

N

εφρική οστεοδυστροφία και άλλες μορφές δευτεροπαθους υπερπαραθυρεοειδισμού

Ανδρομάχη Βρυσανίδου-Μπομποτά

Ενδοκρινολόγος, Ενδοκρινολογική Κλινική ΓΝΑ “Ερυθρός Σταυρός”

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Ιστολογική ταξινόμηση
3. Παθογένεια
4. Κλινική εικόνα
5. Διάγνωση
6. Θεραπευτική Αντιμετώπιση
7. Άλλα αίτια δευτεροπαθους υπερπαραθυρεοειδισμού
8. Συμπεράσματα
9. Βιβλιογραφία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυσιολογία της ομοιοστασίας των ηλεκτρολυτών ασθεστίου και φωσφόρου αποτελεί μια στενά αλληλοεξαρτώμενη διαδικασία στην οποία συμμετέχουν οι νεφροί, το λεπτό έντερο, οι παραθυροειδείς αδένες και τα οστά. Επειδή ακριβώς οι νεφροί παίζουν κριτικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία, η ανάπτυξη νεφρικής νόσου έχει σαν αποτέλεσμα πολλαπλές επιπτώσεις στο σκελετικό σύστημα. Έτσι με τον όρο Νεφρική Οστεοδυστροφία (ΝΟΔ) περιγράφεται όλο το φάσμα των σκελετικών και εξωσκελετικών διαταραχών οι οποίες παρατηρούνται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA). Η ΝΟΔ αποτελεί μία πολυπαραγοντική διαταραχή της οστικής ανακατασκευής (bone remodeling) που οφείλεται σε ποικίλους αλληλοεξαρτώμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς οι οποίοι ενεργοποιούνται με τη σταδιακή μείωση της νεφρικής λειτουργίας και επιδρούν στο ισοζύγιο των μετάλλων και στον οστικό μεταβολισμό. Απαντάται στο 75-100% των ασθενών με XNA τελικού σταδίου, όταν δηλαδή οι ασθενείς χρειάζονται εξωνεφρική υποστήριξη (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση).

Την τελευταία δεκαετία, έχει μεταβληθεί σημαντικά η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΝΟΔ γιατί έχει παρατηρηθεί αλλαγή της συχνότητας και της βαρύτητας των κλασικών μορφών της ΝΟΔ καθώς και εμφάνιση νέων μορφών. Σε αυτό συνέβαλιν η μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών με την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, η εφαρμογή διαφόρων νέων θεραπευτικών μεθόδων καθώς και η σημαντική πρόοδος στη κατανόηση των μηχανισμών του οστικού μεταβολισμού σε κυτταρικό επίπεδο.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Παρόλο που η παθογένεια της ΝΟΔ είναι περίπου ίδια στη πλειοψηφία των ασθενών, η οστική απάντηση ποικίλει από υψηλού έως χαμηλού ρυθμού οστικό μεταβολισμό και μερικές φορές παρατηρείται μετάπτωση από τη μια μορφή στην άλλη. Σε ασθενείς με XNA διακρίνονται τρεις τύποι οστικής νόσου, με χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα.

1. **ΝΟΔ με υψηλό ρυθμό οστικού μεταβολισμού (high turnover)** Απαντάται στο 50% των ασθενών με XNA. Είναι επίσης γνωστή σαν Υπερπαραθυροειδική Οστική Νόσος (ΥΠΟΝ) ή Ινώδης Οστείτιδα (osteitis fibrosa). Οφείλεται κατά κύριο λόγο στον δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό αλλά και στην ανεπάρκεια της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ καθώς και στις τοπικά παραγόμενες κυτοκίνες. Το παθογνωμονικό στοιχείο της ΥΠΟΝ είναι η ίνωση του μυελού των οστών που προκαλείται από την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των μυελικών μεσεγχυματικών κυττάρων σε ινοβλαστοειδή κύτταρα, τα οποία παράγουν ινώδη ιστό που καταλαμβάνει τα περιδοκιδώδη διαστήματα. Ένα άλλο χαρακτηριστικό αυτής της διαταραχής είναι ο αυξημένος ρυθμός οστικής ανακατασκευής. Η αύξηση της οστικής σύνθετης λόγω αυξημένου αριθμού οστεοβλαστών, αντανακλάται στην αυξημένη επιφάνεια οστεοειδούς και άναρχου οστού ενώ η αυξημένη οστική απορρόφηση οφείλεται στην αύ-

ξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των οστεοκλαστών.

2. *ΝΟΔ με χαμηλό ρυθμό οστικού μεταβολισμού* (low turnover) Περιλαμβάνει την Οστεομαλακία (ΟΜ) και την Αδυναμική Οστική Νόσο (ΑΔΟΝ).

Η ΟΜ αποτελεί κοινό συστατικό της οστικής νόσου σε ασθενείς με XNA τελικού σταδίου. Χαρακτηρίζεται από χαμηλού ρυθμού οστικό μεταβολισμό, μείωση της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και της δραστηριότητας των οστεοκλαστών, διαταραχή της επιμετάλλωσης και συσσώρευση ατελώς επιμεταλλωμένου οστεοειδούς. Οφείλεται κυρίως στη δηλητηρίαση με αλουμίνιο (Al) και λιγότερο στο σίδηρο και άλλα βαριά μέταλλα τα οποία σχετίζονται με τη θεραπεία της XNA, στην ανεπάρκεια της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στη χρόνια μεταβολική οξεώση και άγνωστους παράγοντες. Ο τύπος της οστεομαλακίας που σχετίζεται με XNA διαφέρει ιστολογικά από αυτόν λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης D στην ποσότητα του οστεοειδούς, η οποία είναι σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με XNA. Τα τελευταία χρόνια η ελάττωση της χρησιμοποίησης δεσμευτικών του φωσφόρου με βάση το αλουμίνιο είχε σαν αποτέλεσμα την δραστική μείωση της επίπτωσης της ΟΜ.

Η ΑΔΟΝ απαντάται στο 25-66% των οστικών βιοψιών των ασθενών με εξωνεφρική υποστήριξη. Η νόσος είναι συχνότερη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί παραθυροειδεκτομή (λόγω τριτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού), ή έχουν σακχαρώδη διαβήτη ή δηλητηρίαση με αλουμίνιο ή έχουν λάβει θεραπευτικά μεγάλες δόσεις ασβεστίου και βιταμίνης D κατά την πορεία της XNA. Χαρακτηρίζεται από χαμηλό οστικό μεταβολισμό με σχεδόν πλήρη απουσία οστικών κυττάρων και περιοχών μεταβολικής δραστηριότητας. Το ποσό του οστεοειδούς είναι σημαντικά μειωμένο σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στην ΟΜ.

Μικτή Νόσος ® Παρατηρούνται περιοχές με αυξημένη και περιοχές με μειωμένη οστική ανακατασκευή αλλά συνήθως υπερισχύουν τα ευρήματα αυξημένης οστικής ανακατασκευής. Η Μικτή Οστική Νόσος (MON) απαντάται σε ασθενείς οι οποίοι έχουν βιοχημικά δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό και παράλληλα χρόνια υπασβεστιαιμία ή δηλητηρίαση με αλουμίνιο.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ο σκελετός προκειμένου να διατηρήσει τη μηχανική του ακεραιότητα υπόκειται συνεχώς στη διεργασία της οστικής ανακατασκευής, μία πολύπλοκη διεργασία κατά την οποία το παλιό οστούν απορροφάται (bone resorption) και αντικαθίσταται από καινούργιο (bone formation). Ο φυσιολογικός κύκλος της οστικής ανακατασκευής απαιτεί τον συντονισμό των δύο λειτουργιών (coupling), ο οποίος με τη σειρά του εξαρτάται από την διαδοχική ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών αντίστοιχα. Οι οστεοβλάστες είναι υπεύθυνοι για τη παραγωγή των συστατικών της οστικής θεμελίου ουσίας, η οποία αργότερα επιμεταλλώνεται καθώς και για τον σχηματισμό και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών μέσω τοπικά εκλυόμενων ουσιών. Οι οστεοκλάστες είναι υπεύ-

θυνοί για την οστική απορρόφηση. Η σύνθετη αυτή αλληλουχία γεγονότων της οστικής ανακατασκευής ενεργοποιείται κυρίως από την παραθιρομόνη (PTH) και το σύστημα οστεο-προτεγερίνης/ενεργοποιητή-συνδέτη του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κΒ (OPG/RANK-RANKL) και στη συνέχεια τροποποιείται από πλειάδα συστηματικών και τοπικών παραγόντων όπως ορμόνες, αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες. Όταν ο κύκλος ολοκληρωθεί, το ποσό του νεοσχηματισθέντος οστού πρέπει να είναι ίσο με το ποσό του οστού που απορροφήθηκε.

Τα οστά αποτελούν τη μεγαλύτερη ασβεστίου και φωσφόρου στον οργανισμό και η οστική ανακατασκευή ρυθμίζεται έτσι ώστε να διατηρεί την ομοιοστασία του ασβεστίου. Η οστεοδυστροφία αναπτύσσεται στη XNA λόγω απρόσφορης έκκρισης παραγόντων που ρυθμίζουν την οστική ανακατασκευή, με αποτέλεσμα διαταραχής η οστικής σύνθεσης, απορρόφησης και επιμετάλλωσης. Η προϊούσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή εκφράζεται με τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) κάτω από 60ml/min, εχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του διηθούμενου φορτίου του φωσφόρου, κατακράτηση αυτού και υπερφωσφοραιμία ενώ παράλληλα παρατηρείται μείωση της νεφρικής σύνθεσης και της δραστικότητας της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Τα ανωτέρω διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού (ΔΥΠ) ακριβώς γιατί η αύξηση της έκκρισης της PTH είναι το τίμημα προκειμένου να διατηρηθεί η ομοιοστασία του Ca, του P και της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Με την περαιτέρω μείωση του ΡΣΔ στα 20-40ml/min, τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ πέφτουν κάτω από το φυσιολογικό και η ομοιοστασία του Ca και P δεν μπορεί να διατηρηθεί. Τότε παρατηρείται υπασβεστιαιμία, υπερφωσφοραιμία, μεγαλύτερη αύξηση της έκκρισης PTH και προϊούσης της ουραιμίας, επιδείνωση της σκελετικής αντίστασης στη δράση της PTH. Η υπερλειτουργία των παραθυροειδών αδένων λόγω της υπασβεστιαιμίας και των χαμηλών επιπέδων $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ οδηγεί σε υπερπλασία αυτών. Η υπερπλασία αρχικά είναι πολυκλωνική και αργότερα μεταπίπτει σε μονοκλωνική ανάπτυξη, με κάθε οξύδιο να έχει διαφορετική κλωνική προέλευση. Οι παραθυροειδείς αυτοί δεν καταστέλλονται εύκολα παρά την χορήγηση καλσιτριόλης (τριτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός). Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεια του ΔΥΠ είναι η μειωμένη έκφραση των Ca-sensing υποδοχέων (CaSR) και των υποδοχέων της βιταμίνης D (VDR) στους παραθυροειδείς αδένες και ο μειωμένος νεφρικός μεταβολισμός και αποδόμηση των κυκλοφορούντων μορφών της PTH.

Η παθογένεια της ΑΔΟΝ παραμένει αδιευχρίστη. Ενοχοποιούνται εκτός από τα χαμηλά επίπεδα της PTH για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, πιθανά αυξημένη παραγωγή ουσιών που καταστέλλουν τον οστικό σχηματισμό (IL-4 και IL-11) ή μειωμένη σύνθεση παραγόντων που διεγείρουν τον οστικό σχηματισμό (μορφογενετικές πρωτεΐνες) ή τέλος αυξημένη κυκλοφορία ουσιών που δρουν σαν διεγέρτες της οστικής απορρόφησης και παράλληλα σαν καταστολείς της οστικής σύνθεσης (βιταμίνης φαιρίνη). Τελευταία, σε ένα ποσοστό 20% των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση παρατηρείται μία ποικιλία της ΑΔΟΝ,

η οποία χαρακτηρίζεται ιστολογικά από κατασταλμένη οστική σύνθεση αλλά αυξημένη οστική απορρόφηση.

Έκτος από τον ΔΥΠ, στην παθογένεια της ΝΟΔ εμπλέκονται και άλλοι σημαντικοί παράγοντες όπως η δηλητηρίαση με αλουμίνιο, η αμυλοείδωση της αιμοκάθαρσης και η οστεοπενία.

Η δηλητηρίαση από αλουμίνιο στους νεφροπαθείς οφείλεται στην ανεπαρκή απομάκρυνση του από το φίλτρο αιμοκάθαρσης και στη χορήγηση φωσφοροδεσμευτικών ουσιών οι οποίες περιέχουν αλουμίνιο. Η δράση του στα οστά αφορά στη μείωση της οστεοβλαστής δραστηριότητας και της επιμετάλλωσης των οστών.

Η αμυλοείδωση παρατηρείται σε ασθενείς συνήθως άνω των 50 ετών οι οποίοι υπόβαλλονται σε αιμοκάθαρση για περισσότερο από 10-15 χρόνια και οφείλεται στην κατακράτηση της β2-Μικροσφαιρίνης (β2M). Η β2M είναι ένα πολυπεπτίδιο το οποίο φυσιολογικά διηθείται από τον νεφρό και αποδομείται από τα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Στους νεφροπαθείς η β2M κατακρατείται και εναποτίθεται με τη μορφή ινιδίων αμυλοειδούς κυρίως στις αρθρώσεις, τους τένοντες και τα οστά. Η τροποποίηση της από τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης ενοχοποιείται για την ποικιλία της ΑΔΟΝ με αυξημένη οστική απορρόφηση, μέσω υπερέκκρισης IL-1β και TNF-α από τα διεγερμένα μακροφάγα κύτταρα. Η αμυλοείδωση μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά με σύνδρομο καρπιάσου σωλήνα, κατάγματα λόγω πολλαπλών οστικών κύστεων, αρθρίτιδα και ύδραρθρο. Βελτίωση της κλινικής εικόνας παρατηρείται συνήθως μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Τέλος στους ασθενείς με XNA υπάρχει συχνά χαμηλή οστική πυκνότητα και 4πλάσια περίπου επίπτωση σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων του ισχίου συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, τα δε κατάγματα του ισχίου σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα. Η διάγνωση όμως της οστεοπόρωσης σε αυτούς τους ασθενείς είναι προβληματική, γιατί η αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας δεν μπορεί να γίνει με βάση τα κριτήρια της WHO για τους εξής λόγους α) η πολυπλοκότητα των σχέσεων μεταξύ ΝΟΔ και οστικής πυκνότητας μπορεί να μεταβάλλει τη σχέση της τελευταίας με τον κίνδυνο κατάγματος και β) η παρουσία εξωσκελετικών και αγγειακών επασθετώσεων μειώνει την ακρίβεια της DEXA στον προσδιορισμό της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Στους ασθενείς με XNA, εκτός από τους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό, υπάρχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου όπως αυτοί που σχετίζονται με την ουραιμία (διάρκεια εξωνεφρικής κάθαρσης, μεταβολική οστική νόσος, αμυλοείδωση, χρόνια μεταβολική οξεώση, χαμηλή PTH και δηλητηρίαση με αλουμίνιο), με φάρμακα (γλυκοκορτικοειδή, αντιπηκτικά και αντιεπιληπτικά) και τη παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και υπογοναδισμού, που απαντώνται συχνά στους ανωτέρω ασθενείς. Για τους προαναφερθέντες λόγους η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στους ασθενείς με XNA δεν χρησιμεύει στη διαγνωστική προσέγγιση της ΝΟΔ.

Πίνακας 1. Παράγοντες που συμβάλλουν στη ΝΟΔ

ΠΑΡΑΓΩΝ	ΡΟΛΟΣ
Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός Υπασθεστιαιμία Ανεπάροεια $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Ανωμαλίες παραθυρεοειδών αδένων (↓ υποδοχείς βιταμίνης D και ↓ υποδοχείς Ca sensing)	Συμβάλλει στην ινώδη οστείτιδα
Δηλητηρίαση από μέταλλα Αλουμινίο Σίδηρος Μαγνήσιο	Προκαλεί την ατελή επιμετάλλωση (οστεομαλακία)
Τοπικοί παράγοντες Κυταροοκίνες (?) IL-1, IL-6, TNF- α IL-4, IL-11 και διαλυτοί υποδοχείς IL-1, TNF- α	Συμβάλλουν στην ινώδη οστείτιδα Συμβάλλουν στην αδυναμική οστική νόσο
Αυξητικοί παράγοντες Μορφογενετική πρωτεΐνη-7 (?) Κατακράτηη προϊόντων Φωσφόρος β 2-μικροσφαιρίνη	Πιθανά συμβάλλει στην αδυναμική οστική νόσο
Άλλοι παράγοντες Γοναδική δυσλειτουργία, Σακχαρώδης διαβήτης Φάρμακα (κορτικοειδή, αντιπηκτικά), Ηλικία Μεταδόσχευση νεφρού, Διάρκεια αιμοκάθαρσης	Προκαλεί υπασθεστιαιμία και επηρεάζει την έκριση της PTH και της $1,25(\text{OH})\text{D}$ Προκαλεί αμυλοείδωση Συμβάλλουν στην οστεοπενία και στην αδυναμική οστική νόσο

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα συμπτώματα εμφανίζονται σε ασθενείς με προχωρημένα στάδια XNA και είναι μη ειδικά. Παρατηρούνται συνήθως διάχυτα οστικά άλγη, κνησμός, εγγύς μυοπάθεια, αυτόματη ρήξη τενόντων, εξωσκελετικές επασθετώσεις στα μαλακά μόρια και τα αγγεία, κατάγματα, και στα παιδιά μπορεί ακόμα να παρατηρηθούν καθυστέρηση της ανάπτυξης και σοβαρές σκελετικές δυσμορφίες. Οι ισχαμικές ελκωτικές νεκρώσεις λόγω αποτιτανώσεων των αγγείων (calciphylaxis) οι οποίες παρατηρούνται στις ράγες των δακτύλων, στα κάτω άκρα και τους γλουτούς μαζί με τις σκελετικές παραμορφώσεις αποτελούν σημεία αυξημένης βαρύτητας της νόσου.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις της ΝΟΔ εμφανίζονται πρώιμα στην πορεία της XNA. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση έχουν ήδη ιστολογικά

ευρήματα. Ακολουθούν οι βιοχημικές διαταραχές ενώ η εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων αποτελεί όψιμη εκδήλωση. Η διάγνωση της ΝΟΔ πρέπει να είναι έγκαιρη και ακριβής. Έγκαιρη γιατί η αντιμετώπιση της είναι πιο αποτελεσματική στα αρχικά στάδια και ακριβής γιατί τα θεραπευτικά μέσα που χρησιμοποιούνται είναι ανάλογα με τη μορφή της.

Για τη διάγνωση και ταξινόμηση της ΝΟΔ χρησιμοποιούνται διάφοροι βιοχημικοί δείκτες, απεικονιστικός έλεγχος και η οστική βιοψία.

Βιοχημικοί δείκτες

Ο ιδανικός βιοχημικός δείκτης για την μη επεμβατική εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού δεν έχει βρεθεί ακόμα. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται μεμονωμένα ή σε συνδυασμό ο προσδιορισμός των επιπέδων του Ca και P, της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, και κυρίως των επιπέδων της PTH.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων της PTH είναι το κλειδί στη διάγνωση της ΝΟΔ αφού αυτή αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή των συγκεντρώσεων Ca, P και των ενεργών μεταβολιτών της βιταμίνης D στο αίμα καθώς και της κυτταρικής δραστηριότητας στα οστά. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα επίπεδα της PTH στον ορό δεν αντιστοιχούν πάντοτε με τα οστικά ευρήματα στους ασθενείς με XNA. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από το γεγονός ότι στο πλάσμα κυκλοφορούν εκτός από το ακέραιο μόριο (1-84) της PTH (iPTH) και άλλα κλάσματα αυτής, με επικρατούν το καρβοξυτελικό κλάσμα της PTH (C-PTH). Από πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι το κλάσμα C-PTH δεν είναι ένα ανενεργό μόριο όπως πιστεύαμε, αλλά μέσω ειδικών υποδοχέων στα οστά και τους νεφρούς συμμετέχει στη ρύθμιση του Ca και του οστικού μεταβολισμού. Στα άτομα με XNA τα κλάσματα C-PTH μπορεί να αποτελούν το 50% και πλέον της ανοσοδραστικής iPTH, έναντι 15-20% στα φυσιολογικά άτομα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι σε καταστάσεις σχετικής υπερασβεστιαμίας, η έκκριση τους από τους παραθυροειδείς αυξάνει και πιθανά ασκούν προστατευτική δράση στο σκελετό, μειώνοντας την οστική απορρόφηση και συγκρατώντας το ασβέστιο στα οστά. Ίσως στο μέλλον με την χρήση νέων, δεύτερης γενιάς ανοσομετρικών μεθόδων για τον προσδιορισμό της PTH (Bio-Intact PTH και Whole PTH) σε συνδυασμό με τα δεδομένα από οστικές βιοψίες να βοηθήσουν στην εγκυρότερη διάγνωση και αντιμετώπιση των διαταραχών της ΝΟΔ.

Σήμερα η διάγνωση της ΥΠΟΝ είναι σχεδόν βέβαιη σε τιμές μεγαλύτερες από 450-500pg/ml και της ΑΔΟΝ σε τιμές μικρότερες από 65-100pg/ml. Οι ενδιάμεσες τιμές της PTH από 100-450pg/ml μπορεί να σχετίζονται με φυσιολογικό, αυξημένο ή ελαττωμένο οστικό μεταβολισμό. Σε αυτή την περίπτωση ο συνδυασμός με άλλους βιοχημικούς δείκτες μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική της αξία.

Από τους δείκτες οστικού σχηματισμού, το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης σε συνδυασμό με τα επίπεδα της PTH εμφανίζει την μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα για τη διάγνωση των δύο μορφών της ΝΟΔ. Τιμές <7 ng/ml σε συνδυασμό με χαμηλές τιμές

PTH είναι ενδεικτικές οστικής διαταραχής με χαμηλή εναλλαγή ενώ τιμές >20 ng/ml σε συνδυασμό με τιμές PTH >200 pg/ml φαίνεται να σχετίζονται με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για οστική διαταραχή αυξημένης εναλλαγής. Ο προσδιορισμός του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης παρουσιάζει το μειονέκτημα του υψηλού κόστους και της χαμηλότερης διαθεσιμότητας της μεθόδου, σε σχέση με τον προσδιορισμό της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης. Η οστεοκαλσίνη, ένας άλλος δείκτης οστικού σχηματισμού, ανευρίσκεται αυξημένη στους ασθενείς με XNA. Παρόλο που σήμερα ο προσδιορισμός του ακέραιου μορίου της με φαδιοανοσομετρική μέθοδο γίνεται με μεγαλύτερη ακρίβεια, εντούτοις δεν χρησιμοποιείται στη διάγνωση του τύπου του οστικού μεταβολισμού στην ΝΟΔ λόγω χαμηλής ευαισθησίας.

Από τους δείκτες οστικής απορρόφησης, οι δεσμοί του πυριδινολινίου βρέθηκε ότι συχετίζονται θετικά με το ρυθμό του οστικού μεταβολισμού τόσο βιοχημικά όσο και ιστολογικά και ίσως στο μέλλον αποδειχθούν χρήσιμα διαγνωστικά μέσα.

Τέλος τα προπεπτίδια και τα τελοπεπτίδια του κολλαγόνου δεν έχουν καμιά διαγνωστική αξία στη ΝΟΔ.

Από πρόσφατες μελέτες με σκοπό την αξιολόγηση των επιπέδων της OPG σε ασθενείς με ΝΟΔ φαίνεται ότι το σύστημα των κυτοκινών OPG/RANK-RANKL ενέχεται άμεσα στη διαμόρφωση του ρυθμού του οστικού μεταβολισμού, πιθανά σαν μεσολαβητής της δράσης της PTH. Τα επίπεδα της OPG βρέθηκαν πάνω από τα φυσιολογικά σε όλες τις μορφές ΝΟΔ, αλλά στους ασθενείς με ΑΔΟΝ ήταν συγκριτικά χαμηλότερα από αυτά των ασθενών με ΥΠΟΝ ή ΜΟΝ. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της OPG ίσως βοηθήσει στο μέλλον στη διάγνωση του τύπου της ΝΟΔ, σε ασθενείς με ενδιάμεσες τιμές PTH (< 300pg/ml).

Για την διάγνωση της δηλητηρίασης με αλουμίνιο γίνεται προσδιορισμός των επιπέδων αυτού με τη μέθοδο της ηλεκτροθερμικής φασματομετρίας απορρόφησης. Σε φυσιολογικά άτομα τα επίπεδα αλουμινίου είναι < 10 ng/ml ενώ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κάθαρση, συχνά κυμαίνονται μεταξύ 15-40 ng/ml. Τιμές > 50 ng/ml είναι ενδεικτικές κάποιου βαθμού πρόσφατης υπερφόρτωσης αλλά δεν αντιστοιχούν με ακρίβεια στα ιστικά αποθέματα (ήπαρ και οστά) του αλουμινίου. Σε αυτή την περίπτωση εφαρμόζεται η δοκιμασία πρόκλησης με δεσφεροιξαμίνη, μία χηλική ουσία που κινητοποιεί τα ιστικά αποθέματα αλουμινίου. Μία τιμή αλουμινίου > 200 ng/ml είναι ενδεικτική δηλητηρίασης από αλουμίνιο ενώ μία χαμηλή τιμή σε συνδυασμό με πολύ υψηλή PTH ορού σχεδόν την αποκλείει.

Τέλος στην παρακολούθηση των νεφροπαθών σε περιτοναϊκή κάθαρση για τουλάχιστο 5 χρόνια, γίνεται και προσδιορισμός της β2-Μικροσφαιρίνης (β2M) για τη διάγνωση της αμυλοείδωσης.

Απεικονιστικός έλεγχος

Ο οστικός ακτινολογικός έλεγχος δεν χρησιμοποιείται συχνά στη ΝΟΔ γιατί δεν είναι διαφωτιστικός. Στα αρχικά στάδια της νόσου είναι συνήθως αρνητικός ενώ όταν υπάρχουν

θετικά ευρήματα, η νόσος είναι ήδη αρκετά προχωρημένη. Ευρήματα ενδεικτικά ΥΠΟΝ αποτελούν οι υποπεριοστικές απορροφήσεις, η οστεόλυση των άκρων της τελικής φάλαγγας των δακτύλων, η διάβρωση του ακρωμιακού άκρου της κλειδαρίας, η λεπτή διάστιξη του κρανίου, η πάχυνση της διπλόης και ακόμα ειδικότερα η περιφερική οστεοσκλήρυνση των οσφυϊκών σπονδύλων. Τα ψευδοκατάγματα (ζώνες Looser) είναι ενδεικτικά ΟΜ.

Για την εκτίμηση της υπερπλασίας των παραθυροειδών αδένων χρησιμοποιείται συνήθως το υπερηχογράφημα υψηλής ευκρίνειας. Στις περιπτώσεις με ασαφή ευρήματα από το υπερηχογράφημα ή υποψίας έκτοπου παραθυροειδικού ιστού μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σπινθηρογράφημα με Tc99 sestamibi και η υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία.

Οστική βιοψία

Αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση του τύπου της ΝΟΔ καθώς κανένας συνδιασμός βιοχημικών παραμέτρων δεν είναι επαρκώς ακριβής. Η μέθοδος αυτή εμφανίζει όμως μειονεκτήματα με σημαντικότερα το γεγονός ότι είναι επεμβατική, δύσκολη τεχνικά και ακριβή. Η κλασσική θέση της βιοψίας είναι η πρόσθια άνω λαγόνιος άκανθα όπου υπερισχύει το σπογγώδες οστούν γιατί εκεί η οστική ανακατασκευή είναι εντονότερη και επομένως εμφανέστερη. Εκτός από τις γνωστές παραμέτρους της οστικής ιστομορφομετρίας (όγκος οστεοειδούς, αριθμός οστεοκλαστών, ρυθμός οστικής παραγωγής και μετάλλωσης, παρουσία αλουμινίου, και ποσοστό μυελικής ίνωσης) η χρησιμοποίηση τελευταία τεχνικών μοριακής βιολογίας και ανοσοϊστοχημείας, αναμένεται να προσθέσει και νούντριες πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργία και την αλληλεπίδραση των οστικών κυττάρων, οι οποίες μπορεί να χρησιμεύσουν στην ακριβέστερη διάγνωση των μορφών της ΝΟΔ.

Πίνακας 2. Ενδείξεις οστικής βιοψίας

- Πριν από παραθυροειδεκτομή, σε ασθενείς με σημαντική έκθεση σε αλουμίνιο
- Πριν από παραθυροειδεκτομή, σε διαβητικούς ασθενείς με μικρή έκθεση σε αλουμίνιο
- Πριν από την έναρξη αγωγής με δεσφεριοξαμίνη
- Για την επιβεβαίωση της οστικής νόσου χαμηλής εναλλαγής σε συμπτωματικούς ασθενείς (ΑΔΟΝ ή δηλητηρίαση με αλουμίνιο)
- Σε συμπτωματικούς ασθενείς με ενδιάμεσες τιμές PTH (100-450 pg/ml)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ANTIMΕΤΩΠΙΣΗ

Στην αντιμετώπιση της ΝΟΔ πρέπει να ακολουθούνται μερικές βασικές αρχές που έχουν διατυπωθεί πρόσφατα μετά από συναίνεση ειδικών στο θέμα επιστημόνων.

- Οι διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου, φωσφόρου και βιταμίνης D, όπως και άλλων τοπικών και συστηματικών παραγόντων, παίζουν ένα ρόλο κλειδί στην ανάπτυξη του δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού στην XNA.
- Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός πρέπει να προλαμβάνεται και να θεραπεύε-

ται ξεκινώντας από τα στάδια προ της αιμοκάθαρσης με χαμηλές δόσεις ασβεστίου και /ή βιταμίνης D και αργότερα με τη στέρηση του διαιτητικά προσλαμβανόμενου φωσφόρου. Τα επίπεδα της 25(OH)D πρέπει να ελέγχονται και να διατηρούνται μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα.

- Η θεραπεία της υπερφωσφοραιμίας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη αντιμετώπιση των προχωρημένων σταδίων του δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού, αφενός γιατί σχετίζεται άμεσα με αυξημένη θνησιμότητα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και αφετέρου γιατί αποτελεί ένα σημαντικό ερέθισμα στην αυξημένη έκκριση PTH και στην αντίσταση στη θεραπεία με βιταμίνη D. Παρόλα αυτά όμως, η ρύθμιση του φωσφόρου παραμένει δύσκολη σε πάρα πολλούς ασθενείς.
- Η καταστολή της PTH δεν θα πρέπει να υπερβολική αλλά να διατηρείται σε επίπεδα μεγαλύτερα από το 2-3πλάσιο του φυσιολογικού.
- Η πρόσληψη επίσης της έκθεσης σε αλουμίνιο είναι εξέχουσας σημασίας στην αντιμετώπιση των ασθενών με XNA, με δεδομένη τη δράση του στα οστά (οστεομαλακία) καθώς και την πιθανή πρόκληση εγκεφαλοπάθειας και αναιμίας. Εντούτοις, αυξημένος αριθμός σπονδυλικών καταγμάτων (10% περισσότερο από διπλή στη γενικό πληθυσμό) έχει αναφερθεί ακόμα και επί απουσίας υπερφόρτωσης από αλουμίνιο. Σε περιπτώσεις αρρώστιας υπερφωσφοραιμίας, η χορήγηση για μικρά χρονικά διαστήματα φωσφοροδεσμευτικών με βάση το αλουμίνιο, μπορεί να πετύχει ικανοποιητικό έλεγχο αυτής.
- Τα φωσφοροδεσμευτικά που περιέχουν ασβέστιο αποτελούν σήμερα τη θεραπεία πρώτης εκλογής. Εντούτοις ενέχουν τον κίνδυνο πρόκλησης θετικού ισοζυγίου ασβεστίου, με υπερασβεστιαιμικά επεισόδια και πιθανά αυξημένη αγγειακή ασβέστωση. Επομένως, επί παρουσίας εξωσκελετικών επασβεστώσεων, η χρησιμοποίηση φωσφοροδεσμευτικών που περιέχουν ασβέστιο ή σκευασμάτων ενεργού βιταμίνης D θα πρέπει να γίνεται υπό στενή παρακολούθηση και να προτιμούνται οι νεότερες και χωρίς αλουμίνιο μορφές φωσφοροδεσμευτικών.
- Η επίδραση των από τον στόματος, ή ενδοφλεβίως χορηγουμένων αναλόγων της βιταμίνης D στην καταστολή της PTH είναι καλά τεκμηριωμένη. Η χορήγησή τους συνιστάται υπό την προϋπόθεση ότι τα επίπεδα του φωσφόρου στο αίμα είναι φυσιολογικά. Η χορήση των ασβεστιομικητικών δεύτερης γενιάς φαίνεται ελπιδοφόρα αλλά προς το παρόν είναι υπό διερεύνηση
- Το περιεχόμενο στο διάλυμα ασβέστιο θα πρέπει να είναι 1.5-1.75 mM κατά την αιμοκάθαρση. Μια συγκέντρωση 1.5 mM είναι προτιμότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα ασβεστίου και /ή ανάλογα βιταμίνης D ώστε να αποφευχθεί ένα θετικό ισοζύγιο ασβεστίου ενώ σε ασθενείς που δε λαμβάνουν τα παραπάνω συμπληρώματα, η συγκέντρωση του ασβεστίου στο διαλύτη θα πρέπει να είναι 1.75 mM ώστε να αποφευχθεί το αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου. Επίσης υπερβολικά χαμηλή συγκέντρωση ασβεστίου στο διαλύτη πρέπει να αποφεύγεται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα

γιατί η ύπαρξη αρνητικού ισοζυγίου ασβεστίου για μεγάλα χρονικά διαστήματα επιδεινώνει τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

- Η παραθυρεοειδεκτομή είναι το ύστατο μέσο ελέγχου του τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, χωρίς να υπάρχει συναίνεση στην χειρουργική τεχνική. Σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού, ή σε αυτούς στους οποίους δεν υπάρχει σαφής πληροφόρηση για προηγούμενη έκθεση σε αλουμίνιο δεν συνιστάται η ολική παραθυρεοειδεκτομή.
- Η δηλητηρίαση με αλουμίνιο αντιμετωπίζεται συνήθως αποτελέσματικά με την χορήγηση δεσφεριοξαμίνης. Στις περιπτώσεις όπου η τοξική δράση του αλουμινίου έχει οδηγήσει σε ΑΔΟΝ, τα αποτελέσματα της απαλούμινωσης είναι αμφίβολα.

Πίνακας 3. Κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση του οστικού μεταβολισμού στη XNA

	Στόχος ασβεστίου (mg/dL)		Στόχος φωσφόρου (mg/dL)		Στόχος iPTH (pg/mL)	
Στάδιο XNA	3-4	5	3-4	5	3-4	5
Ευρώπη	8.8-11.0	8.8-11.0	2.5-4.6	4.6-5.6	85-170	85-170
2000						
Αυστραλία 2000	Δεν υπάρχει σύσταση	8.8-10.4	Δεν υπάρχει σύσταση	<6.8 προτιμητέο <5.6	2-3 πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού	
Αμερική 2003	“Φυσιολογικό”	8.8-9.5	3-4.6	3.5-5.5	35-110	150-300

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΝΟΔ αποτελεί μία σοβαρή επιπλοκή της XNA, η οποία σχετίζεται με κακή ποιότητα ζωής και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. Γι αυτό επιβάλλεται η αξιολόγηση της παρούσας κατάστασης και κατανομής των διαφόρων μορφών της και ο καθορισμός των ανάλογων θεραπευτικών στόχων. Η οστική βιοψία παραμένει η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση του ακριβούς τύπου των παθολογικών μεταβολών του οστικού μεταβολισμού. Υπάρχει όμως ανάγκη τυποποίησης της ιστολογίας των οστών και της τεχνικής της βιοψίας καθώς και ανάγκη αποσαφήνισης του επιθυμητού στόχου ως προς τους βιοχημικούς δείκτες, ώστε να επιτρέπουν την ακριβέστερη, μη επεμβατική αξιολόγηση της σκελετικής δραστηριότητας.

Σήμερα στην αντιμετώπιση της ΝΟΔ δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στον έλεγχο των επιπέδων του φωσφόρου, στη “φυσιολογικοπόίηση” των επιτεδών του ασβεστίου και στην αποφυγή αφενός της “υπερκαταστολής” της παραθυροδόνης και αφετέρου της υπερφόρωσης με ασβέστιο. Τα ανωτέρω, σε συνδυασμό με την χορηγιμοποίηση θεραπευτικά καινούργιων φωσφοροδεσμευτικών ουσιών, αναλόγων της βιταμίνης D και ασβεστοιμικητικών ουσιών δεύτερης γενιάς, μπορούν να βελτιώσουν την αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς

υπερπαραθυρεοειδισμού και κατά συνέπεια την αλινική έκβαση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με XNA.

ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΗΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ

Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί ουσιαστικά μια φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού σε κάθε κατάσταση η οποία μακροχρόνια διαταράσσει την ομοιοστασία του ασβεστίου προς την κατεύθυνση του αρνητικού ισοζυγίου. Τέτοιες καταστάσεις είναι η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη και η μειωμένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου καθώς και η μειωμένη νεφρική επαναρρόφηση αυτού. Το γήρας φαίνεται ότι σχετίζεται με τις ανωτέρω καταστάσεις οι οποίες τείνουν να μειώσουν το ασβέστιο του ορρού, με επακόλουθο αντιρροπιστική αύξηση της έκκρισης PTH και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι με την πάροδο της ηλικίας η νεφρική λειτουργία μειώνεται σταδιακά (ο ΡΣΔ από 125ml/min στην ηλικία των 20 ετών πέφτει σε 50 ml/min στην ηλικία των 80 ετών) ενώ παράλληλα παρατηρείται σταδιακή αύξηση των επιπέδων της PTH. Η μειωμένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου μπορεί να επίσης να σχετίζεται με το γήρας αλλά οφείλεται κυρίως σε ανεπάρκεια της βιταμίνης D (μειωμένη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, μειωμένη ικανότητα δέρματος για σύνθεση προβιταμίνης D, κακή διατροφή, ηπατική δυσλειτουργία, έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και χρόνια λήψη αντιεπιληπτικών) ή σε νοσήματα του γαστρεντερικού (σύνδρομο δυσαπορρόφησης, νόσος Crohn, νόσος Whipple, γαστρεκτομή ή εντερεκτομή).

Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει αφενός σε αύξηση του ατελώς μεταλλωμένου οστεοειδούς (οστεομαλακία) και αφετέρου σε αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και επομένως επιδείνωση της γεροντικής οστεοπόρωσης.

Η διάγνωση γίνεται με τον προσδιορισμό των επιπέδων της PTH, του ασβεστίου, του φωσφόρου και της 25(OH)D. Η αύξηση της PTH είναι σχετικά μικρή και σπάνια υπερβαίνει το 30-50% της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Αντίθετα το ασβέστιο και ο φωσφόρος του αίματος ανευρίσκονται κατά κανόνα χαμηλά. Η αποβολή του ασβεστίου στο 24ωρο είναι συνήθως χαμηλή (< 2mg/kg βάρους) πλην των περιπτώσεων νεφρογενούς υπερασβεστιουργίας. Ως προς τα επίπεδα της 25(OH)D δεν υπάρχει ομοφωνία στον καθορισμό των κατώτατων φυσιολογικών ορίων και του ορισμού της ανεπάρκειας της ορμόνης. Αυτό οφείλεται στη δυσκολία που υπάρχει τόσο στη μεθοδολογία της μέτρησης, όσο και στις τιμές αναφοράς φυσιολογικών ατόμων καθώς και το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις της δεν υπόκεινται σε κάποιο ομοιοστατικό μηχανισμό ρύθμισης αλλά εξαρτώνται από τον τρόπο ζωής και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Σε πρόσφατες μελέτες διαφαίνεται η τάση αύξησης του κατώτερου ορίου αναφοράς στα 20 ng/ml και προτείνεται η σταδιοποίηση της ανεπάρκειας της 25(OH)D σε ήπια, μέτρια και σοβαρή σύμφωνα και με τις αντίστοιχες τιμές της PTH και με την ιστολογική εικόνα του οστού.(Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Πρόταση για σταδιοποίηση της ανεπάρκειας της 25(OH)D

Στάδια ανεπάρκειας	Επίπεδα 25(OH)D (ng/ml)	Αύξηση PTH	Οστικός μεταβολισμός (ng/ml)
ΗΠΠΑ	10-20	15%	Φυσιολογικός ή αυξημένος
ΜΕΤΡΙΑ	5-10	15-30%	Αυξημένος
ΣΟΒΑΡΗ	<5	>30%	Ανεπαρκής μετάλλωση Αρχόμενη ή έκδηλη οστεομαλακία

Η αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς υπεροπαραθυρεοειδισμού γίνεται ανάλογα με το αίτιο που προκαλεί την αύξηση της PTH. Συνήθως χορηγούνται βιταμίνη D ή τα παράγωγα της (1α(OH)D=One-Alpha ή 1,25(OH)₂D=Calcitriol) και μερικές φορές συμπληρωματικά ασβέστιο. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να ελέγχονται συχνά τα επίπεδα ασβέστιου αίματος και ούρων 24ωρου (περίπου ανά δύμηνο) λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερασβεστιαιμίας, υπερασβεστιουρίας και νεφρασβέστωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hruska K, Teitelbaum S 1995 Renal Osteodystrophy. N Engl J Med 333: 166-174
2. Elder G 2002 Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. J Bone Miner Res 17: 2094-2105
3. Hruska K, Saab G, Chaudhary L, Quinn C, Lund R, Surendran K 2004 Kidney-bone, bone-kidney and cell-cell communications in renal osteodystrophy. Semin Nephrol 24: 25-38
4. Gonzalez E 2000 The role of cytokines in skeletal remodelling: possible consequences for renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant 15: 945-950
5. Murray T, Rao L, Divieti P, Bringhurst R 2004 Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. Endocr Rev (In Press)
6. Ferreira M 2000 Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is needed. Nephrol Dial Transplant 15(Suppl 5): 8-14
7. Martin K and Olgaard K 2004 Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. Am J Kidney Dis 43: 558-565
8. Cannata JB 2000 Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover. Nephrol Dial Transplant 15(Suppl 5): 15-17
9. Martin K, Akhtar I, Gonzalez A 2004 Parathyroid hormone: new assays, new receptors. Semin Nephrol 24: 3-9
10. Coen G, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Fischer MS, Jankovic L, Manni M, Morosetti M, Moscaritolo E, Sardella D, Bonucci E 2002 Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant 17: 233-238
11. Curhan G 2004 Fooling the parathyroid gland – will there be health benefits? N Engl J Med 350: 1565-1567

12. Locatelli F, Cannata-Andia J, Drueke T, Horl W, Fouque D, Heimburger O, Ritz E 2002 Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 17: 723-731
13. Moe S and Drueke T 2004 Controversies in bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43: 552-557
14. Urena P and Frazao J 2003 Calcimimetic agents: review and perspectives. *Kidney Int* 63 (Suppl 85): S91-S96
15. Cunningham J and Sprague S 2004 Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43: 566-571
16. Dusso A, Thadhani R, Slatopolsky E 2004 Vitamin D receptor and analogs. *Semin Nephrol* 24: 10-16
17. Lips P 2001 Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 22: 477-501
18. Gomez-Alonso C, Naves-Diaz M, Fernandez-Martin J, Diaz-Lopez J, Fernandez-Coto M, Cannata-Andia J 2003 Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int* 63(Suppl 85): S44-S48