



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

*ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»*

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
«Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΠΟΥΛΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

«Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ CΥΣΤΑΤΙΝ-C ΣΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ
ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΙΣΧΙΟΥ ΣΕ ΥΠΕΡΗΛΙΚΕΣ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: κ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗΣ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2020



NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL

POST-GRADUATE PROGRAM
METABOLIC BONE DISEASES

«CYSTATIN-C AND THE RISK OF HIP FRACTURES IN THE
ELDERLY»

MASTER THESIS

KONSTANTINA PAPAKONSTANTINOPOULOU

Supervisor: George Lyritis, Professor of Orthopedics, University of Athens,
Medical School

ATHENS 2020

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά τον ομότιμο καθηγητή ορθοπαιδικής Γεώργιο Π. Λυρίτη, για την άοκνη και αδιαμαρτύρητη θερμή του καθοδήγηση και υποστήριξη, χωρίς τις οποίες δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση αυτού του πονήματος.

Βιογραφικό σημείωμα

Η Παπακωνσταντινοπούλου Κωνσταντίνα γεννήθηκε το 1988 στην Αθήνα και μεγάλωσε στην Πάτρα. Αποφοίτησε το 2005 από το 6ο Λύκειο Πατρών και εισήχθη στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης από την οποία και αποφοίτησε το 2011 με βαθμό «Λίαν Καλώς».

Από το 2016 έως και σήμερα είναι μεταπτυχιακή φοιτήτρια στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και στο πρόγραμμα «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών». Έχει εργαστεί ως Ιατρός υπόχρεη υπηρεσίας υπαίθρου στο Άγονο Περιφερειακό Ιατρείο Πύργου Σάμου (2012-2013), ως Ειδικευόμενη Παθολογίας στο «Γενικό Νοσοκομείο Καλαμάτας» (2013-2015) και ως Ειδικευόμενη Νεφρολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Σάμου «Άγιος Παντελεήμων» (2015).

Σήμερα ζει και εργάζεται στην Αθήνα ως Ειδικευόμενη Ιατρός Νεφρολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Κοργιαλένιο- Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ. (2016-σήμερα). Ομιλεί τρεις ξένες γλώσσες, Αγγλικά, Ισπανικά και Γερμανικά.

Περίληψη

Η παρούσα εργασία αποτελεί προϊόν βιβλιογραφικής ανασκόπησης αναφορικά με τη χρήση της Cystatin C για τη μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και μέσω αυτής την καλύτερη πρόβλεψη των καταγμάτων ισχίου σε υπερήλικες. Αρχικά γίνεται αναφορά στην ταξινόμηση της χρόνιας νεφρικής νόσου, τον επιπολασμό αυτής και τις διάφορες μεθόδους μέτρησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (συμπεριλαμβανομένης και της μέτρησης με Cystatin C). Ακολουθεί η ανάλυση των μεταβολικών νοσημάτων των οστών που μπορεί να υπάρχουν σε υπερήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Συγκεκριμένα αναλύονται η νόσος των οστών και των μετάλλων της νεφρικής νόσου (που περιλαμβάνει την αδυναμική νόσο, την οστεομαλακία, την ινώδη κυστική οστεΐτιδα και τη μικτή νόσο) και η οστεοπόρωση. Το επόμενο μέρος σχολιάζει τη σημασία αυτών των παθήσεων των οστών στον κίνδυνο κατάγματος ισχίου. Το τελευταίο μέρος της εργασίας αναλύει την πρόσφατη βιβλιογραφία που σχετίζεται με τη χρήση και τη σημασία της cystatin C στην πρόβλεψη καταγμάτων ισχίου σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τέλος ακολουθεί η συζήτηση, στην οποία συνοψίζονται τα βασικά σημεία της εργασίας και γίνεται λόγος στα ερωτήματα που έμειναν αναπάντητα και τις νέες προκλήσεις για περαιτέρω έρευνα που προέκυψαν.

Λέξεις κλειδιά: υπερήλικες, χρόνια νεφρική νόσος, κάταγμα ισχίου, Cystatin C

Abstract

This work consists a literature review regarding the use of cystatin C in the estimation of glomerular filtration rate and through this, the better prediction of hip fractures in the elderly. First, we mention the classification of chronic kidney disease, its prevalence and the different methods for the glomerular filtration rate measurement (including the use of cystatin C). Then there is a description of different types of metabolic bone disease that may exist in elderly patients with chronic kidney disease. More specifically we discuss the chronic kidney disease mineral and bone disorders (including adynamic bone disease, osteomalacia, osteitis fibrosa and mixed uremic osteodystrophy) and osteoporosis. The next section describes the role of these metabolic bone diseases to hip fracture risk. The last part of this review comments the most recent literature on the use and importance of cystatin C in the prediction of hip fractures in elderly patients. Finally, there is a discussion which focuses on the basic points of this project and where unanswered questions and new challenges for research are discussed.

Keywords: elderly, chronic kidney disease, hip fracture, Cystatin C

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	IV
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	IV
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	V
ABSTRACT	VI
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	VII
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	IX
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	X
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	XI
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	XIII
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	- 1 -
1. Η ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ	- 4 -
2. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	- 4 -
2.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	- 4 -
2.2 Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	- 7 -
2.3 Ο ΡΥΘΜΟΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ (GFR)	- 8 -
2.3.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ GFR	- 8 -
2.3.2 ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΤΟΥ GFR	- 10 -
3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΣΤΗ ΧΝΝ	- 12 -
3.1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΣΤΗ ΧΝΝ	- 12 -
3.2 ΧΝΝ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	- 16 -
4. ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΣΕ ΥΠΕΡΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΧΝΝ	- 19 -
5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ CYSSTATIN C	- 21 -
5.1 Η CYSSTATIN C	- 21 -

5.1.1	ΑΠΟ ΤΙ ΕΠΗΡΕΑΖΕΤΑΙ Η CΥSTATIN C.....	- 22 -
5.1.2	Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ CΥSTATIN C ΣΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ EGFR.....	- 22 -
5.1.3	CΥSTATIN C ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ.....	- 22 -
5.1.4	CΥSTATIN C ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	- 23 -
6.	CΥSTATIN C ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ	- 23 -
6.1	CΥSTATIN C ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΜΑΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	- 23 -
6.2	CΥSTATIN C ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΙΣΧΙΟΥ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ- 25	-
6.3	Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ CΥSTATIN C ΣΕ ΑΛΛΟΥΣ ΤΟΜΕΙΣ	- 28 -
7.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	- 29 -
8.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	- 33 -

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 2-1. Συγκέντρωση στο πλάσμα ουσιών που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση του eGFR. (τροποποιημένο από Ferguson, 2015)(19). - 9 -

Εικόνα 3-1. Οι μορφές της CKD- MBD (τροποποιημένο από Moe, 2006)(24)..... - 14 -

Εικόνα 3-2. Ιστολογικές μορφές της νεφρικής οστεοδυστροφίας (τροποποιημένο από Eveneroel, 2017) (31)..... - 14 -

Εικόνα 3-3. HRpQCT μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας, γυναίκας με ΧΝΝ χωρίς κάταγμα και γυναίκας με ΧΝΝ με κάταγμα (τροποποιημένο από Jamal, 2015)(50)- 18 -

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2-1. Κατηγοριοποίηση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου βάσει GFR (τροποποιημένο από K/DOQI, 2002)(3). - 5 -

Πίνακας 2-2. Κατηγοριοποίηση ΧΝΝ βάσει GFR (ml/min/1.73m²) (τροποποιημένο από Stevens, 2013)(4). - 6 -

Πίνακας 2-3. Κατηγοριοποίηση ΧΝΝ βάσει λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (τροποποιημένο από Stevens, 2013)(4)..... - 6 -

Πίνακας 2-4. Εξισώσεις υπολογισμού GFR (τροποποιημένο από Lamb, 2014)(17) ... - 11 -

Πίνακας 3-1. Σταδιοποίηση της CKD- MBD. (τροποποιημένο από Moe, 2006)(24)- 13 -

Πίνακας 3-2. Σύστημα TMV ταξινόμησης της νεφρικής οστεοδυστροφίας (τροποποιημένο από Moe, 2006)(24)..... - 15 -

Συντομογραφίες

ONB	Οξεία Νεφρική Βλάβη
ΣΒ	Σωματικό Βάρος
ΤΣΧΝΝ	Τελικό Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Νόσου
ΧΝΝ	Χρόνια Νεφρική Νόσος
ALP	Alkaline Phosphatase
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
BSAP	Bone Specific Alkaline Phosphatase
CKD- MBD	Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	C- reactive Protein
CTX	C- terminal cross-linking Telopeptide of type I Collagen
eCICr	estimated Creatinine Clearance
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
eGFR _{Cr}	estimated Glomerular Filtration Rate based on Creatinine
eGFR _{Cys}	estimated Glomerular Filtration Rate based on Cystatin C
FGF-23	Fibroblast Growth Factor -23
GFR	Glomerular Filtration Rate, Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης
HPTH	Hyperparathyroidism, Υπερπαραθυρεοειδισμός
HRpQCT	High-resolution Peripheral Quantitative Computerized Tomography
IL-6	Interleukin- 6
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease study
mGFR	measured Glomerular Filtration Rate

PENIA	Latex Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay
PETIA	Particle Enhanced Turbidimetric Immunoassay
PINP	Procollagen Type I N Propeptide
PTH	Parathyroid hormone, Παραθορμόνη
ROD	Renal Osteodystrophy, Νεφρική Οστεοδυστροφία
S _{Cr}	Serum Creatinine
S _{Cys}	Serum Cystatin C
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRAP5a	Tartrate Resistant Acid Phosphatase

Πρόλογος

Η εργασία μου ως κλινική ιατρός και η εξειδίκευσή μου στη νεφρολογία με έφερε τα τελευταία χρόνια αντιμέτωπη με το μεγάλο και δύσκολα αντιμετωπίσιμο πρόβλημα των καταγμάτων ισχίου στους ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι πάσχουν συγχρόνως από χρόνια νεφρική νόσο οποιουδήποτε σταδίου. Είναι γνωστό εδώ και έτη πως η αυξημένη επίπτωση των καταγμάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών οδηγεί όχι μόνο σε μακροχρόνιες και υψηλού κόστους νοσηλείες αλλά πολλές φορές και σε θάνατο. Ανακάλυψα σχετικά νωρίς με την τριβή μου με τους ασθενείς αυτούς πως η βέλτιστη αντιμετώπισή τους θα ήταν η έγκαιρη αναγνώριση του αυξημένου καταγματικού κινδύνου και συνεπώς η έγκαιρη θεραπεία του υποκείμενου αιτίου.

Κάνοντας ανασκόπηση στη βιβλιογραφία διαπίστωσα πως η κλασική μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και συνεπώς σταδιοποίηση της νεφρικής νόσου με τη χρήση της κρεατινίνης ορού είναι ανεπαρκής για τη συσχέτισή της με τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου στους ηλικιωμένους. Έτσι, θεώρησα απαραίτητη μία βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη χρήση ενός άλλου βιοδείκτη, της Cystatin C, στη δυνατότητα πρόβλεψης του κατάγματος ισχίου στους υπερήλικες.

Η διερεύνηση του θέματος στηρίχθηκε στην βιβλιογραφική ανασκόπηση των συγκεκριμένων ερευνητικών ερωτημάτων, με οδηγό την κλινική μου εμπειρία από την καθημερινή ενασχόληση μου με τους νεφρολογικούς ασθενείς που κινδυνεύουν από κάταγμα ισχίου, σε μια προσπάθεια για την έγκαιρη αναγνώρισή τους και χορήγηση κατάλληλης θεραπείας προκειμένου να αποφευχθεί το κάταγμα και οι απώτερες συνέπειες τους.

Εισαγωγή

Οι ηλικιωμένοι, οριζόμενοι ως οι άνθρωποι ηλικίας άνω των 65 ετών, είναι ο πιο ταχέως αυξανόμενος πληθυσμός. Η γήρανση του πληθυσμού φέρνει την ιατρική κοινότητα αντιμέτωπη με παθήσεις που παλαιότερα δεν ήταν τόσο συχνές αλλά στην Τρίτη ηλικία έχουν αυξημένη επίπτωση. Μία από αυτές είναι η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN).

Η XNN ταξινομείται σε διακριτά στάδια ανάλογα με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR), τα οποία έχουν τη χρησιμότητα να κατηγοριοποιούν τους ασθενείς ανάλογα με τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων επιπλοκών της νόσου. Ο GFR μπορεί να μετρηθεί άμεσα (measured GFR, mGFR) με τη μέτρηση κάθαρσης ουσιών εξωγενώς χορηγούμενων, που είναι μεν η μέθοδος αναφοράς, αλλά είναι τεχνικά δύσκολη και αυξημένου κόστους εξέταση. Από την άλλη, ο GFR δύναται να υπολογιστεί με μαθηματικούς τύπους (estimated GFR, eGFR) οι οποίοι χρησιμοποιούν τη μέτρηση ενδογενών ουσιών που πληρούν ορισμένα χαρακτηριστικά (μη επαναρρόφηση και απέκκριση από τα νεφρικά σωληνάκια, σταθερή ημερήσια παραγωγή κ.ά.). Τέτοιες ουσίες είναι η γνωστή και καθημερινά χρησιμοποιούμενη κρεατινίνη αλλά και η Cystatin C, στην οποία επικεντρώνεται η παρούσα εργασία.

Σε αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, κεντρικό θέμα έχουν τα μεταβολικά νοσήματα των οστών που σχετίζονται με τη XNN δηλαδή η παλαιότερα αποκαλούμενη νεφρική οστεοδυστροφία (renal osteodystrophy, ROD) και σήμερα γνωστή ως Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD- MBD). Η CKD- MBD εμφανίζεται μετά το στάδιο 3 της XNN και είναι ιδιαίτερα συχνή όσο προχωρούμε προς το τελικό στάδιο (ΤΣΧΝΝ). Η παθοφυσιολογία τους έχει την αρχή της στη νεφρική κατακράτηση φωσφόρου, την αύξηση της παραθορμόνης (PTH) και την εμφάνιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (HPTH), στη διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου και την έλλειψη της βιταμίνης D. Η CKD- MBD ανάλογα με το βαθμό επιμετάλλωσης και ανακατασκευής του οστού παίρνει μία από τις

τέσσερις μορφές: αδυναμική νόσος, οστεομαλακία, ινώδης οστεΐτιδα, μικτή ουραιμική νόσος.

Πέραν αυτής της οντότητας, οι ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί πάσχουν παράλληλα και από οστεοπόρωση, με τους γνωστούς κινδύνους για κάταγμα που επιφέρει η πάθηση αυτή.

Εκτός τούτου, οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι συχνά ηλικιωμένοι και με πολλαπλές συννοσηρότητες όπως ο διαβήτης, το σύνδρομο ευθραυστότητας, η αναιμία κ.ά. και είναι εξ' ορισμού πληθυσμός υψηλού κινδύνου για κάταγμα ισχίου.

Οι υπάρχουσες μέθοδοι αναγνώρισης των ασθενών που είναι υποψήφιοι για κάταγμα ισχίου δεν είναι αξιόπιστες στη ΧΝΝ. Συγκεκριμένα, η DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) που χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, στα πλαίσια της ΧΝΝ δεν είναι αξιόπιστη. Ο λόγος για αυτό είναι πως η συνύπαρξη CKD- MBD μπορεί να αντιστοιχεί σε μέτρηση οστικής πυκνότητας (BMD) χαμηλή, φυσιολογική ακόμη και υψηλή με DXA. Το FRAX score δεν έχει ούτε αυτό αξιοπιστία στη ΧΝΝ. Η εξέταση εκλογής σε ασθενείς με ΧΝΝ από το στάδιο 3 και μετά είναι η οστική βιοψία, εξέταση όμως που διενεργείται σε περιορισμένα κέντρα και είναι παρεμβατική.

Έτσι, προέκυψε η ανάγκη για ανεύρεση μεθόδων που να μπορούν εύκολα και μη επεμβατικά να αναγνωρίσουν ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίοι να έχουν αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα ισχίου. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ασχολήθηκε με τη σχέση της Cystatin C , μιας ενδογενώς παραγόμενης ουσίας που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του eGFR , και των καταγμάτων ισχίου στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Τα αποτελέσματα που θα παρατεθούν στη συνέχεια είναι αρκετά ενθαρρυντικά ως προς τη χρήση της Cystatin C στην πρόβλεψη των καταγμάτων ισχίου. Υπάρχουν αρκετές έρευνες οι οποίες έχουν συσχετίσει την αυξημένη Cystatin C και το χαμηλό eGFR μετρημένο με Cystatin C (eGFR_{Cys}) και όχι με την κρεατινίνη (eGFR_{Cr}) με τα κατάγματα ισχίου στους ηλικιωμένους. Αυτή η σύνδεση σύμφωνα με τους μελετητές αποδίδεται βασικά στην προχωρημένη ΧΝΝ την οποία αντικατοπτρίζει η πιο υψηλή Cystatin C που έχουν τα γκρουπ ασθενών με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου.

Η Cystatin C έχει επίσης μελετηθεί και για άλλους σκοπούς διότι έχει βρεθεί να σχετίζεται με την καρδιαγγειακή θνητότητα και άλλα συμβάματα σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη και για την επιβεβαίωση αυτών των θετικών για τη Cystatin C αποτελεσμάτων αλλά και για τη συμπερίληψη μεγαλύτερου αριθμού ανδρών στις μελέτες.

1. Η Τρίτη Ηλικία

Στην ιατρική κοινότητα ένας κοινά αποδεκτός ορισμός των υπερηλίκων είναι τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Αυτή η σύμβαση έχει προκύψει ήδη από το 1935 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, από ένα συνταξιοδοτικό νόμο που όριζε ως ηλικία συνταξιοδότησης και ηλικία ανάγκης για κοινωνικές παροχές την ηλικία των 65 ετών. Έκτοτε συνηθίζεται να ονομάζουμε υπερήλικες τους ανθρώπους που ξεπερνούν το ανωτέρω ηλικιακό όριο(1).

Οι υπερήλικες είναι ο πιο γρήγορα αυξανόμενος πληθυσμός στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Στοιχεία τόσο από τις ΗΠΑ όσο και από την Ευρώπη υπολογίζουν πως αυτή η ηλικιακή κατηγορία θα ανέρχεται στο 20% του πληθυσμού το 2030 και στο 24% του πληθυσμού το 2060 στις ΗΠΑ και την Ευρώπη αντίστοιχα(1).

Στοιχεία του 2017 από τον οργανισμό Ηνωμένων Εθνών δείχνουν την σχέση των υπερηλίκων με τα άτομα ηλικίας 0-9 ετών (0,4 και 1,1 δισεκατομμύρια πληθυσμού αντίστοιχα) και πώς αυτή προβλέπεται να ανατραπεί έως το 2050 (2,1 και 1,4 αντίστοιχα)(2).

Έτσι, γίνεται αντιληπτή η σημασία επικέντρωσης των διαφόρων ερευνών και μελετών στο συγκεκριμένο ηλικιακό γκρουπ, καθ' ότι αυξάνει με ταχείς ρυθμούς, έχει ιδιαιτερότητες ως προς την παθοφυσιολογία των παθήσεων και την αντιμετώπισή τους και ολόένα περισσότερο απασχολεί το σύστημα υγείας.

2. Χρόνια Νεφρική Νόσος

2.1 Ταξινόμηση της Χρόνια Νεφρικής νόσου

Έχουν γίνει προσπάθειες από διάφορους οργανισμούς για την βέλτιστη ταξινόμηση της χρόνιας νεφρικής νόσου έτσι ώστε να αναγνωρίζονται καλύτερα οι ασθενείς που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για κατάληξη σε τελικό

στάδιο νεφρικής νόσου και εκείνοι που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών . Έτσι, ξεκινώντας από την ταξινόμηση K/DOQI (the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) του 2002 σαν ΧΝΝ ορίζονται οι δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες του νεφρού διάρκειας μεγαλύτερης των 3 μηνών, με ή χωρίς ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR<60 ml/min/1.73 m²) ή η μείωση του GFR χωρίς άλλη ένδειξη νεφρικής βλάβης(3).

Η ταξινόμηση κατά K/DOQI της ΧΝΝ φαίνεται στον πίνακα 2-1.

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73 m ²)
1	Νεφρική Βλάβη με αυξημένο ή φυσιολογικό GFR	≥90
2	Νεφρική Βλάβη με ήπια πτώση του GFR	60-89
3	Μέτρια πτώση του GFR	30-59
4	Σοβαρή πτώση του GFR	15-29
5	Νεφρική Ανεπάρκεια	<15 ή αιμοκάθαρση

Πίνακας 2-1. Κατηγοριοποίηση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου βάσει GFR (τροποποιημένο από K/DOQI, 2002)(3).

Ο οργανισμός KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) στις τελευταίες οδηγίες που εξέδωσε το 2012 όρισε τη ΧΝΝ ως τη δομική ή λειτουργική ανωμαλία του νεφρού διάρκειας >3 μήνες και την κατηγοριοποίησε βάσει GFR σε έξι στάδια (G1-G5, βλ. πίνακα 2-2) και βάσει της μέτρησης της αλβουμίνης των ούρων (βλ. πίνακα 2-3)(4).

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73 m ²)
G1	Νεφρική Βλάβη με αυξημένο ή φυσιολογικό GFR	≥90
G2	Νεφρική Βλάβη με ήπια πτώση του GFR	60-89
G3a	Ήπια με μέτρια πτώση του GFR	45-59
G3b	Μέτρια με σοβαρή πτώση του GFR	30-44
G4	Σοβαρή πτώση του GFR	15-29
G5	Νεφρική Ανεπάρκεια	<15

Πίνακας 2-2. Κατηγοριοποίηση ΧΝΝ βάσει GFR (ml/min/1.73m²) (τροποποιημένο από Stevens, 2013)(4).

A1	A2	A3
Φυσιολογική ή ηπίως αυξημένη	Μετρίως αυξημένη	Πολύ αυξημένη
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol

Πίνακας 2-3. Κατηγοριοποίηση ΧΝΝ βάσει λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (τροποποιημένο από Stevens, 2013)(4).

Παρατηρώντας τις παραπάνω δύο κατηγοριοποιήσεις μπορούμε να συμπεράνουμε πως η ΧΝΝ κατηγοριοποιείται αναλόγως σε 5 ή έξι στάδια

(ανάλογα με τις οδηγίες), εκ των οποίων ιδίως τα 2 πρώτα είναι δύσκολο να διαγνωστούν καθ' ότι συνήθως απαιτούν διερεύνηση με πιο ειδικές εξετάσεις (γενική εξέταση ούρων, λεύκωμα ούρων 24ωρου, απεικονιστικές εξετάσεις) για να τεθεί η διάγνωση. Συνεπώς, πρωιμότερα στάδια νεφρικής νόσου, λόγω απουσίας συμπτωματολογίας και κλινικο-εργαστηριακής βαρύτητας συχνά υποδιαγιγνώσκονται (5). Η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη θεραπείας και παρακολούθησης του ασθενούς με ΧΝΝ είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου να προληφθούν οι επιπλοκές της νόσου(6). Έτσι, τονίζεται η σημασία της ανεύρεσης μεθόδων για την διάγνωση της νόσου ήδη σε πολύ πρώιμο στάδιο.

2.2 Η επίπτωση της Χρόνια Νεφρικής νόσου

Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως με υπολογιζόμενο παγκόσμιο επιπολασμό περισσότερο από 10% του πληθυσμού(7–9), με υπεροχή των γυναικών έναντι των ανδρών και υψηλό κόστος για τα συστήματα υγείας (8,10). Υπολογίζεται πως μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες υπάρχουν 13,4 εκ. άνθρωποι που πάσχουν από ΧΝΝ σταδίου 3(5,11). Η νόσος ενοχοποιείται για μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης, αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και κατάληξη σε τελικό στάδιο ΧΝΝ (12,13) καθώς και αυξημένο αριθμό νοσηλειών με κυριότερες αιτίες τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τις λοιμώξεις και οι επιπλοκές από το μυοσκελετικό σύστημα(14).

Είναι πλέον γνωστό πως ο αριθμός των ασθενών με ΧΝΝ (σύμφωνα με τον ορισμό που αναφέρθηκε παραπάνω) αυξάνεται παγκοσμίως και ιδίως αυτή των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση(11). Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ είναι η ηλικία, το φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η υπέρταση κ.ά. (15). Ακόμα μεγαλύτερη όμως είναι η συχνότητα εμφάνισης πιο πρώιμων σταδίων της νόσου, τα οποία μπορούν να διαγνωστούν μόνο μέσω εργαστηριακών και άλλων ειδικών εξετάσεων (11).

Από στοιχεία των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής οι ασθενείς άνω των 65 ετών πάσχουν σε υψηλό ποσοστό (περίπου 20%) από μέτρια έως σοβαρή νεφρική νόσο(5). Τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ αφορούν το 35% των ασθενών άνω των 70 ετών (8). Αυτό μπορεί εν μέρει να οφείλεται και στην αύξηση της

επιβίωσης, επομένως τη γήρανση του πληθυσμού(15), η οποία από μόνη της προδιαθέτει σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας(3,6,8). Επιπλέον, η CKD είναι από τις πρώτες αιτίες θανάτου σε βιομηχανοποιημένες χώρες (11) και είναι συχνότερη στον αναπτυσσόμενο κόσμο, όπως στην Ευρώπη, τον Καναδά, την Αυστραλία και λιγότερο συχνή σε περιοχές όπως η υποσαχάρια Αφρική και η Ινδία(8).

Λόγω λοιπόν της υψηλής επίπτωσης της ΧΝΝ σε πρώιμο στάδιο όσο αυξάνεται η ηλικία των πασχόντων και της οικονομικής επίπτωσης στο σύστημα υγείας έχει στραφεί η έρευνα στην εύρεση νέων μεθόδων για την έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία τόσο της ίδιας της νόσου όσο και των επιπλοκών της .

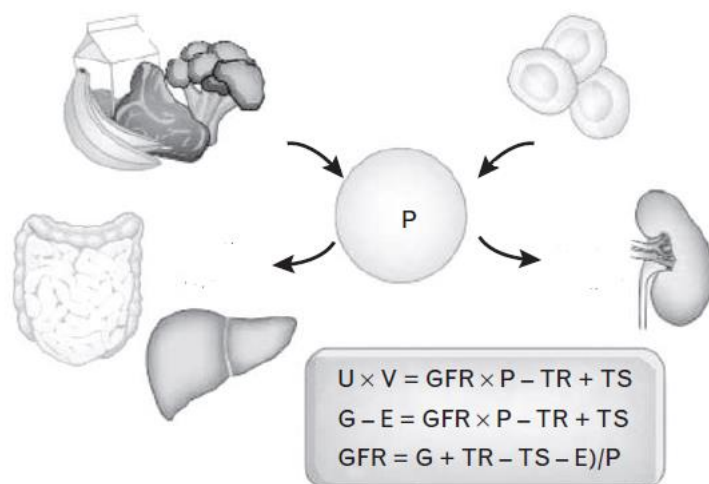
2. 3 Ο ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (GFR)

2. 3. 1 Μέθοδοι Μέτρησης του GFR

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι ο ρυθμός με τον οποίο μία ουσία διηθείται από το νεφρικό σπείραμα στη μονάδα του χρόνου και μετράται σε ml/min. Αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και τελικά κατηγοριοποίησης της χρόνιας νεφρικής νόσου(6). Ο GFR μπορεί είτε να υπολογιστεί μαθηματικά κατά προσέγγιση μέσω εξισώσεων (estimated GFR, eGFR) χρησιμοποιώντας τη μέτρηση ενδογενώς παραγόμενων ουσιών (κρεατινίνη, Cystatin C), είτε άμεσα να υπολογιστεί (measured GFR, mGFR) η κάθαρση ουσιών εξωγενώς χορηγούμενων (π.χ. η κάθαρση ινουλίνης η οποία αποτελεί και τη gold standard μέθοδο) (16,17) . Η ινουλίνη, αλλά και γενικότερα ο μετρούμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (mGFR) δεν χρησιμοποιούνται ευρέως λόγω της δυσκολίας της μεθόδου, του υψηλού κόστους και της μειωμένης διαθεσιμότητας των χρησιμοποιούμενων ουσιών(16). Οι μέθοδοι αυτές παραμένουν διαθέσιμες για επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών (π.χ. καρκινοπαθείς υπό χημειοθεραπεία)(18).

Όσον αφορά τον eGFR, όπως φαίνεται στην εικόνα 2-1, στον υπολογισμό του υπεισέρχονται τα επίπεδα στο πλάσμα(p) της χρησιμοποιούμενης ουσίας που παράγεται ενδογενώς και εξαρτώνται από την ημερήσια παραγωγή της

από τα κύτταρα και την τροφή (g) και την απομάκρυνσή της από το πεπτικό, το ήπαρ(e) και το νεφρό(UV)(19).



Εικόνα 2-1. Συγκέντρωση στο πλάσμα ενδογενών ουσιών που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση του eGFR. UV απέκκριση από τα ούρα, P πλάσμα, G παραγωγή, E απομάκρυνση, GFR ρυθμός σπειραματικής διήθησης, TR σωληναριακή επαναρρόφηση, TS σωληναριακή απέκκριση, τροποποιημένο από Ferguson 2015(19).

Προκειμένου να μετρηθεί ο eGFR πρέπει να επιλεγεί η κατάλληλη ουσία για μέτρηση. Η ιδανική ουσία θα πρέπει βέλτιστα να βρίσκεται σε σταθερή παραγωγή και συγκέντρωση στο πλάσμα και να απεκκρίνεται πλήρως από το νεφρό, χωρίς να επαναρροφάται ή να απεκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάκια. Ουσίες που έχει βρεθεί να πλησιάζουν αυτά τα χαρακτηριστικά και χρησιμοποιούνται συχνότερα για τη μέτρηση του eGFR είναι η κρεατινίνη και Cystatin C.

Στην καθ' ημέρα κλινική πράξη χρησιμοποιείται η κρεατινίνη για τη μέτρηση του eGFR. Η κρεατινίνη είναι πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους (113 D) και είναι μεταβολικό προϊόν της φωσφορικής κρεατίνης στους μυς. Δεν έχει μεγάλη ημερήσια διακύμανση, δεν συνδέεται με πρωτεΐνες και διηθείται ελεύθερα από τα σπειράματα ενώ ένα μικρό ποσοστό απεκκρίνεται από τα σωληνάκια (16). Η κρεατινίνη παρ' όλα αυτά δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη διότι χαρακτηριστικά απαιτείται μείωση του GFR κατά 50% προκειμένου να

φανεί άνοδός της στον ορό(16). Εκτός τούτου, η κρεατινίνη επηρεάζεται από τη μυϊκή μάζα έτσι ώστε να μην αποτελεί αξιόπιστο δείκτη σε μεγάλες ηλικίες όπου η μυϊκή μάζα είναι μειωμένη(6,16). Λόγω των προαναφερθέντων μειονεκτημάτων κερδίζει έδαφος ο υπολογισμός του GFR με χρήση εναλλακτικών ουσιών και ιδιαίτερα με της Cystatin C.

Η Cystatin C είναι πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους (13kD) που βρίσκεται σε όλα τα εμπύρρηνα κύτταρα σε σταθερή παραγωγή(16) και ανήκει στη οικογένεια αναστολέων κυστεΐνο- πρωτεασών. Είναι χρήσιμο εργαλείο για τη μέτρηση του GFR γιατί διηθείται πλήρως από το σπείραμα ενώ μεταβολίζεται πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Πλεονέκτημά της είναι το γεγονός πως δεν επηρεάζεται όπως η κρεατινίνη από τη μυϊκή μάζα αλλά μπορεί να μεταβληθεί η τιμή της σε άλλες περιπτώσεις π.χ. αναλόγως θυρεοειδικής λειτουργίας και λήψης γλυκοκορτικοειδών (16). Πολλές έρευνες έχουν δείξει πως η Cystatin C ορού είναι πιο ευαίσθητη από την κρεατινίνη ορού για την αξιολόγηση της βλάβης της διηθητικής λειτουργίας (20,21). Μελέτες για την ανάδειξη και άλλων βιοδεικτών πλην της κρεατινίνης και της Cystatin C δεν έχουν μέχρι στιγμής αξιόλογα αποτελέσματα(22,23).

2. 3. 2 Εξισώσεις υπολογισμού του GFR

Οι επικρατέστερες εξισώσεις για τον υπολογισμό του GFR είναι η Cockcroft Gault, η MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study) και η CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) οι οποίες φαίνονται στον πίνακα 2-4.

Συντομογραφία Εξίσωσης	Εξίσωση υπολογισμού GFR
Cockcroft and Gault	$eClCr = \frac{(140 - \text{ηλικία}) \times \Sigma B}{(72 \times Scr)} \times 0.85 \text{ (για γυναίκες)}$
MDRD	$175 \times Scr^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (για γυναίκες)}$
CKD-EPI creatinine	$141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Ηλικία}} \times 1.018 \text{ (για γυναίκες)}$ όπου κ είναι 0.7 για γυναίκες ή 0.9 για άνδρες, α είναι -0.329 για γυναίκες and -0.411 για άντρες, \min είναι το ελάχιστο του Scr/κ ή 1, και \max είναι το μέγιστο του Scr/κ ή 1
CKD-EPI cystatin C	$133 \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Age}} \times 0.932$ (για γυναίκες) \min είναι το ελάχιστο του Scr/κ ή 1, και \max είναι το μέγιστο του Scr/κ ή 1.
CKD-EPI cystatin-creatinine	$135 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-0.601} \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} \times 0.969$ [για γυναίκες], κ είναι 0.7 για γυναίκες και 0.9 για άντρες, α είναι -0.248 για γυναίκες και -0.207 για άντρες, \min είναι το ελάχιστο του Scr/κ ή 1, και \max είναι το μέγιστο του Scr/κ ή 1.

Πίνακας 2-4. Εξισώσεις υπολογισμού GFR (τροποποιημένο από Lamb 2014(17))

Η Cockcroft Gault δεν είναι αξιόπιστη σε οιδηματώδεις και παχύσαρκους ασθενείς ενώ η MDRD δεν είναι ακριβής σε υψηλές τιμές GFR. Γενικά θεωρείται πιο αξιόπιστη η μέτρηση με CKD-EPI τόσο για υψηλά όσο και για χαμηλά GFR (16). Προκειμένου να υπερνικηθούν τα προβλήματα που προαναφέρθηκαν με τη χρήση της κρεατινίνης, χρησιμοποιούνται τύποι με βάση την cystatin C και συνδυασμός Cystatin C και κρεατινίνης (CKD- EPI_{CYS}, CKD-EPI_{CR-CYS})(16).

3. Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών στη ΧΝΝ

3.1 Διαταραχή των οστών και των μετάλλων στη ΧΝΝ

Η διαταραχή του μεταβολισμού των μετάλλων αλλά και η οστική νόσος είναι συχνές επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής νόσου με δυσμενή πρόγνωση όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη θνητότητα(24). Μέχρι σχετικά πρόσφατα χρησιμοποιούνταν ο όρος Νεφρική Οστεοδυστροφία (Renal Osteodystrophy- ROD) για να περιγράψει διαταραχές που αφορούσαν τη μορφολογία του οστού (οι οποίες ποσοτικοποιούνται με την οστική βιοψία και τη χρήση της ιστομορφομετρίας)(24,25).

Το πρόβλημα που προέκυψε με αυτό τον ορισμό της οστικής νόσου της ΧΝΝ είναι πως δεν αποτυπώνει επακριβώς την υποκείμενη παθοφυσιολογία της νεφρικής οστικής νόσου και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτή.

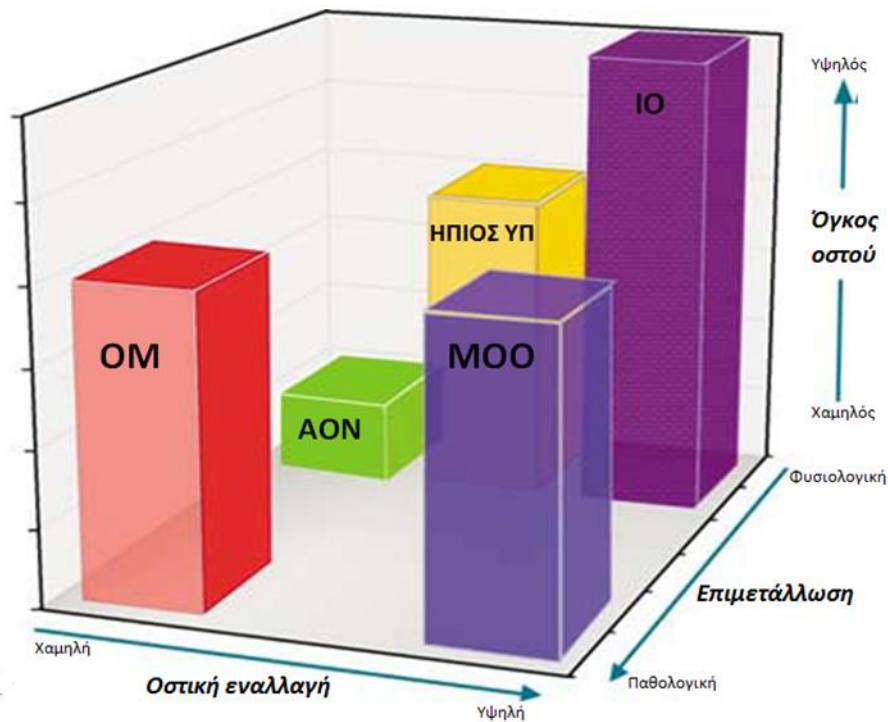
Έτσι, το 2006, ο οργανισμός KDIGO όρισε την διαταραχή οστών και μετάλλων της ΧΝΝ (Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders, CKD- MBD) ως μία συστηματική διαταραχή που σχετίζεται με τη ΧΝΝ και αποτελείται από τρεις διαφορετικούς τύπους διαταραχής οι οποίες είναι: 1) διαταραχή του μεταβολισμού των μετάλλων (διαταραχή μεταβολισμού του ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης ή και βιταμίνης D), 2) διαταραχή της δομής και σύστασης του οστού (διαταραχή επιμετάλλωσης, ανακατασκευής, ανάπτυξης, όγκου και αντοχής) και 3) αγγειακή ή άλλη εξωσκελετική ασβεστοποίηση(24,26–28).

Η προτεινόμενη σταδιοποίηση της CKD- MBD φαίνεται στον πίνακα 3-1.

Τύπος ^a	Εργαστηριακό εύρημα	Οστική νόσος	Ασβεστοποί- ηση
L	+	-	-
LB	+	+	-
LC	+	-	+
LBC	+	+	+

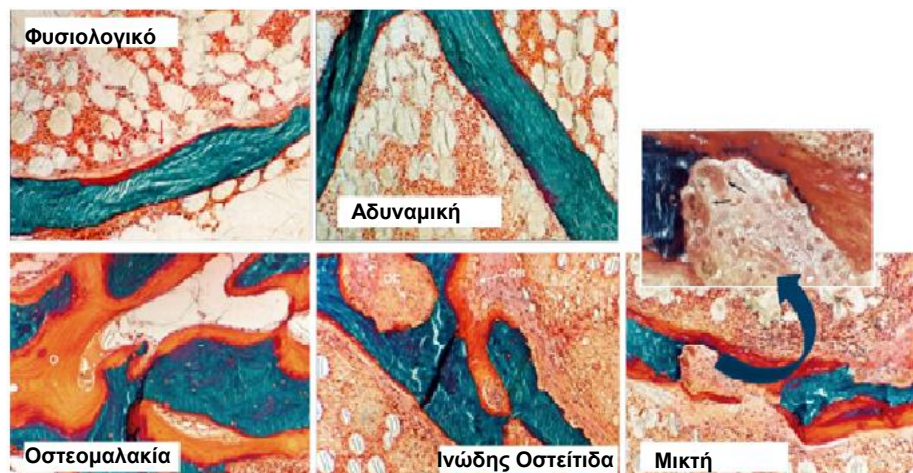
Πίνακας 3-1. Σταδιοποίηση της CKD- MBD. L (Laboratory abnormalities- εργαστηριακά ευρήματα, B (bone disease- οστική νόσο, C (calcification- ασβεστοποίηση, αγγειακή ή μαλακού ιστού) (τροποποιημένο από Moe, 2006)(24)

Ανάλογα με το βαθμό οστικής ανακατασκευής και επιμετάλλωσης η CKD-MBD μπορεί να πάρει τη μορφή της αδυναμικής νόσου, της οστεομαλακίας, της κυστικής οστεΐτιδας και της μικτής ουραιμικής οστεοδυστροφίας (εικόνα 3-1)(29). Σε μελέτη 84 ασθενών με ΤΣΧΝΝ που υποβλήθηκαν σε βιοψία οστού φάνηκε το 62% να έχουν παθολογική βιοψία , ενώ η συχνότερη οστική νόσος ήταν η αδυναμική (23%), ακολουθούμενη από τη μικτή (18%), την οστεομαλακία (12%) και τέλος την ινώδη οστεΐτιδα (σχετιζόμενη με τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ΗΡΤΗ, 9%) (30).



Εικόνα 3-1. Μορφές της νεφρικής οστεοδυστροφίας ανάλογα με το βαθμό επιμετάλλωσης και οστικής εναλλαγής. ΟΜ οστεομαλακία, ΑΟΝ αδυναμική νόσος, ΥΠ υπερπαραθυρεοειδισμός, ΙΟ ινώδης οστεΐτιδα, ΜΟΟ μικτή ουραιμική οστεοδυστροφία (τροποποιημένο από Moe, 2006)(24)

Η ιστολογική απεικόνιση αυτών των βλαβών φαίνεται στην εικόνα 3-2.



Εικόνα 3-2. Ιστολογικές μορφές της νεφρικής οστεοδυστροφίας (τροποποιημένο από Eveneroel, 2017) (31)

Για την ιστολογική ταξινόμηση της νεφρικής οστεοδυστροφίας χρησιμοποιείται το σύστημα οστικής εναλλαγής, επιμετάλλωσης , όγκου (TMV system-πίνακας 3-2)(24)

Turnover	Mineralization	Volume
Χαμηλό	Φυσιολογικό	Χαμηλό
Φυσιολογικό	-	Φυσιολογικό
Υψηλό	Παθολογικό	Υψηλό

Πίνακας 3-2. Σύστημα TMV ταξινόμησης της νεφρικής οστεοδυστροφίας (τροποποιημένο από Moe, 2006)(24)

Η CKD- MBD μπορεί να εμφανιστεί νωρίς στην πορεία της χρόνιας νεφρικής νόσου και η βαρύτητα αυξάνεται όσο προχωρά η νεφρική νόσος, ιδίως σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (32). Το 50% των ασθενών με ήπια νεφρική ανεπάρκεια υπολογίζεται πως έχει ήδη ιστολογικές διαταραχές στα οστά (33). Η CKD- MBD έχει ισχυρή συσχέτιση με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο, καρδιαγγειακά νοσήματα και αυξημένη θνητότητα (32).

Παθοφυσιολογικά , ακόμη και σε αρχικά στάδια (ήδη από το στάδιο 2 της ΧΝΝ) επηρεάζεται η απέκκριση του φωσφόρου και αυξάνεται ο FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23), διαταραχές που προηγούνται των παθολογικών εργαστηριακών ευρημάτων στις τιμές του φωσφόρου, του ασβεστίου και της PTH (32,34,35). Η μειωμένη παραγωγή 1,25 (OH)Vit D₃ και η κατά συνέπεια μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου καθώς και η κατακράτηση φωσφόρου οδηγούν τελικά σε αύξηση της PTH και σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, με απώτερη επιπλοκή τη διαταραχή του οστικού μεταβολισμού, την οστική απορρόφηση και τον αυξημένο καταγματικό κίνδυνο(32,36,37). Επιπρόσθετα, τα παθολογικά επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου είναι υπεύθυνα για την αγγειακή ασβεστοποίηση και ο ίδιος ο παράγων FGF-23 έχει ενοχοποιηθεί ότι προκαλεί υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας με άμεση επίδραση στο μυοκαρδιακό κύτταρο (32).

Πολλές θεραπείες έχουν χρησιμοποιηθεί στοχεύοντας στον υπερπαραθυρεοειδισμό. Επιγραμματικά μεταξύ αυτών είναι η θεραπεία με δεσμευτικά φάρμακα του φωσφόρου, ασβεστομιμητικά φάρμακα, την καλσιτριόλη και η χειρουργική παραθυρεοειδεκτομή(38,39). Βέβαια η υπερθεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού έχει δειχθεί και αυτή με τη σειρά της προβληματική, καθώς ασθενείς με χαμηλές τιμές PTH έχουν υψηλότερα ποσοστά κατάγματος ισχίου σε σχέση με ασθενείς με υψηλότερη PTH(40).

Η χρήση των βιοχημικών δεικτών (όπως η PTH και η ALP) για τη διάγνωση της νεφρικής οστεοδυστροφίας καθώς και η χρήση της DXA για την πρόβλεψη του καταγματικού κινδύνου έχει αμφισβητηθεί (41).

Η DXA μετρά την οστική πυκνότητα και είναι καλό εργαλείο μόνο για τους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1-3, ενώ σε στάδια 4-5 υποεκτιμά τον κίνδυνο κατάγματος (42). Εκτός αυτού, μπορεί να μας δώσει πληροφορίες μόνο για την οστική μάζα αλλά όχι για την οστική ανακατασκευή ή την επιμετάλλωση, δηλαδή την ποιότητα του οστού(41). Η οστική βιοψία παραμένει η εξέταση εκλογής για της διάγνωση της νεφρικής οστεοδυστροφίας(31,43), αλλά ταυτόχρονα παραμένει εξέταση που δεν πραγματοποιείται σε όλα τα κέντρα και είναι παρεμβατική. Με καλά αποτελέσματα έχει δοκιμαστεί η μέτρηση του TBS (trabecular bone score) που προκύπτει από τη DXA για την αξιολόγηση της ποιότητας του οστού σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ(44–46).

Για τη διάγνωση της CKD-MBD και την εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου έχει προταθεί επίσης η χρήση δεικτών οστικής ανακατασκευής όπως τα PINP, CTX, BSAP και TRAP5a χωρίς όμως να υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση τους (47). Επίσης διεξάγεται έρευνα για εύρεση και νέων βιοδεικτών όπως η μέτρηση του FGF-23, της α-klotho πρωτεΐνης και της σκληροστίνης (48). Η χρήση των βιοδεικτών αυτών φείδεται ειδικότητας και ευαισθησίας για τη διάγνωση της υποκείμενης παθολογίας του οστού (49). Εκτιμώντας τα παραπάνω, προκύπτει η ανάγκη για νέους βιοδείκτες προκειμένου να εκτιμάται ο κίνδυνος κατάγματος σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

3.2 ΧΝΝ και οστεοπόρωση

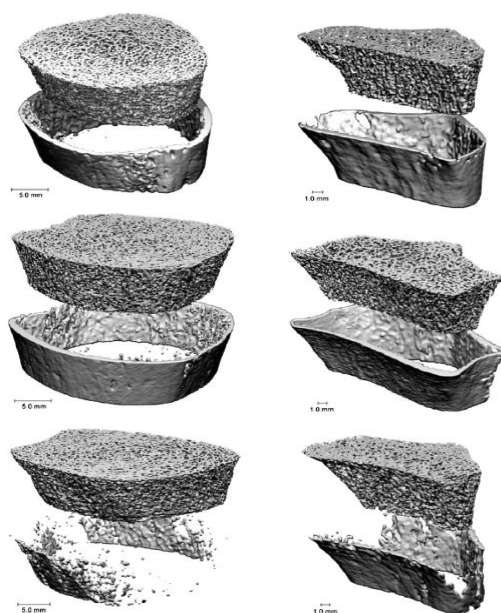
Η οστεοπόρωση είναι μία πολυγονιδιακή, επηρεαζόμενη από περιβαλλοντικούς παράγοντες νόσος. Σύμφωνα με τον WHO ορίζεται ως η μειωμένη οστική μάζα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστού που προκαλεί μειωμένη οστική αντοχή και προδιαθέτει τελικά σε κάταγμα(50–52). Ποσοτικά ορίζεται ως η μέτρηση οστικής πυκνότητας (με μέθοδο DXA) με Tscore= -2,5 σταθερές αποκλίσεις ή χαμηλότερη, σε σχέση με υγιείς γυναίκες(53). Αποτελεί γνωστό και βασικό παράγοντα για κατάγματα ευθραυστότητας ιδίως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ο αθροιστικός κίνδυνος για κάταγμα σε Καυκάσιες γυναίκες ξεπερνά το 50% στη διάρκεια της ζωής) τα οποία επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξάνουν τη θνητότητα (54). Γυναίκες με ένα κάταγμα έχουν αυξημένες πιθανότητες για νέα κατάγματα στο μέλλον(55). Στατιστικά στοιχεία από τις ΗΠΑ δείχνουν πως το 2010 υπήρχαν 10 εκατομμύρια Αμερικανοί άνω των 50 ετών με διαγνωσμένη οστεοπόρωση και υπολογίζεται πως η οστεοπόρωση ευθύνεται για 1,5 εκατομμύριο καταγμάτων κάθε έτος(56–58) . Η σχέση της οστεοπόρωσης με την Τρίτη ηλικία είναι γνωστή όπως είναι επίσης γνωστή η προοδευτική μείωση της BMD από την 4^η δεκαετία της ζωής και μετά(59).

Η μέθοδος μέτρησης της οστικής πυκνότητας(DXA) αλλά και η πιο σύγχρονη μέτρηση και ο υπολογισμός του καταγματικού κινδύνου μέσω του FRAX score μπορούν να μας αναγνωρίσουν ασθενείς υποψήφιους για αντιοστεοπορωτική αγωγή(50). Η DXA εκτιμά το σκέλος της ποσότητας του οστού ενώ η ποιότητα του οστού εκτιμάται με την οστική βιοψία (μικροαρχιτεκτονική, ανακατασκευή, δομή κολλαγόνου κ.ά.) η οποία είναι και η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση των οστικών παθήσεων(53).

Τα δεδομένα όμως τροποποιούνται στο πλαίσιο της νεφρικής νόσου. Τόσο η οστεοπόρωση όσο και ΧΝΝ αυξάνουν την επίπτωσή τους με την ηλικία, συνυπάρχουν αρκετά συχνά και η μία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την άλλη: η οστεοπόρωση επιδεινώνει την απελευθέρωση φωσφόρου από τα οστά και η ΧΝΝ επιδεινώνει την οστεοπόρωση (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός)(54). Η ανισορροπία μεταξύ παραγωγής-απορρόφησης οστού, οδηγεί στη λέπτυνση του οστού, χαρακτηριστικό της οστεοπόρωσης αλλά και της νεφρικής οστεοδυστροφίας(60). Τα κατάγματα λοιπόν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν σχετιστεί όχι μόνο με την

CKD- MBD αλλά και με την οστεοπόρωση που μπορεί να συνοδεύει τη νεφρική οστική νόσο(61).

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης στα στάδια 1-3 της ΧΝΝ είναι πιο απλή και ο λόγος είναι πως στα αρχικά αυτά στάδια δεν είναι τόσο έκδηλες οι βλάβες που οφείλονται στην CKD- MBD(62). Τα δεδομένα όμως τροποποιούνται σε πιο προχωρημένα στάδια: η διάγνωση της οστεοπόρωσης σε προχωρημένα στάδια νεφρικής νόσου (στάδιο 4 και 5) είναι διάγνωση εξ' αποκλεισμού η οποία δεν μπορεί να βασιστεί μόνο στα κατάγματα και τη χαμηλή οστική πυκνότητα στην DXA αλλά ούτε στο FRAX score, το οποίο δεν έχει επιβεβαιωμένα αποτελέσματα στη νεφρική ανεπάρκεια(61). Η δυσκολία της βιοψίας οστού έχει ήδη αναφερθεί. Η High-resolution peripheral quantitative computerized tomography (HRpQCT) στον πήχη ή την κνήμη προβλέπει καλύτερα τον καταγματικό κίνδυνο αλλά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρέως (61). Εικόνες από αυτή τη μέθοδο φαίνονται στην εικόνα 3-3.



Εικόνα 3-3. HRpQCT μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας, γυναίκας με ΧΝΝ χωρίς κάταγμα και γυναίκας με ΧΝΝ με κάταγμα (τροποποιημένο από Jamal, 2015)(50)

Από μελέτη του 2019 που αφορούσε ασθενείς με ΧΝΝ φάνηκε πως η χαμηλή BMD σχετιζόταν με την ηλικία των ασθενών και τον υπερπαραθυρεοειδισμό και αφορούσε ως επί το πλείστον το ισχίο(63). Η χρόνια οξέωση που συνοδεύει τη χρόνια νεφρική νόσο, σε μελέτη παρατήρησης του 2015, δεν φάνηκε να είναι η αιτία του αυξημένου καταγματικού κινδύνου και της εμφάνισης οστεοπόρωσης (μέτρηση με DXA) στους ασθενείς αυτούς(64).

Το μήνυμα βέβαια δεν μπορεί να είναι πως ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ αποκλείονται από την αντιοστεοπορωτική αγωγή, αλλά ότι πιθανά θα επωφεληθούν από αυτή ακόμη και αν η διάγνωση της οστεοπόρωσης δεν προκύψει από βιοψία οστού, αρκεί να μην αφορούν περιπτώσεις με σοβαρή υποκείμενη CKD- MBD (π.χ. σοβαρό υπερπαραθυρεοειδισμό)(65). Οι θεραπευτικές επιλογές για τους νεφροπαθείς είναι κυρίως τα δισφωσφονικά και το denosumab, με τακτική βέβαια παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων του ασβεστίου και της PTH(56,66). Στην θεραπεία δεν πρέπει να λησμονείται και η αναπλήρωση των ελλειμάτων της βιταμίνης D έτσι ώστε να εξασφαλίζονται οι πλειοτροπικές δράσεις της(60).

4. Κίνδυνος καταγμάτων σε υπερήλικες με ΧΝΝ

Όσο αυξάνεται η ηλικία φθίνει σταδιακά και η νεφρική λειτουργία(67). Οι πάσχοντες από ΧΝΝ έχουν έως και 14 φορές υψηλότερο κίνδυνο για κάταγμα από το γενικό πληθυσμό(68) και η επίπτωση αυξάνεται προϊούσης της νεφρικής νόσου(69). Στοιχεία από την NHANES (Third National Health Examination Survey) δείχνουν πως ο κίνδυνος για κάταγμα ισχίου σε ασθενείς με $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ διπλασιάζεται συγκριτικά με αυτούς με $GFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (70). Τα συχνότερα κατάγματα σε αυτό τον πληθυσμό είναι τα κατάγματα ισχίου, τα οποία συνδυάζονται με διπλάσια θνητότητα από ότι στο γενικό πληθυσμό(71).

Είναι πλέον γνωστό πως αίτια για τον αυξημένο καταγματικό κίνδυνο ιδιαίτερα στο ΤΣΧΝΝ είναι οι μεταβολές της σύστασης του οστού (η CKD- MBD σχολιάστηκε στην παράγραφο 3.1), οι διαταραχές τις PTH και ο

υπερπαραθυρεοειδισμός(72),η οστεοπόρωση, η αυξημένη επίπτωση των πτώσεων που συνοδεύουν τη ΧΝΝ και συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα(73–78),ο διαβήτης, ο διαταραγμένος μεταβολισμός της βιταμίνης D, ο υποσιτισμός, η φλεγμονή, η μεταβολική οξέωση και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα(79). Ο αυξημένος και πολυπαραγοντικός καταγματικός κίνδυνος της ΧΝΝ αποτελεί αίτιο αυξημένης θνητότητας στον ασθενών αυτών(80–83). Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες φαίνεται να είναι και η αμυλοείδωση από β2 μικροσφαιρίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται χρονίως σε αιμοκάθαρση(84) καθώς και η έλλειψη της 25 (OH) Vit D η οποία έχει συσχετιστεί με αυξημένο αριθμό πτώσεων(85).

Ο αυξημένος καταγματικός κίνδυνος έχει βασικά συνδεθεί με προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ και ιδίως το τελικό στάδιο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (86,87) . Η σχέση μεταξύ μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και καταγμάτων ισχίου, συμπεριλαμβανομένου και του σταδίου 3, έχει βρεθεί να είναι ανεξάρτητη άλλων παραγόντων (.π.χ. ηλικία, φυλή, BMD) και στοιχεία δείχνουν πως για $GFR < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου διπλασιάζεται(88,89). Αυτή η σχέση φαίνεται να εξανεμίζεται σε πιο πρώιμα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας σύμφωνα με μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και ο λόγος φαίνεται να είναι η πολύ ισχυρότερη σχέση άλλων παραγόντων κινδύνου όπως η ηλικία και η μειωμένη μυϊκή μάζα σε σχέση με τη ΧΝΝ(90).

Από την άλλη μεριά, οι υπερήλικες που είναι και η ομάδα του πληθυσμού με την οποία ασχολείται η συγκεκριμένη εργασία έχουν τόσο αυξημένη επίπτωση της ΧΝΝ όσο και αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα ισχίου(91). Ο αυξημένος καταγματικός κίνδυνος στους υπερήλικες μπορεί να αποδοθεί βέβαια εκτός από τη ΧΝΝ και στην επίπτωση της οστεοπόρωσης προϊούσης της ηλικίας, της αύξησης των πτώσεων (λόγω έλλειψης βιταμίνης D, πολυφαρμακίας, συννοσηροτήτων, αναιμίας κ.α.), της λήψης κορτικοστεροειδών και του χαμηλού σωματικού βάρους μεταξύ άλλων(78,88). Η μελέτη αυτού του πληθυσμού είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς οι υπερήλικες που παθαίνουν μείζων κάταγμα έχουν μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (92).

Παρ' ότι υπάρχει μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ ΧΝΝ και καταγμάτων ισχίου σε προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ(67), η συσχέτιση καταγμάτων με ήπια στάδια της ΧΝΝ στους ηλικιωμένους δεν έχει μελετηθεί εκτενώς, πιθανώς διότι αρχικά στάδια ΧΝΝ διαλάθουν της προσοχής του κλινικού ιατρού(5).

Από όλα τα παραπάνω συνεπάγεται πως τα κατάγματα ισχίου αποτελούν βασικό αίτιο θνητότητας και θνησιμότητας για τους υπερήλικες και πολλές φορές σχετίζονται με την ίδια την χρόνια νεφρική νόσο. Οι υπάρχουσες μέθοδοι για την αναγνώριση του πληθυσμού που είναι σε κίνδυνο για κάταγμα δεν είναι αποτελεσματικές στη ΧΝΝ (π.χ. DXA) και η οστική βιοψία είναι επεμβατική και δύσκολα προσβάσιμη εξέταση(50). Αξίζει λοιπόν να μελετηθούν δείκτες σχετιζόμενοι με τη ΧΝΝ οι οποίοι να είναι αξιόπιστοι για την εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου στους υπερήλικες ασθενείς, οι οποίοι να είναι φθινοί, εύκολοι στη χρήση και να μην απαιτούν επεμβατική διαδικασία για τους ασθενείς.

5. Ο ρόλος της Cystatin C

5.1 Η Cystatin C

Όπως ήδη έχει προαναφερθεί στο κείμενο, η Cystatin C είναι μία μη γλυκοζυλιωμένη, χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη (13kD), μέλος της υπεροικογένειας των αναστολέων κυστεΐνο- πρωτεασών (93). Αποτελείται από 120 αμινοξέα και βρίσκεται σε σταθερή παραγωγή από όλα τα εμπύρηντα κύτταρα (93). Έχει βρεθεί πως το γονίδιο που την κωδικοποιεί είναι της κατηγορίας house- keeping το οποίο συνεπάγεται σταθερή ημερήσια παραγωγή της Cystatin C ακόμη και σε κατάσταση φλεγμονής . Μέθοδοι αυτοματοποιημένης μέτρησής της είναι η PETIA και η PENIA. Από τη μελέτη του 2000 του Finney et al σε 309 υγιείς αιμοδότες, οι τιμές αναφοράς της είναι 0,51- 0,98 mg/L και δεν φάνηκε να υπάρχει ανάγκη διαχωρισμού των τιμών αναφοράς ανάλογα με το φύλο (93). Σε άλλη μελέτη βέβαια φάνηκε διαφορά ανάλογα με το φύλο, με τους άνδρες να έχουν τις υψηλότερες τιμές(94).

5.1.1 Από τί επηρεάζεται η Cystatin C

Η χρήση της Cystatin C είναι διαδεδομένη στην μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και ο λόγος είναι ότι δεν επηρεάζεται από τη μυϊκή μάζα. Παράγοντες όμως που φαίνεται να επιδρούν θετικά στα επίπεδά της είναι η διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, το αυξημένο ύψος και σωματικό βάρος, η χρήση γλυκοκορτικοειδών(95), το κάπνισμα και τα αυξημένα επίπεδα της CRP (96–98). Τα επίπεδά της στον ορό έχει πρόσφατα βρεθεί να σχετίζονται με την παχυσαρκία και την περίμετρο μέσης(99,100) και την έκκρισή της από τα λιποκύτταρα (101). Αντίθετα από την κρεατινίνη, η cystatin C δεν επηρεάζεται από την διατροφική πρωτεϊνική πρόσληψη(102).

5.1.2 Η χρήση της Cystatin C στη μέτρηση του eGFR

Η αδυναμία ευρείας χρήσης της κάθαρσης ινουλίνης για τη μέτρηση του eGFR έχει στρέψει την έρευνα στην κρεατινίνη και τη Cystatin C. Πολλές μελέτες έχουν συγκρίνει την Cystatin C με την κρεατινίνη στη μέτρηση του eGFR. Η Cystatin C πιθανά έχει πλεονεκτήματα έναντι της κρεατινίνης σε ασθενείς με μειωμένη μυϊκή μάζα, όπως είναι οι ηλικιωμένοι, ασθενείς με καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια, HIV λοίμωξη κ.ά. καθώς και σε αυτούς που δεν έχουν διαγνωσμένη ΧΝΝ. Πράγματι σε μετανάλυση δημοσιευμένη το 2002 η χρήση της Cystatin C φαίνεται να υπερέχει της κρεατινίνης(103). Η Cystatin C βρέθηκε να υπερέχει της κρεατινίνης συγκρινόμενες με ^{99m}Tc-DTPA isotopic glomerular filtration rate (iGFR) στην αναγνώριση μείωσης του GFR σε ασθενείς με διαβήτη τύπου Ι(104) και εκτός από τη ΧΝΝ που είναι και το θέμα του συγκεκριμένου πονήματος έχει χρησιμοποιηθεί και για την έγκαιρη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB)(105). Η Cystatin C έχει αποδειχθεί χρήσιμος δείκτης και για την αναγνώριση προκλινικών σταδίων ΧΝΝ και την έγκαιρη διάγνωση ασθενών που πάσχουν από αυτή την πάθηση και οι οποίοι βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν τις επιπλοκές της νόσου(106).

5.1.3 Cystatin C και θνητότητα

Η σχέση της Cystatin C με τη θνητότητα έχει μελετηθεί εκτενώς. Αναφέρω χαρακτηριστικά πως σε μελέτη δημοσιευμένη το 2011 βρέθηκε πως η υψηλότερη τιμή της σχετιζόταν καλύτερα με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας (HR 3.23 95% CI 1.84-5.67) συγκριτικά με τη χρήση της κρεατινίνης μόνο ή το

συνδυασμό των δύο για τη μέτρηση του eGFR. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για την καρδιαγγειακή νόσο και την καρδιακή ανεπάρκεια(107).

5.1.4 Cystatin C και Καρδιαγγειακή Νόσος

Η Cystatin C έχει μελετηθεί επίσης σαν δείκτης για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, μελέτη του 2014 χρησιμοποίησε τις μεθόδους μέτρησης του eGFR βασισμένες τόσο στη Cystatin C όσο και στην κρεατινίνη για να αναλυθεί η πιθανή υπεροχή της πρώτης στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη συγκεκριμένη μελέτη βέβαια κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώθηκε(108). Σε άλλη μελέτη παρ' όλα αυτά έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτισή της με την καρδιαγγειακή αλλά και συνολικά τη θνησιμότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4 συγκρινόμενη με iothalamate GFR(109). Έχει συσχετιστεί επίσης με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου(110). Συνοψίζοντας, η Cystatin C έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την μέτρηση του eGFR αναγνωρίζοντας πρώιμα τα προκλινικά στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου και παρακάμπτοντας τα λάθη που προκύπτουν από την αντίστοιχη μέτρηση με τη χρήση της κρεατινίνης ορού, η οποία έχει πολλούς περιορισμούς (π.χ. εξάρτηση από μυϊκή μάζα). Αναλύθηκε επίσης συνοπτικά η μελέτη και η συσχέτιση της Cystatin C με την καρδιαγγειακή νόσο, μη καρδιαγγειακά νοσήματα και τη συνολική θνητότητα. Στην παράγραφο που ακολουθεί θα αναλυθεί η συσχέτισή της με την οστική μάζα και την αύξηση του καταγματικού κινδύνου. Τελικά, θα αναλυθεί η σχέση της με τα κατάγματα ισχίου στους ηλικιωμένους σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

6. Cystatin C και κατάγματα

6.1 Cystatin C και Καταγματικός κίνδυνος

Με την εξέλιξη των μεθόδων υπολογισμού του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η Cystatin C έχει βρεθεί στο επίκεντρο της έρευνας τόσο στην υπεροχή της στην πρωιμότερη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου, ήδη σε

προκλινικό στάδιο, αλλά και στη χρησιμότητά της όσον αφορά την πρόβλεψη της μείωσης της οστικής πυκνότητας όσο και του καταγματικού κινδύνου. Στην συγχρονική μελέτη (cross-sectional study) του Yi et al(2017), μετρήθηκαν η κρεατινίνη ορού, η Cystatin C καθώς και η οστική πυκνότητα σε 865 υγιείς Κορεάτες. Η ανάλυση δεδομένων ανέδειξε πως η αυξημένη Cystatin C σχετιζόταν με μειωμένη οστική πυκνότητα τόσο στο ισχίο όσο και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης μόνο στις γυναίκες. Ο eGFR υπολογισμένος με Cystatin C είχε ισχυρότερη συσχέτιση με την οστική πυκνότητα συγκριτικά με τον eGFR_{cre}. Συμπέρασμα της μελέτης ήταν πως η Cystatin C μπορεί να αναγνωρίσει γυναίκες με οστεοπόρωση και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο(111).

Μελέτη δημοσιευμένη το 2018 από τον Kurajoh et al. σε 555 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαγνωσμένη οστεοπόρωση κατάφερε να δείξει πως οι ασθενείς με οστεοπορωτικό κάταγμα (211 γυναίκες) είχαν μειωμένη φυσική δραστηριότητα και χαμηλότερο eGFR_{cr}, eGFR_{cys}, and eGFR_{cys}/eGFR_{cr} συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν έπαθαν κάποιο κάταγμα. Επίσης η πλειοψηφία του πρώτου γκρουπ είχε στάδιο 3 και υψηλότερο χρόνιας νεφρικής νόσου, το οποίο είναι αναμενόμενο εύρημα, δεδομένης της γνωστής επίπτωσης των καταγμάτων όσο προχωρά η ΧΝΝ (παραπομπή). Το χαμηλότερο eGFR_{cys} σχετίστηκε ανεξάρτητα με τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος(54).

Στο ίδιο μήκος κύματος, η case-control μελέτη του LaCroix et al., ανέδειξε τη σχέση του eGFR_{cys-c} <60 mL/min/1.73 m² με τον αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα ισχίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (OR για κάταγμα ισχίου 2.50, 95% CI 1.32– 4.72). Αυτή η σχέση δεν αποδείχθηκε για ψηλότερες τιμές eGFR (60-90 mL/min/1.73 m², OR=1.04; CI 0.66–1.64). (112).

Η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία σύμφωνα με τη μέτρηση της Cystatin C σχετίστηκε και με τα μη σπονδυλικά κατάγματα σε ομάδα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (HR 2.46, 95% CI 1.16–5.21 στο γκρουπ με eGFR_{cys-c} <60 mL/min/1.73m²)(113).

Σε μία cross-sectional study δημοσιευμένη το 2017 που συμπεριέλαβε 780 ασθενείς άνω των 50 ετών, το υψηλότερο eGFR με Cystatin C συσχετίστηκε

καλύτερα με ελαττωμένα odds για οστεοπενία (T score -1.0 στο ισχίο και την κεφαλή του μηριαίου) σε σχέση με τη χρήση της κρεατινίνης (CKD- EPI-Cys eGFR OR 0.98, 95% CI 0.97–0.99, p=0.004)(114).

Από τα παραπάνω δεδομένα μπορούμε να καταλάβουμε πως από έρευνες έχει προκύψει πράγματι συσχέτιση της Cystatin C με τα κατάγματα σε οποιαδήποτε θέση αλλά και τη μείωση της οστικής μάζας σε επιλεγμένο πληθυσμό. Στη συνέχεια παρατίθενται η βιβλιογραφία που επικεντρώνεται στη Cystatin C και τα κατάγματα ισχίου στους ηλικιωμένους.

6.2 Cystatin C και κατάγματα ισχίου στους ηλικιωμένους

Η αύξηση της επίπτωσης των καταγμάτων ισχίου αυξανόμενης της ηλικίας είναι ήδη γνωστή από τη βιβλιογραφία. Η ΧΝΝ τελικού σταδίου προσθέτει έναν επιπλέον κίνδυνο για κατάγματα. Ο βασικός λόγος για αυτό είναι τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών που συνοδεύουν τη ΧΝΝ. Όπως προαναφέρθηκε, με την σταδιακή πτώση του GFR, και ιδίως από το στάδιο 3 και μετά, τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνονται και υπάρχει διαταραχή της $1,25 (OH)_2 Vit D_3$, καθώς και του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου. Οι πάσχοντες από ΧΝΝ είναι ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για κάταγμα όπως είναι η μειωμένη μυϊκή μάζα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα.

Μία μελέτη του 2007 από τη Fried et al., στρατολόγησε 4699 υποψηφίους άνω των 65 ετών χωρίς κάταγμα ισχίου, μέτρησε τα επίπεδα της κρεατινίνης και της Cystatin C και παρακολούθησε την εμφάνιση καταγμάτων ισχίου για 7 ± 2 έτη. Η αύξηση της Cystatin C κατά μία σταθερή απόκλιση σχετίστηκε με 26 και 27% υψηλότερο κίνδυνο για κάταγμα ισχίου σε γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα. Με τη συμπερίληψη και άλλων παραγόντων (ηλικία, φυλή, BMI κ.λπ.) το αποτέλεσμα αυτό αμβλύθηκε αλλά παρέμεινε στατιστικά σημαντικό στις γυναίκες (HR 1.16; 95% CI 1.01 to 1.33) αλλά όχι στους άνδρες (HR 1.14; 95% CI 0.86 to 1.52). Η νεφρική δυσλειτουργία, οριζόμενη από τη Cystatin C συσχέτιστηκε με τα κατάγματα ισχίου(115).

Πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα είχε και η case- cohort analysis της Ensrud et al., όπου μελετήθηκε εάν οι υψηλότερες τιμές Cystatin C σχετίζονται με κίνδυνο για κάταγμα ισχίου σε γυναίκες άνω των 65 ετών. Πράγματι, από τη στατιστική ανάλυση φάνηκε αυτή η συσχέτιση (γυναίκες στο 4^ο σε σχέση με το 1^ο τεταρτημόριο της Cystatin C είχαν HR 1.91, 95% CI 1.24-2.95) και μάλιστα αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν και μετά από την συμπερίληψη και επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου όπως η ηλικία, το BMI, ο σακχαρώδης διαβήτης κ.ά.(HR 1.74 95% CI 1.11- 2.72). Η Cystatin C, αλλά όχι η κρεατινίνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα ισχίου ανεξάρτητα από παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου(116).

Μία μελέτη της Ensrud et al. δημοσιευμένη το 2014 είναι από τις λίγες που χρησιμοποίησε ως δείγμα μόνο ηλικιωμένους άνδρες, προσπαθώντας να εξετάσει τη σχέση του eGFR μετρημένου με Cystatin C, κρεατινίνη ή και τα δύο με τα κατάγματα ισχίου. Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για τη χρήση της Cystatin C: ο κίνδυνος κατάγματος επιβεβαιώθηκε για eGFR<60 ml/min/ 1.73m² έναντι eGFR>75 ml/min/ 1.73m² μόνο για τη Cystatin C (HRs 1.96 95% CI 1.25–3.09, 0.84 95% CI 0.52–1.37, και 1.08 95% CI 0.66–1.77 για eGFR_{cys}, eGFR_{cr}, και eGFR_{cr-cys} αντίστοιχα). Η σχέση αυτή συνέχισε να ισχύει και μετά τη συμπερίληψη της ηλικίας, της φυλής και του BMI(117).

Μία ακόμη μελέτη με δείγμα ηλικιωμένους άνδρες προσπάθησε και κατάφερε τελικά να συσχετίσει την αυξημένη Cystatin C με την ετήσια μείωση της BMD του ισχίου. Ενδεικτικά η υψηλότερη Cystatin C (4^ο τεταρτημόριο) συσχετίστηκε με ετήσια επί τις εκατό αλλαγή της BMD του ισχίου (-0,29, - 0,34, - 0,37, -0,65 για τα τεταρτημόρια 1 έως 4)(118).

Η σημασία του λεγόμενου συνδρόμου ευθραυστότητας (frailty) στην επίπτωση των πτώσεων και των καταγμάτων ισχίου στους ηλικιωμένους είναι γνωστή. Σαν frailty έχει οριστεί από τους Fried et al., η παρουσία 3 ή παραπάνω από τα κριτήρια : 1) ακούσια απώλεια βάρους, 2) αναφερόμενη μειωμένη ενέργεια, 3) αδυναμία, 4) βραδεία βάδιση και 5) χαμηλή φυσική δραστηριότητα. Η παρουσία ενός ή δύο από τα παραπάνω τοποθετεί τον ασθενή στο προ- frail στάδιο (119).

Σε μελέτη του Hart et al. σε ηλικιωμένους άνδρες, η Cystatin C συσχετίστηκε με 7 φορές υψηλότερο odds για frailty (OR τεταρτημόριο 4 vs. 1; 7.12, 95% CI 3.76–13.46). Αυτό δεν ίσχυσε για την υψηλότερη κρεατινίνη (OR τεταρτημόριο 4 vs. 1; 1.36, 95% CI 0.78–2.40) ή τη βασισμένη στην κρεατινίνη μέτρηση του eGFR (OR τεταρτημόριο 4 vs. 1; 1.01, 95% CI 0.54–1.87)(120).

Αντίστοιχα, ελπιδοφόρα αποτελέσματα για τη χρήση της Cystatin C σαν βιοδείκτη για την πρόβλεψη του frailty φάνηκαν επίσης από άλλη μελέτη του Hart. Η υψηλότερη Cystatin C, και όχι η κρεατινίνη φάνηκε να συσχετίζεται με το frailty (OR τεταρτημόριο 4 vs 1; 3.13, 95% CI 2.03–4.82) καθώς και τη θνητότητα (OR τεταρτημόριο 4 vs 1; 5.48, 95% CI 2.98–10.08). Η σχέση αυτή αμβλύθηκε αλλά παρέμεινε σημαντική με αξιολόγηση και άλλων παραγόντων όπως το BMI, το κάπνισμα και η αλβουμίνη ορού(121).

Ένα άλλο σημαντικό σκέλος της αιτιολογίας των καταγμάτων όπως ήδη προαναφέρθηκε είναι και οι πτώσεις. Οι πτώσεις συμβαίνουν σε περίπου 30% των ηλικιωμένων >65 ετών και στο 50% άνω των 80 ετών(122,123) και 1% των πτώσεων αυτών θα οδηγήσει σε κάποιο κάταγμα(124). Σε προοπτική μελέτη παρατήρησης δημοσιευμένη το 2014 φάνηκε πως οι ασθενείς με υψηλότερη Cystatin C είχαν περισσότερες καταγεγραμμένες πτώσεις από αυτούς με χαμηλότερη (0.96 ± 0.21 έναντι 1.12 ± 0.29 , $p = 0.02$)(125).

Ενδιαφέροντα ήταν και τα αποτελέσματα μελέτης, παρ' ότι δεν είχε ως επίκεντρο τη Cystatin C. Μελετήθηκαν κάποιες φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-6 και ο TNF σε σχέση με τα κατάγματα ισχίου σε ηλικιωμένες γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ισχυρή συσχέτιση στην αρχική στατιστική ανάλυση, η οποία φάνηκε να εξασθενεί όταν συνυπολογίστηκε η επίδραση της Cystatin C στο αποτέλεσμα, υπονοώντας πως ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου διαμεσολαμβάνεται και από τη συνυπάρχουσα ΧΝΝ(126). Σε παλαιότερη μελέτη του ίδιου συγγραφέα οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες είχαν συσχετιστεί ξανά με τα κατάγματα ισχίου στις ηλικιωμένες γυναίκες. Όσον αφορά την συνύπαρξη ΧΝΝ, ο συγγραφέας αποδίδει τη συσχέτιση στην μη κάθαρση των κυτοκινών στη ΧΝΝ (άρα αύξησή τους στον ορό των ασθενών) η αντίστροφα στη νεφρική βλάβη που προκαλεί η φλεγμονή. Σε κάθε περίπτωση πάντως η

υψηλότερη Cystatin C φάνηκε να είναι υψηλότερη στο γκρουπ των ασθενών με κάταγμα από ότι στο control(127).

Να σημειωθεί επίσης πως η χαμηλότερες τιμές Cystatin C έχουν συσχετισθεί σε μελέτη 1.384 γυναικών με καλύτερη κινητικότητα και σωματική απόδοση σε βάθος 10ετίας (128), γεγονός αξιοσημείωτο αν λάβουμε υπόψιν την σημασία της φυσικής δραστηριότητας για την αποφυγή καταγμάτων.

6.3 Η χρήση της Cystatin C σε άλλους τομείς

Μελέτη των Slinin et al, ήλεγξε την συσχέτιση της Cystatin C με τη διαταραχή γνωσιακών λειτουργιών και την εμφάνιση άνοιας σε ηλικιωμένες γυναίκες και κατέληξε σε μία συσχέτιση της μορφής U- shape και την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα(129).

Σε πειραματικό επίπεδο, έχει βρεθεί η παραγωγή Cystatin C από τα οστεοκύτταρα, ενώ η χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης Cystatin C σε πειραματόζωα φαίνεται να αναστέλλει την οστική απορρόφηση χωρίς να επηρεάζει την παραγωγή θεμέλιας ουσίας(130). Επίσης, ανεξάρτητα από τη χρήση που αφορά στην κινητικότητα ή σε επιπλοκές που αφορούν στην Τρίτη ηλικία, έχει χρησιμοποιηθεί και για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού σε ασθενείς με προεκλαμψία(131). Τέλος, προσπάθειες με καλά αποτελέσματα έχουν γίνει για τη συσχέτιση της Cystatin C με τη διαδικασία της επιτυχούς γήρανσης και τη μη καρδιαγγειακή θνητότητα (πνευμονική νόσος, καρκίνος, φλεγμονή κ.ά.)(110).

7. Συζήτηση

Το ποσοστό των ηλικιωμένων ανθρώπων (άνω των 65 ετών) αυξάνει συνεχώς και οι προβλέψεις παγκοσμίως επιβεβαιώνουν την επικείμενη αυτή αύξηση. Είναι αναμενόμενο λοιπόν πως τις επόμενες δεκαετίες ο ιατρικός κόσμος θα κληθεί να αντιμετωπίσει νοσήματα που ανευρίσκονται συχνότερα στις μεγάλες ηλικίες. Οι παθήσεις που περισσότερο αφορούν αυτή την εργασία είναι η οστεοπόρωση, τα κατάγματα και η ΧΝΝ αυξανόμενης της ηλικίας.

Η ΧΝΝ ανευρίσκεται εξαιρετικά συχνά στους ηλικιωμένους και σχετίζεται με πληθώρα επιπλοκών που αφορούν τη δομή του οστού, καθώς οδηγεί ιδίως μετά το στάδιο 3 στη νεφρική οστεοδυστροφία με τις διάφορες μορφές της και τη διαταραχή της παραθορμόνης, της βιταμίνης D, του ασβεστίου και του φωσφόρου. Στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΝΝ, προστίθενται η οστεοπόρωση, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα, το frailty, οι πτώσεις και η αναιμία ανάμεσα στις επιπλοκές. Αντιλαμβανόμαστε λοιπόν την επικινδυνότητα για κατάγματα που έχει ο πληθυσμός αυτός.

Τα κατάγματα γενικότερα αλλά και ειδικότερα τα κατάγματα ισχίου αποτελούν πρόβλημα για το σύστημα υγείας καθώς αυξάνουν πολύ το ετήσιο κόστος παροχής υγείας και είναι ιδιαίτερος επιβαρυντικός για τους ηλικιωμένους διότι χρήζουν παρατεταμένης νοσηλείας και αυξάνουν τη θνητότητα των ασθενών αυτών. Η σημασία της πρόληψης των καταγμάτων λοιπόν είναι προφανής.

Η ιδιαιτερότητα των ασθενών με ΧΝΝ είναι πως αποτελούν πληθυσμό που οι συνήθεις διαγνωστικές εξετάσεις (όπως η μέτρηση οστικής πυκνότητας) αποτυγχάνουν να ξεχωρίσουν ασθενείς υψηλού καταγματικού κινδύνου λόγω και της υποκείμενης νεφρικής οστεοδυστροφίας αλλά και της πολυπαραγοντικής φύσης των επιπλοκών της ΧΝΝ. Προς επίλυση αυτού του προβλήματος η έρευνα έχει κατευθυνθεί τα τελευταία χρόνια στην ανεύρεση αξιόπιστων βιοδεικτών για την αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου για κάταγμα.

Σε αυτό το πόνημα έγινε προσπάθεια να αναλυθεί η σχέση της Cystatin C με τα κατάγματα ισχίου στους ηλικιωμένους.

Η Cystatin C είναι πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους (13kD) που βρίσκεται σε όλα τα εμπύρηντα κύτταρα σε σταθερή. Είναι χρήσιμο εργαλείο για τη μέτρηση του GFR γιατί διηθείται πλήρως από το σπείραμα ενώ μεταβολίζεται πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Δεν επηρεάζεται όπως η κρεατινίνη από τη μυϊκή μάζα αλλά μπορεί να μεταβληθεί η τιμή της αναλόγως θυρεοειδικής λειτουργίας και λήψης γλυκοκορτικοειδών .

Η Cystatin C μελετήθηκε σε σχέση με τα κατάγματα ισχίου διότι έχει βρεθεί να είναι καλύτερη από την κρεατινίνη στον υπολογισμό του eGFR και επομένως την έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με πρώιμα στάδια ΧΝΝ και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο. Στους ηλικιωμένους είναι ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο διότι όπως προαναφέρθηκε δεν επηρεάζεται από τη μυϊκή μάζα.

Από την αναζήτηση στη βιβλιογραφία προέκυψαν πολλές πρωτότυπες εργασίες στις οποίες η αυξημένη Cystatin C σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου σε ηλικιωμένους ασθενείς και ήταν ανώτερη της κρεατινίνης. Η συσχέτιση αυτή αφορούσε περισσότερο τον γυναικείο πληθυσμό, καθ' ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μελετώνται συχνότερα για την επίπτωση των καταγμάτων. Σε μελέτη που συνέκρινε άνδρες με γυναίκες, η ισχυρότερη συσχέτιση της Cystatin C με τα κατάγματα ισχίου στις γυναίκες αιτιολογήθηκε ως ανάγκη για μεγαλύτερο δείγμα ασθενών έτσι ώστε να προκύψει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα και για τους άνδρες.

Η σχέση της Cystatin C με τα κατάγματα ισχίου ερμηνεύεται από τους συγγραφείς με πολλούς τρόπους. Αρχικά η ερμηνεία που δίνεται είναι πως ψηλότερες τιμές Cystatin C συνεπάγονται και πιθανή συνύπαρξη CKD- MBD, δηλαδή συνυπάρχοντα υπερπαραθυρεοειδισμό, διαταραχή στο ασβέστιο και τη βιταμίνη D με τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη οστική απορρόφηση και τη μειωμένη οστική μάζα. Συγκριτικά με την κρεατινίνη, η Cystatin C είναι πιο αξιόπιστος δείκτης αναγνώρισης της ΧΝΝ, διότι ακόμα και η ήπια πτώση του GFR αποτυπώνεται όταν χρησιμοποιείται η Cystatin C για τη μέτρηση.

Αντιθέτως, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι έχουν μυϊκή ατροφία λόγω χρόνιας φλεγμονής, υποσιτισμού ή μειωμένης δραστηριότητας (και συνεπώς χαμηλότερη κρεατινίνη) η κρεατινίνη μπορεί να φαίνεται εντός φυσιολογικών ορίων κατά απόλυτη τιμή αλλά ο GFR να αντιστοιχεί ήδη σε

XNN 3^{ου} σταδίου (GFR<60 ml/min/ 1.73m²). Κατά ένα τρόπο λοιπόν η Cystatin C αναγνωρίζει ήδη σε προκλινικό στάδιο τους ασθενείς με XNN και προβλέπει την εξέλιξη προς πιο προχωρημένα στάδια άρα και τις επιπλοκές.

Άλλη ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι πως η υψηλότερη Cystatin C αντικατοπτρίζει την ύπαρξη ασθενών με μεγαλύτερο κίνδυνο για σύνδρομο ευθραυστότητας και γενικότερα πτωχότερη υγεία, με αυξημένη θνητότητα και καρδιαγγειακές παθήσεις. Σε αυτά προστίθενται η αναιμία, ο αυξημένος αριθμός πτώσεων και η συνυπάρχουσα φλεγμονή που συνοδεύει τους νεφροπαθείς ήδη από το στάδιο της μέτριας νεφρικής νόσου.

Η Cystatin C βάσει της βιβλιογραφίας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί με σχετική ασφάλεια στους ηλικιωμένους για να προβλέψει και να αναγνωρίσει ασθενείς υψηλού κινδύνου για κατάγματα ισχίου. Τα λίγα κέντρα που διαθέτουν δυνατότητα μέτρησής της και το υψηλό της κόστος δεν επιτρέπουν επί του παρόντος την ευρεία χρήση της για αυτό το σκοπό.

Χρειάζονται φυσικά περισσότερες έρευνες για να επιβεβαιωθεί η σχέση της με τα κατάγματα ισχίου και να εδραιωθεί η χρήση της σαν βιοδείκτη αυτών σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Μελλοντικές μελέτες και ανασκοπήσεις θα ήταν χρήσιμο να επικεντρωθούν στη σχέση της Cystatin C με τον καταγματικό κίνδυνο και στον ανδρικό πληθυσμό, καθώς τα περισσότερα αποτελέσματα όσον αφορά τα κατάγματα αφορούν κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σκόπιμη θα ήταν και η μελέτη του πιθανού οφέλους από την έγκαιρη θεραπεία των ασθενών με XNN στη μείωση τελικά των καταγμάτων ισχίου.

8. Βιβλιογραφία

1. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clinical Practice*. 2014 Sep;11(5):525–35.
2. United Nations. *World Population Ageing 2017*.
3. National Kidney Foundation. *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*. New York: National Kidney Foundation; 2002.
4. Stevens PE. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):825.
5. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003 Jan;41(1):1–12.
6. Qiu X, Liu C, Ye Y, Li H, Chen Y, Fu Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Sep 22 [cited 2018 Mar 13];8(42). Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/20271>
7. Ji E, Kim YS. Prevalence of chronic kidney disease defined by using CKD-EPI equation and albumin-to-creatinine ratio in the Korean adult population. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016 Nov 1;31(6):1120–30.
8. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Data from: *Global prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. Dryad Digital Repository; 2016.

9. Shahinian VB, Hedgeman E, Gillespie BW, Young EW, Robinson B, Hsu C, et al. Estimating Prevalence of CKD Stages 3-5 Using Health System Data. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013 Jun;61(6):930–8.
10. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Ärnlöv J, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30(suppl 4):iv6–16.
11. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt K-U, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney International*. 2004 Oct;66(4):1310–4.
12. Brück K, Stel VS, Gambero G, Hallan S, Voizke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Jul 1;27(7):2135–47.
13. Jameson K, Jick S, Hagberg KW, Ambegaonkar B, Giles A, O'Donoghue D. Prevalence and management of chronic kidney disease in primary care patients in the UK. *Int J Clin Pract*. 2014 Sep;68(9):1110–21.
14. Wong E, Ballew SH, Daya N, Ishigami J, Rebholz CM, Matsushita K, et al. Hospitalization Risk among Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2019 Jul 16;1–9.
15. Liu Z, Huang J, Qian D, Chen F, Xu J, Li S, et al. Prevalence and related factors of chronic kidney disease (CKD) among long-lived individuals (LLI) over 95 years of age. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2015 Mar;60(2):354–8.
16. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate in Older People. *BioMed Research International*. 2014;2014:1–12.
17. Lamb EJ, Brettell EA, Cockwell P, Dalton N, Deeks JJ, Harris K, et al. The eGFR-C study: accuracy of glomerular filtration rate (GFR)

estimation using creatinine and cystatin C and albuminuria for monitoring disease progression in patients with stage 3 chronic kidney disease - prospective longitudinal study in a multiethnic population. *BMC Nephrology* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Apr 18];15(1). Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-15-13>

18. Oc MA, Demir H, Cekmen MB, Isgoren S, Gorur GD, Bilgili U. Correlation of Cystatin-C and radionuclidic measurement method of glomerular filtration rate in patients with lung cancer receiving cisplatin treatment. *Renal Failure*. 2014 Aug;36(7):1043–50.
19. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2015 May;24(3):295–300.
20. Gaygısız Ü, Aydođdu M, Badođlu M, Boyacı N, Güllü Z, Gürsel G. Can admission serum cystatin C level be an early marker subclinical acute kidney injury in critical care patients? *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2016 Feb 17;76(2):143–50.
21. Mende C, Katz A. Cystatin C- and Creatinine-Based Estimates of Glomerular Filtration Rate in Dapagliflozin Phase 3 Clinical Trials. *Diabetes Therapy*. 2016 Mar;7(1):139–51.
22. Ebert N, Koep C, Schwarz K, Martus P, Mielke N, Bartel J, et al. Beta Trace Protein does not outperform Creatinine and Cystatin C in estimating Glomerular Filtration Rate in Older Adults. *Sci Rep*. 2017 Dec;7(1):12656.
23. Scarr D, Bjornstad P, Lovblom LE, Lovshin JA, Boulet G, Lytvyn Y, et al. Estimating GFR by Serum Creatinine, Cystatin C, and β 2-Microglobulin in Older Adults: Results From the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *Kidney International Reports*. 2019 Jun;4(6):786–96.

24. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2006 Jun;69(11):1945–53.
25. Moe SM, Drüeke TB. A bridge to improving healthcare outcomes and quality of life. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004 Mar;43(3):552–7.
26. Bembem K, Singh T, Singh NP, Saxena A, Jain SL. Bone Histomorphology in Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017 Dec;33(4):603–10.
27. Hamano T. Vitamin D and renal outcome: the fourth outcome of CKD-MBD? Oshima Award Address 2015. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Apr;22(2):249–56.
28. Fukagawa M, Komaba H. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Asia. *Kidney Dis*. 2017;3(1):1–7.
29. Babayev R, Nickolas TL. Bone Disorders in Chronic Kidney Disease: An Update in Diagnosis and Management. *Semin Dial*. 2015 Nov;28(6):645–53.
30. Spasovski GB, Bervoets ARJ, Behets GJS, Ivanovski N, Sikole A, Dams G, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003 Jun 1;18(6):1159–66.
31. Evenepoel P, Behets GJS, Laurent MR, D’Haese PC. Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD-MBD. *Journal of Nephrology*. 2017 Oct;30(5):645–52.
32. Greeviroj P, Kitrunghpaiboon T, Katavetin P, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Cinacalcet for Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: A Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials. *Nephron* [Internet]. 2018 Mar 7 [cited 2018 Mar 20]; Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/487546>

33. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney International*. 1999 Sep;56(3):1084–93.
34. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere M-C, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease–mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney International*. 2014 Jan;85(1):142–50.
35. Oliveira RB, Cancela ALE, Graciolli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early Control of PTH and FGF23 in Normophosphatemic CKD Patients: A New Target in CKD-MBD Therapy? *CJASN*. 2010 Feb;5(2):286–91.
36. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of Renal Function, BMD, Bone Loss, and Osteoporotic Fracture in Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006 Oct 23;22(2):203–10.
37. Koratala A, Leghrouz M, Kazory A. Bone-eating kidney disease. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2017 Dec;5:2050313X1774498.
38. Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, Siriopol D, Voroneanu L, Scripcariu D, et al. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) – A systematic review and meta-analysis. Shimosawa T, editor. *PLoS ONE*. 2017 Nov 6;12(11):e0187025.
39. Fang L, Wu J, Luo J, Wen P, Xiong M, Cao J, et al. Changes in bone mineral density after total parathyroidectomy without autotransplantation in the end-stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol*. 2018 Dec;19(1):142.

40. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000 Dec;36(6):1115–21.
41. Dousdampanis P, Trigka K. The importance of bone biopsy in chronic kidney disease—Mineral bone disorders. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017;28(5):992.
42. Pocock N. Use of dual energy X-ray absorptiometry, the trabecular bone score and quantitative computed tomography in the evaluation of chronic kidney disease-mineral and bone disorders: Detection and evaluation of CKD-MBD. *Nephrology*. 2017 Mar;22:19–21.
43. Marques IDB, Araújo MJCLN, Graciolli FG, Reis LM. dos, Pereira RM, Custódio MR, et al. Biopsy vs. peripheral computed tomography to assess bone disease in CKD patients on dialysis: differences and similarities. *Osteoporos Int*. 2017 May;28(5):1675–83.
44. Yavropoulou MP, Vaios V, Pikilidou M, Chrysogonidis I, Sachinidou M, Tournis S, et al. Bone Quality Assessment as Measured by Trabecular Bone Score in Patients With End-Stage Renal Disease on Dialysis. *Journal of Clinical Densitometry*. 2017 Oct;20(4):490–7.
45. Dusceac R, Niculescu DA, Dobre R, Dragne MC, Tacu C, Peride I, et al. Chronic hemodialysis is associated with lower trabecular bone score, independent of bone mineral density: a case-control study. *Arch Osteoporos*. 2018 Dec;13(1):125.
46. Yoon HE, Kim Y, Shin SJ, Hong YS, Kang KY. Factors associated with low trabecular bone scores in patients with end-stage kidney disease. *J Bone Miner Metab*. 2019 May;37(3):475–83.
47. Chiang C. The use of bone turnover markers in chronic kidney disease-mineral and bone disorders: Detection and evaluation of CKD-MBD. *Nephrology*. 2017 Mar;22:11–3.

48. Tan S-J, Cai MM. Is there a role for newer biomarkers in chronic kidney disease-mineral and bone disorder management?: CKD-MBD Biomarkers. *Nephrology*. 2017 Mar;22:14–8.
49. Diamond T, Elder GJ. Is there a practical role for bone biopsy in chronic kidney disease?: Detection and evaluation of CKD-MBD. *Nephrology*. 2017 Mar;22:22–6.
50. Jamal SA, Nickolas TL. Bone Imaging and Fracture Risk Assessment in Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2015 Jun;13(3):166–72.
51. Russow G, Jahn D, Appelt J, Märdian S, Tsitsilonis S, Keller J. Anabolic Therapies in Osteoporosis and Bone Regeneration. *IJMS*. 2018 Dec 26;20(1):83.
52. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med*. 2017;56(24):3271–6.
53. Aguiar F, Meng C, Pereira L, Brito I, Frazão JM. Bone biopsy: an ally in the management of fragility fractures in chronic kidney disease. *Acta Reumatol Port*. 2018 Sep;43(3):201–9.
54. Kurajoh M, Inaba M, Nagata Y, Yamada S, Imanishi Y, Emoto M. Association of cystatin C- and creatinine-based eGFR with osteoporotic fracture in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: sarcopenia as risk for fracture. *J Bone Miner Metab*. 2019 Mar;37(2):282–91.
55. Komaroff E, Cavanaugh PF, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, Ross SD, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporosis International*. 2003 Jul 1;14(7):570–6.
56. Schipper LG, Fleuren HWWA, van den Bergh JPW, Meinardi JR, Veldman BAJ, Kramers C. Treatment of osteoporosis in renal insufficiency. *Clin Rheumatol*. 2015 Aug;34(8):1341–5.

57. Carlson BC, Robinson WA, Wanderman NR, Sebastian AS, Nassr A, Freedman BA, et al. A Review and Clinical Perspective of the Impact of Osteoporosis on the Spine. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2019 Jan;10:215145931986159.
58. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2016 Jan 21;374(3):254–62.
59. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. In: Harris JR, Korolchuk VI, editors. *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2019 [cited 2019 Jul 31]. p. 453–76. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-3681-2_16
60. Lips P, Goldsmith D, de Jongh R. Vitamin D and osteoporosis in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2017 Oct;30(5):671–5.
61. Miller PD. Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *BoneKEy Reports* [Internet]. 2014 Jun 25 [cited 2018 Apr 6];3. Available from: <http://www.portico.org/Portico/article?article=phx19nx7gcq>
62. Miller PD. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Chronic Renal Disease. *Seminars in Nephrology.* 2009 Mar;29(2):144–55.
63. Bezerra de Carvalho KS, Vasco RFV, Custodio MR, Jorgetti V, Moysés RMA, Elias RM. Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine. *Osteoporos Int.* 2019 May;30(5):1015–23.
64. Jia T, Byberg L, Lindholm B, Larsson TE, Lind L, Michaëlsson K, et al. Dietary acid load, kidney function, osteoporosis, and risk of fractures in elderly men and women. *Osteoporos Int.* 2015 Feb;26(2):563–70.
65. Bover J, Ureña-Torres P, Laiz Alonso AM, Torregrosa J-V, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, et al. Osteoporosis, densidad mineral ósea y

- complejo CKD-MBD (II): implicaciones terapéuticas. *Nefrología*. 2019 May;39(3):227–42.
66. Khairallah P, Nickolas TL. Updates in CKD-Associated Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Dec;16(6):712–23.
 67. Ensrud KE. Renal Function and Risk of Hip and Vertebral Fractures in Older Women. *Archives of Internal Medicine*. 2007 Jan 22;167(2):133.
 68. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between Moderate to Severe Kidney Disease and Hip Fracture in the United States. *JASN*. 2006 Nov;17(11):3223–32.
 69. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser L-A, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2014 Oct;86(4):810–8.
 70. Santos MFP, Hernández MJ, de Oliveira IB, Siqueira FR, Dominguez WV, dos Reis LM, et al. Comparison of clinical, biochemical and histomorphometric analysis of bone biopsies in dialysis patients with and without fractures. *J Bone Miner Metab*. 2019 Jan;37(1):125–33.
 71. Connelly K, Collister D, Tangri N. Fracture risk and treatment in chronic kidney disease: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2018 Mar;1.
 72. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the Risks for Hip, Vertebral, and Pelvic Fractures Among Patients on Dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006 Jan;47(1):149–56.
 73. Jamal SA, Leiter RE, Jassal V, Hamilton CJ, Bauer DC. Impaired muscle strength is associated with fractures in hemodialysis patients. *Osteoporosis International*. 2006 Sep;17(9):1390–7.
 74. Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for

- falls and fractures. *Osteoporosis International*. 2005 Dec;16(12):1683–90.
75. Schober HC, Han ZH, Foldes AJ, Shih MS, Rao DS, Balena R, et al. Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: implications for prevention. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Jul;9(7):1225–33.
76. Amling M, Grote HJ, Vogel M, Hahn M, Delling G. Three-dimensional analysis of the spine in autopsy cases with renal osteodystrophy. *Kidney Int*. 1994 Sep;46(3):733–43.
77. Owda A, Elhwairis H, Narra S, Towery H, Osama S. Secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: prevalence and race. *Ren Fail*. 2003 Jul;25(4):595–602.
78. Department of Nephrology, Korgialeneio- Benakeio Hospital, Athens, Greece, Papakonstantinou K, Sofianos I, Department of Rheumatology, Asklepieio Voulas Hospital, Athens, Greece. Risk of falls in chronic kidney disease. *Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls*. 2017 Jun;02(02):33–8.
79. Leonard MB, Wehrli FW, Ziolkowski SL, Billig E, Long J, Nickolas TL, et al. A multi-imaging modality study of bone density, bone structure and the muscle - bone unit in end-stage renal disease. *Bone*. 2019 Oct;127:271–9.
80. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet*. 1999 Mar;353(9156):878–82.
81. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, Adachi JD, Papadimitropoulos E. Economic Implications of Hip Fracture: Health Service Use, Institutional Care and Cost in Canada. *Osteoporosis International*. 2001 May;12(4):271–8.

82. Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, Berger C, Prior JC, Joseph L, et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporosis International*. 2003 Nov 1;14(11):895–904.
83. Nikitovic M, Wodchis WP, Krahn MD, Cadarette SM. Direct health-care costs attributed to hip fractures among seniors: a matched cohort study. *Osteoporosis International*. 2013 Feb;24(2):659–69.
84. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney International*. 2006 Oct;70(7):1358–66.
85. for the ActiFE Study Group, Rothenbacher D, Klenk J, Denking MD, Herbolzheimer F, Nikolaus T, et al. Prospective evaluation of renal function, serum vitamin D level, and risk of fall and fracture in community-dwelling elderly subjects. *Osteoporos Int*. 2014 Mar;25(3):923–32.
86. Elliott MJ, James MT, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Palacios-Derflinger L, et al. Estimated GFR and Fracture Risk: A Population-Based Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Aug 7;8(8):1367–76.
87. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney International*. 2014 Jan;85(1):166–73.
88. Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, Smeeth L, Hubbard R, Fletcher A. Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009 May 1;24(5):1539–44.

89. Hall RK, Sloane R, Pieper C, Van Houtven C, LaFleur J, Adler R, et al. Competing Risks of Fracture and Death in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *J Am Geriatr Soc.* 2018 Mar;66(3):532–8.
90. McCarthy JT, Rule AD, Achenbach SJ, Bergstralh EJ, Khosla S, Melton LJ. Use of Renal Function Measurements for Assessing Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Mayo Clinic Proceedings.* 2008 Nov;83(11):1231–9.
91. Jacobsen SJ, Goldberg J, Miles TP, Brody JA, Stiers W, Rimm AA. Hip fracture incidence among the old and very old: a population-based study of 745,435 cases. *Am J Public Health.* 1990 Jul;80(7):871–3.
92. White BL, Fisher WD, Laurin CA. Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's. *J Bone Joint Surg Am.* 1987 Dec;69(9):1335–40.
93. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2000 Jan 1;37(1):49–59.
94. Edinga-Melenge BE, Yakam AT, Nansseu JR, Bilong C, Belinga S, Minkala E, et al. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in an adult sub-Saharan African population. *BMC Clin Pathol.* 2019 Dec;19(1):4.
95. Zhu X-R, Ge N, Wang Y, Zhai J-L, Liu C. Corticosteroids significantly increase cystatin C levels in the plasma by promoting cystatin C production in rats. *Renal Failure.* 2019 Jan;41(1):698–703.
96. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem.* 2001 Nov;47(11):2055–9.
97. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal

- function and the impact on renal function measurement. *Kidney International*. 2004 Apr;65(4):1416–21.
98. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2005 Apr;28(4):346–9.
 99. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. Overweight, Obesity, and Elevated Serum Cystatin C Levels in Adults in the United States. *The American Journal of Medicine*. 2008 Apr;121(4):341–8.
 100. Wei L, Ye X, Pei X, Wu J, Zhao W. Reference Intervals for Serum Cystatin C and Factors Influencing Cystatin C Levels Other than Renal Function in the Elderly. Seguro AC, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jan 21;9(1):e86066.
 101. Taleb S, Canello R, Clément K, Lacasa D. Cathepsin S Promotes Human Preadipocyte Differentiation: Possible Involvement of Fibronectin Degradation. *Endocrinology*. 2006 Oct;147(10):4950–9.
 102. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Beck GJ, Greene T, et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney International*. 2011 Feb;79(4):471–7.
 103. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002 Aug;40(2):221–6.
 104. Premaratne E, Maclsaac RJ, Finch S, Panagiotopoulos S, Ekinci E, Jerums G. Serial Measurements of Cystatin C Are More Accurate Than Creatinine-Based Methods in Detecting Declining Renal Function in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 May 1;31(5):971–3.

105. Murty MSN, Sharma U, Pandey V, Kankare S. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol.* 2013;23(3):180.
106. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and Prognosis for Cardiovascular and Kidney Outcomes in Elderly Persons without Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):237.
107. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, et al. Cystatin C Identifies Chronic Kidney Disease Patients at Higher Risk for Complications. *JASN.* 2011 Jan;22(1):147–55.
108. Lim WH, Lewis JR, Wong G, Turner RM, Lim EM, Thompson PL, et al. Comparison of Estimated Glomerular Filtration Rate by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equations with and without Cystatin C for Predicting Clinical Outcomes in Elderly Women. Seguro AC, editor. *PLoS ONE.* 2014 Sep 29;9(9):e106734.
109. Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L, et al. Cystatin C as a Risk Factor for Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med.* 2007 Jul 3;147(1):19.
110. Madero M, Sarnak MJ. Association of cystatin C with adverse outcomes. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009 May;18(3):258–63.
111. Yi D, Khang AR, Lee HW, Son SM, Kang YH. Association between serum cystatin C and bone mineral density in Korean adults. *TCRM.* 2017 Nov;Volume 13:1521–8.
112. LaCroix AZ, Lee JS, Wu L, Cauley JA, Shlipak MG, Ott SM, et al. Cystatin-C, Renal Function, and Incidence of Hip Fracture in Postmenopausal Women: CYSTATIN-C, RENAL FUNCTION, AND INCIDENT HIP FRACTURE. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2008 Aug;56(8):1434–41.

113. Ensrud KE, Barbour K, Canales MT, Danielson ME, Boudreau RM, Bauer DC, et al. Renal function and nonvertebral fracture risk in multiethnic women: the Women's Health Initiative (WHI). *Osteoporos Int.* 2012 Mar;23(3):887–99.
114. Kwon YE, Lee MJ, Park KS, Han SH, Yoo T-H, Oh K-H, et al. Cystatin C is Better than Serum Creatinine for Estimating Glomerular Filtration Rate to Detect Osteopenia in Chronic Kidney Disease Patients. *Yonsei Med J.* 2017;58(2):380.
115. Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, Seliger S, Kestenbaum B, Stehman-Breen C, et al. Association of Kidney Function with Incident Hip Fracture in Older Adults. *JASN.* 2007 Jan;18(1):282–6.
116. Ensrud KE, Parimi N, Cauley JA, Ishani A, Slinin Y, Hillier TA, et al. Cystatin C and risk of hip fractures in older women: CYSTATIN C AND RISK OF HIP FRACTURES IN OLDER WOMEN. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun;28(6):1275–82.
117. Ensrud KE, Parimi N, Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Steffes M, et al. Estimated GFR and Risk of Hip Fracture in Older Men: Comparison of Associations Using Cystatin C and Creatinine. *American Journal of Kidney Diseases.* 2014 Jan;63(1):31–9.
118. for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group, Ishani A, Paudel M, Taylor BC, Barrett-Connor E, Jamal S, et al. Renal function and rate of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Osteoporos Int.* 2008 Nov;19(11):1549–56.
119. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2001 Mar 1;56(3):M146–57.

120. Hart A, Paudel ML, Taylor BC, Ishani A, Orwoll ES, Cawthon PM, et al. Cystatin C and Frailty in Older Men. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Sep;61(9):1530–6.
121. Hart A, Blackwell TL, Paudel ML, Taylor BC, Orwoll ES, Cawthon PM, et al. Cystatin C and the Risk of Frailty and Mortality in Older Men. *GERONA*. 2016 Nov 9;glw223.
122. Becker C, Rapp K. Fall Prevention in Nursing Homes. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2010 Nov;26(4):693–704.
123. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivela SL. Risk factors for recurrent falls in the elderly in long-term institutional care. *Public Health*. 1995 Jan;109(1):57–65.
124. Marottoli RA, Berkman LF, Cooney LM. Decline in Physical Function following Hip Fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992 Sep;40(9):861–6.
125. Peláez VC, Ausín L, Mambrilla MR, Gonzalez-Sagrado M, Pérez Castrillón JL. Prospective observational study to evaluate risk factors for falls in institutionalized elderly people: the role of cystatin C. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Aug;27(4):419–24.
126. Barbour KE, Lui L-Y, Ensrud KE, Hillier TA, LeBlanc ES, Ing SW, et al. Inflammatory Markers and Risk of Hip Fracture in Older White Women: The Study of Osteoporotic Fractures: INFLAMMATORY MARKERS AND RISK OF HIP FRACTURE IN OLDER WHITE WOMEN. *J Bone Miner Res*. 2014 Sep;29(9):2057–64.
127. Barbour KE, Boudreau R, Danielson ME, Youk AO, Wactawski-Wende J, Greep NC, et al. Inflammatory markers and the risk of hip fracture: The women's health initiative. *J Bone Miner Res*. 2012 May;27(5):1167–76.

128. Ensrud KE, Lui L-Y, Cawthon P, Fredman L, Slinin Y, Hillier T, et al. Cystatin C and Objectively Measured Mobility 10 Years Later in Older Women. *GERONA*. 2016 Nov;71(11):1472–5.
129. Slinin Y, Peters KW, Ishani A, Yaffe K, Fink HA, Stone KL, et al. Cystatin C and Cognitive Impairment 10 Years Later in Older Women. *GERONA*. 2015 Jun;70(6):771–8.
130. Lerner UH, Johansson L, Ransjö M, Rosenquist JB, Reinholt FP, Grubb A. Cystatin C, an inhibitor of bone resorption produced by osteoblasts. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1997 Aug;161(1):81–92.
131. Wattanavaekin K, Kitporntheranunt M, Kreepala C. Cystatin C as a novel predictor of preterm labor in severe preeclampsia. *Kidney Res Clin Pract*. 2018 Dec 31;37(4):338–46.