

**Πρέπει να χρησιμοποιούνται δεσμευτικά του φωσφόρου στα στάδια 3 και 4 της χρόνιας νεφρικής νόσου;**

Ο Ρi είναι σημαντικός για τη ζωή και εμπλέκεται σε πολλά και σημαντικά βιολογικά συστήματα. Υπάρχει στον οργανισμό και εντοπίζεται κυρίως ενδοκυττάρια ή στο διάμεσο χώρο (90% του συνολικού Ρi) και κυρίως αποθηκεύεται στα οστά. Μόνο το 1% είναι διαλυμένο στο αίμα.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι ο Ρi διεγείρει τους παραθυρεοειδείς να εκκρίνουν την παραθορμόνη, την παραγωγή από το ενδοθήλιο ειδών ελεύθερων ριζών οξυγόνου και την απόπτωση, όπως επίσης και την αγγειακή επασβέστωση. Είναι αξιοσημείωτη η σχέση μεταξύ φωσφαταιμίας και κινδύνου θανάτου σε νόσο των μετάλλων της ΧΝΝ, η οποία είναι γραμμική και στατιστικά σημαντική για επίπεδα μέσα στα φυσιολογικά όρια.

Αν και οι πληροφορίες δεν είναι καταληκτικές σχετικά με τον αιτιολογικό ρόλο του Ρi του ορού και των βλαβών από τα διάφορα όργανα, η υπερφωσφαταιμία μάλλον παριστάνει ένα επιφανόμενο μιας μεταβολικής επιπλοκής, η οποία αρχίζει στην πορεία της ΧΝΝ και είναι ένας δείκτης μη αντιρροπούμενης νεφρικής ανεπάρκειας.

Ο Ρi του ορού προσδιορίζεται από την διαιτητική πρόσληψη και τον μεταβολισμό των οστών, όπως και από την αποβολή του από τους νεφρούς και το έντερο. Πληροφορίες από πειράματα σε ζώα και ανθρώπους δείχνουν μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης του Ρi και αποβολής του στα ούρα, κάτι που δείχνει ότι δεν υπάρχει ανασταλτικός μηχανισμός της απορρόφησής του στο έντερο και η νεφρική του αποβολή είναι ο κύριος ρυθμιστής του ισοζυγίου του.

Καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειώνεται στη ΧΝΝ, φωσφατουρικοί παράγοντες όπως ο FGF-23 ή η παραθορμόνη εκκρίνονται για να εμποδίσουν το θετικό ισοζύγιό του και τη υπερφωσφαταιμία.

Η χρήση του ανθρακικού ασβεστίου ως δεσμευτικού του Ρi αν και μειώνει τον Ρi των ούρων κατά 22%, σχετίζεται με σημαντική αύξηση της ασβέστωσης των στεφανιαίων, της αορτής και γενικά των αγγείων. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι απαιτείται προσοχή στη χρήση των δεσμευτικών αυτών σε νορμοφωσφαταιμικούς ασθενείς με υπολειμματική νεφρική λειτουργία. Έτσι θεωρείται σήμερα ότι τα νορμοφωσφαταιμικά άτομα με ΧΝΝ μάλλον δεν ωφελούνται από την αντιμετώπιση του Ρi με τη χρήση δεσμευτικών και γι' αυτό πρέπει να αποφεύγονται.

Από την άλλη μεριά μελέτες έδειξαν ότι τα δεσμευτικά του Ρi βελτιώνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ωστόσο, το  $Ca^{2+}$  μάλλον συμβάλλει στην απελευθέρωση του FGF-23 και στην παραγωγή του και δεν επιτρέπει τη μεσολάβηση στην αποκατάσταση της διαστολής.

Μία μετα-ανάλυση πρόσφατα έδειξε ότι ο έλεγχος του Ρi σε υπερφωσφαταιμικά άτομα μπορεί να είναι ωφέλιμος. Ωστόσο, παραμένει να διευκρινιστεί αν αυτό είναι δευτερογενές, εξαιτίας της διόρθωσης του Ρi ή αν ευθύνεται άλλος παράγοντας εκτός από τον Ρi (λ.χ. ο FGF-23).

Παρά το ότι χειρισμοί στο μεταβολισμό του Ρi ή και χορήγηση δεσμευτικών είναι ωφέλιμοι, τα επίπεδα του Ρi το αίμα δεν αποτελούν σημαντικό δείκτη του ισοζυγίου του και πιθανά να μην είναι χρήσιμα για την διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών με νορμοφωσφαταιμία. Έχει δειχτεί μία διαβαθμισμένη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερων επιπέδων Ρi στο αίμα με τη θνητότητα και τη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου μεταξύ ατόμων με ΧΝΝ σταδίων 3-4. Αρκετές μελέτες έχουν επίσης δείξει συσχέτιση μεταξύ υψηλότερων επιπέδων Ρi στο αίμα και ασβέστωσης των στεφανιαίων αγγείων, των καρδιακών βαλβίδων και ταχεία εξέλιξη της ΧΝΝ προς το τελικό στάδιο και την αιμοκάθαρση.

Η μείωση του Ρi στο αίμα άμεσα και έμμεσα αναστέλλει τη σύνθεση της  $1,25(OH)_2D_3$ , τη μορφή της βιταμίνης D που είναι βιολογικά ενεργή και της Klotho (συμπαράγοντας του FGF-23) με σημαντικές επιπτώσεις στη γήρανση και τη νόσο.

Μελέτες έδειξαν ότι τα δεσμευτικά του Ρi σε ασθενείς με ΧΝΝ και οι επιδράσεις τους στα επίπεδα του Ρi του αίματος ήταν μηδαμινές έως ασήμαντες, όπως το ίδιο ασήμαντες ήταν και οι επιδράσεις στις ορμόνες του μεταβολισμού των οστών και οι σημερινές ενδείξεις δείχνουν ότι δεν πρέπει τα δεσμευτικά του Ρi να αναγράφονται στους ασθενείς αυτούς.

Συγκεντρώσεις Ρi 6 mg/dl και Ca<sup>2+</sup> 10,4 mg/dl είναι βέβαιο ότι προκαλούν εναπόθεση Ca<sup>2+</sup> στις λείες μυϊκές ίνες.

Μία δίαιτα χαμηλής σύνθεσης σε πρωτεΐνες και δεσμευτικά του Ρi μειώνουν σημαντικά τον Ρi των ούρων 24ώρου και επηρεάζουν το ισοζύγιο του Ρi του οργανισμού. Πάντως η χαμηλή δίαιτα σε Ρi (και λευκώματα) διαπιστώθηκε ότι μειώνει την εξέλιξη της πειραματικής ΧΝΝ και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο για θάνατο κατά 32%, γι' αυτό και είναι λογικό να μειώνονται τα επίπεδα του Ρi σε υπερφωσφαταιμικά άτομα με ΧΝΝ.

Τα δεσμευτικά του Ρi εισήχθησαν στην θεραπευτική των ασθενών με ΧΝΝ από το 1942. Η μελέτη REIN έδειξε ότι ο Ρi του ορού δεν προβλέπει μόνο την πρόοδο των πρωτεϊνουρικών ασθενών με ΧΝΝ, αλλά επίσης εξασθενεί έντονα την νεφροπροστατευτική απάντηση στους αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης στους ασθενείς αυτούς (τα υψηλά επίπεδα του Ρi στους ασθενείς με λευκωματουρία πιθανά είναι η συνέπεια μάλλον και όχι η αιτία της λευκωματουρίας).

Προς το παρόν, η χρήση των δεσμευτικών του Ρi πρέπει να συστήνεται μόνο στους πάσχοντες από ΧΝΝ με υπερφωσφαταιμία (6,5-7 mg/dl), επίπεδα που σχετίζονται με σαφή κίνδυνο για θάνατο ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση.