2160–2166
99. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO et al. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 275–280
100. Viaene L, Behets GJ, Heye S et al. Inflammation and the bone-vascular axis in end-stage renal disease. *Osteoporos Int* 2016; 27: 489–497
101. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–58
102. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 466–479
103. Hill KM, Martin BR, Wastney ME et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83: 959–966
104. Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370–1378.
105. Viaene L, Meijers BK, Vanrenterghem Y et al. Evidence in favor of a severely impaired net intestinal calcium absorption in patients with (early stage) chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2012; 35: 434–441
106. Bruyere O, De CC, Mottet C et al. Low dietary calcium in European postmenopausal osteoporotic women. *Public Health Nutr* 2009; 12: 111–114
107. Balk EM, Adam GP, Langberg VN et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporos Int* 2017; 28: 3315–3324
108. Bushinsky DA. Contribution of intestine, bone, kidney, and dialysis to extracellular fluid calcium content. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(Suppl 1): S12–S22
109. Evenepoel P, Viaene L, Meijers B. Calcium balance in chronic kidney disease: walking the tightrope. *Kidney Int* 2012; 81: 1057–1059
110. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113): S1–S130
111. Holden RM, Morton AR, Garland JS et al. Vitamins K and D status in stages 3-5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 590–597
112. Fusaro M, Noale M, Viola V et al. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2271–2278
113. Jones G, Winzenberg TM, Callisaya ML et al. Lifestyle modifications to improve musculoskeletal and bone health and reduce disability – a life-course approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 461–478
114. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S et al. A phase III randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 3183–3193
115. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48: 677–692
116. Seeman E, Martin TJ. Antiresorptive and anabolic agents in the prevention and reversal of bone fragility. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 225–236

117. Swallow EA, Aref MW, Metzger CE et al. Skeletal levels of bisphosphonate in the setting of chronic kidney disease are independent of remodeling rate and lower with fractionated dosing. *Bone* 2019; 127: 419–426
118. Ott SM. Pharmacology of bisphosphonates in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2015; 28: 363–369
119. Saha HH, Ala-Houhala IO, Liukko-Sipi SH et al. Pharmacokinetics of clodronate in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 204–209
120. Miller PD, Roux C, Boonen S et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 2105–2115
121. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 503–508
122. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T et al. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. *BMC Nephrol* 2017; 18: 66
123. Mitsopoulos E, Ginikopoulou E, Economidou D et al. Impact of long-term cinacalcet, ibandronate or teriparatide therapy on bone mineral density of hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol* 2012; 36: 238–244
124. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ et al. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 57–68
125. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M et al. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. *J Nephrol* 2008; 21: 510–516
126. Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H et al. Effects of denosumab and alendronate on bone health and vascular function in hemodialysis patients: a randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2019; 34: 1014–1024.
127. Wetmore JB, Benet LZ, Kleinstuck D et al. Effects of short-term alendronate on bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 393–399
128. Eastell R, Boonen S, Cosman F et al. Relationship between pretreatment rate of bone loss and bone density response to once-yearly ZOL: HORIZON-PFT extension study. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 570–574
129. Allen MR, Aref MW. What animal models have taught us about the safety and efficacy of bisphosphonates in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 171–177
130. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1051–1056
131. Lloyd AA, Gludovatz B, Riedel C et al. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 8722–8727
132. Hassler N, Gamsjaeger S, Hofstetter B et al. Effects of long-term alendronate treatment on postmenopausal osteoporosis bone material properties. *Osteoporos Int* 2015; 26: 339–352
133. Fishbane S, Hazzan AD, Jhaveri KD et al. Bone parameters and risk of hip and femur fractures in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1063–1072
134. Tanko' LB, Qin G, Alexandersen P et al. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 184–190
135. Nitta K, Akiba T, Suzuki K et al. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 680–688
136. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P et al. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 2049–2059
137. Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML et al. Atypical femur fractures: review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention, and clinical management. *Endocr Rev* 2019; 40: 333–368
138. Khan A, Morrison A, Cheung A et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int* 2016; 27: 853–859
139. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 2019; 30: 1733–1743.
140. Vrancken I. Off-label prescription of medication. *Eur J Health Law* 2015; 22: 165–186
141. Block GA, Bone HG, Fang L et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1471–1479
142. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1829–1835
143. Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2018; 29: 1737–1745
144. Chen CL, Chen NC, Hsu CY et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2426–2432
145. Ominsky MS, Libanati C, Niu QT et al. Sustained modeling-based bone formation during adulthood in cynomolgus monkeys may contribute to continuous BMD gains with denosumab. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1280–1289
146. Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A et al. Effects of long-term denosumab on bone histomorphometry and mineralization in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2498–2509
147. Bonani M, Frey D, Brockmann J et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016; 16: 1882–1891
148. Evenepoel P, Shroff R. Facing cinacalcet-induced hypocalcemia: sit back and relax? *Kidney Int* 2018; 93: 1275–1277
149. Festuccia F, Jafari MT, Moiola A et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients. *J Nephrol* 2017; 30: 271–279
150. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebocontrolled FREEDOM Trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 190–198
151. Naylor KE, McCloskey EV, Jacques RM et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2019; 30: 917–922
152. Morony S, Tintut Y, Zhang Z et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr^{-/-}* mice. *Circulation* 2008; 117: 411–420

153. Kim CS, Bae EH, Ma SK et al. Association of serum osteoprotegerin levels with bone loss in chronic kidney disease: insights from the KNOW-CKD study. *PLoS One* 2016; 11: e0166792.
154. Morena M, Jausent I, Dupuy AM et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1345–1356
155. Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 450–457
156. Chen CL, Chen NC, Wu FZ et al. Impact of denosumab on cardiovascular calcification in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: a pilot study. *Osteoporos Int* 2020;
157. Ota M, Takahata M, Shimizu T et al. Efficacy and safety of osteoporosis medications in a rat model of late-stage chronic kidney disease accompanied by secondary hyperparathyroidism and hyperphosphatemia. *Osteoporos Int* 2017; 28: 1481–1490
158. Miller PD, Schwartz EN, Chen P et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007; 18: 59–68
159. Nishikawa A, Yoshiki F, Taketsuna M et al. Safety and effectiveness of daily teriparatide for osteoporosis in patients with severe stages of chronic kidney disease: post hoc analysis of a postmarketing observational study. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1653–1659
160. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1441–1450
161. Cejka D, Kodras K, Bader T et al. Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1–34): a pilot study. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33: 221–226
162. Moe SM, Chen NX, Newman CL et al. Anti-sclerostin antibody treatment in a rat model of progressive renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 499–509
163. Bonnet N, Conway SJ, Ferrari SL. Regulation of beta catenin signaling and parathyroid hormone anabolic effects in bone by the extracellular matrix protein periostin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 15048–15053
164. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370: 412–420
165. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1417–1427
166. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1532–1543
167. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1585–1594
168. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M et al. One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res* 2019; 34: 419–428
169. Claes KJ, Viaene L, Heye S et al. Sclerostin: another vascular calcification inhibitor? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3221–3228
170. Zhu D, Mackenzie NC, Millan JL et al. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2011; 6: e19595
171. Evenepoel P, D’Haese P, Brandenburg V. Romosozumab in postmenopausal women with osteopenia. *N Engl J Med* 2014; 370: 1664
172. Ghimire S, Castelino RL, Lioufas NM et al. Nonadherence to medication therapy in haemodialysis patients: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10: e0144119
173. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1296–1304
174. Evenepoel P, Claes K, Meijers B et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2019; 95: 1461–1470
175. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 379–389
176. Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos* 2019; 14: 12
177. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ et al. Capture the fracture: a best practice framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2135–2152
178. Briot K. Fracture liaison services. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 416–421
179. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA et al. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int* 2004; 15: 767–778
180. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 962–969

Received: 2.3.2020; Editorial decision: 17.6.2020

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

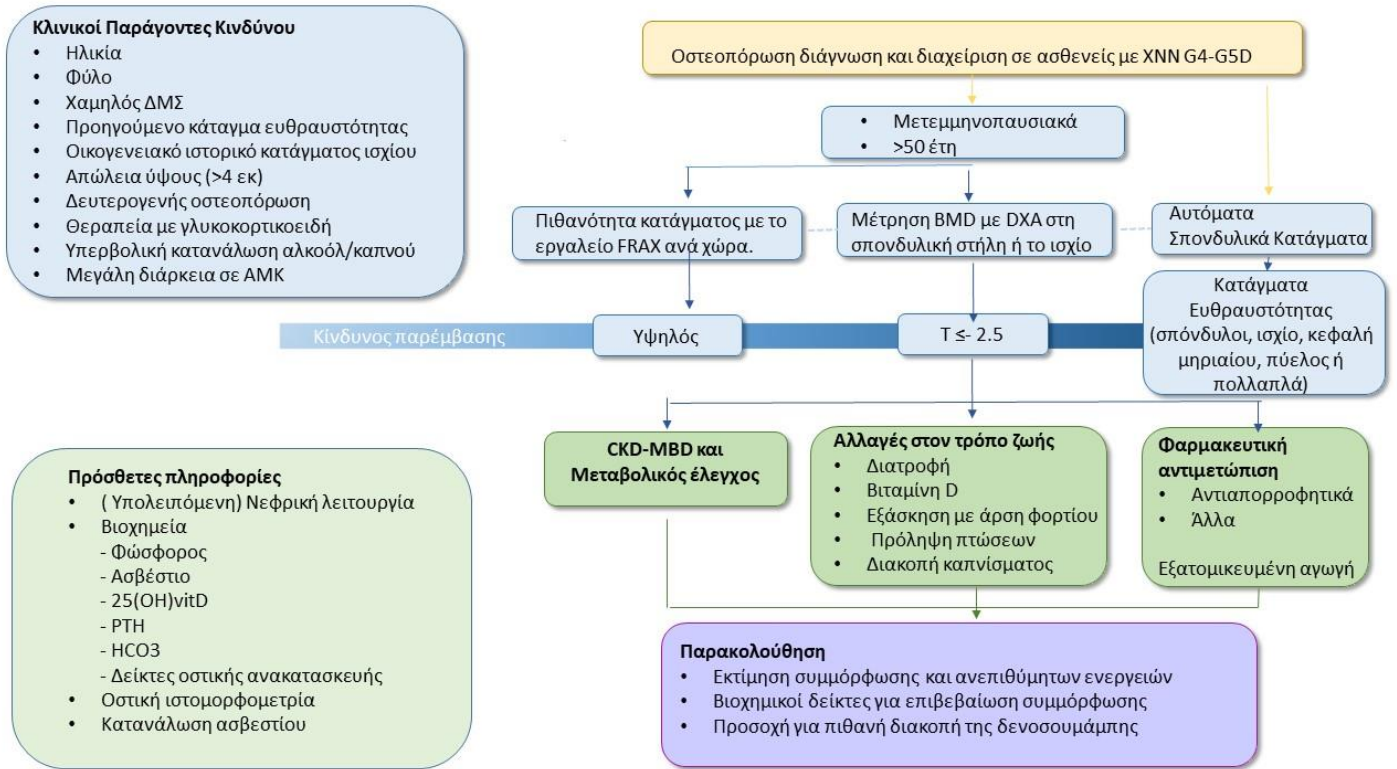
Πίνακας 1. Κλινικοί παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση πιθανότητας κατάγματος

Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου	
Μεγαλύτερη ηλικία	
Φύλο (γυναίκες)	
Χαμηλός ΔΜΣ	
Προηγούμενο κάταγμα ευθραυστότητας, ιδιαίτερα ισχίου, καρπού και σπονδυλικής στήλης, συμπεριλαμβανομένων των μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων στην ενήλικη ζωή	
Ιστορικό γονέα με κάταγμα ισχίου	
Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (>5mg πρεδνιζολόνης ημερησίως ή ισοδύναμου για διάστημα ≥3 μηνών)	
Κάπνισμα στην παρούσα φάση	
Πρόσληψη αλκοόλ ≥3 μονάδων ημερησίως	
Αιτίες δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης	
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	
Μη θεραπευόμενος υπογοναδισμός σε άνδρες και γυναίκες	
Φλεγμονώδης νόσο του εντέρου	
Παρατεταμένη ακινησία	
Μεταμόσχευση οργάνων	
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II	
Διαταραχές του θυρεοειδούς (πχ μη θεραπευόμενος υπερθυρεοειδισμός, θεραπεία καταστολής των θυρεοειδικών ορμονών)	
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	
HIV λοίμωξη	
Ειδικό παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με ΧΝΝ	
Διάρκεια παραμονής σε αιμοκάθαρση	

Πίνακας 2. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των κοινώς χρησιμοποιούμενων κατά της οστεοπόρωσης φαρμακευτικών παραγόντων στο πλαίσιο της ΧΝΝ

Φαρμακευτικός παράγοντας	Νεφρική δέσμευση	Αποτελεσματικότητα			Ασφάλεια (μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες)	Σχόλια
		Προκλινική	Δευτερογενής (μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες)	Κλινικές μελέτες (προχωρημένη ΧΝΝ)		
Αζωτούχα διφωσφονικά (αλενδρονάτη, ιμπανδρονάτη, ριζεδρονάτη και ζολεδρονικό οξύ)	Ναι [118,119]	Ναι [129,157]	Κατάγματα ↓ [120-122]	BMD ↑ [123-127]	Άτυπα κατάγματα, ΟΝJ, οισοφαγίτιδα (υπασβεσταιμία, νεφρική ανεπάρκεια) [138, 143]	Προσαρμογή δόσης;
Δενσοουμάμπη	Όχι [141]	Ναι [145]	Κατάγματα ↓ [142]	BMD ↑ [126, 143, 144, 147, 156]	Άτυπα κατάγματα, ΟΝJ, υπασβεσταιμία [131, 137-139]	Προσοχή: Αντιστάθμιση αποτελέσματος [150]
Ανάλογα PTH (τεριπαρατίδη, αμπαλοπαρατίδη)	Όχι	Ναι [157]	Κατάγματα ↓ [158,159]	BMD ↑, σε ασθενείς με ABD ή υπο-παραθυρεοειδισμό [123, 160, 161]	Υπόταση [160]	Προσαρμογή δόσης; Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται το ανώτερο 2 έτη
Ρομοσοζουνάμπη	Απίθανη	Ναι, μόνο σε χαμηλή PTH [162]	Όχι δεδομένα	Όχι δεδομένα	Ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό ↑[165] (υπασβεσταιμία)	Προσοχή: Αντιστάθμιση αποτελέσματος [150]

Εικόνα 1. Αλγόριθμος προσέγγισης ασθενών με ΧΝΝ G4-5D και οστεοπόρωση



ΓΛΩΣΣΑΡΙ

Aortic Calcification (AC): Επασβέστωση της αορτής

BALP: Οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης

Bone mass index, (BMI): Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)

Bone mineral density (BMD): Οστική πυκνότητα

Bone remodeling: Οστική αναδιαμόρφωση

Bone turnover: Οστική ανακατασκευή

Bone turnover markers (BTMs): Δείκτες οστικής

ανακατασκευής που δεν αποβάλλονται από τον νεφρό

Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease (CKD-MBD):

Χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ)-Διαταραχές του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών (ΔΟΜ)

Committee of National Societies (CNS): Επιτροπή των Εθνικών Εταιρειών

Committee of Scientific Advisors (CSA): Επιτροπή Επιστημονικών Συμβούλων

Cross-sectional studies: Διατμηματικές μελέτες

CTX: Καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I

Denosumab: Δενοσουμάμπη

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA):

Απορροφησιμετρία διπλής ενεργειακής δέσμης φωτονίων-Χ

Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR): Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

European Renal Association-European Dialysis and Transplant

Association (ERA-EDTA): Ευρωπαϊκή Νεφρολογική Ένωση-

Ευρωπαϊκής Κάθαρσης και Μεταμόσχευσης

European Renal Osteodystrophy (EUROD): Ευρωπαϊκή

Νεφρική Οστεοδυστροφία

Fracture liaison services (FLSs): Υπηρεσίες διασύνδεσης κατάγματος

Fracture risk assessment tool (FRAX): Το εργαλείο

αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος

G1-G3: ΧΝΝ σταδίου 1-3

G4-G5D: ΧΝΝ σταδίου 4-5 υπό εξωνεφρική κάθαρση

HR-pQCT: Υψηλής ανάλυσης ποσοτική υπολογιστική τομογραφία

International Osteoporosis Foundation (IOF): Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης

Major osteoporotic fracture (MOF): Μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα

National Institute of Health (NIH): Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας

Offset of effect: Φαινόμενο ανατιστάθμισης του αποτελέσματος

Osteonecrosis of the jaw (ONJ): Οστεονέκρωση της γνάθου

Osteoprotegerin (OPG): Οστεοπροτεγερίνη

Parathormone (PTH): Παραθορμόνη

PINP: Αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I

Post-hoc studies: Δευτερογενείς μελέτες

Receptor Activator of Nuclear Factor B Ligand (RANKL):

Ενεργοποιητής του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα Β συνδέτη

Recommended Nutrient Intakes (RNIs): Συνιστώμενα επίπεδα πρόσληψης

Renal osteodystrophy (ROD): Νεφρική οστεοδυστροφία

Romosozumab: Ρομοσοζουμάμπη

Screening: Έλεγχος ρουτίνας

Secondary hyperparathyroidism (SHPT): Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Standard deviation (SD): Σταθερή απόκλιση

Trabecular Bone Score (TBS): Διαβάθμιση (σکور) δοκιδώδους οστού

Up-regulation: Αύξηση της ρύθμισης

Vertebral fracture assessment (VFA): Έλεγχος για σπονδυλικό κάταγμα