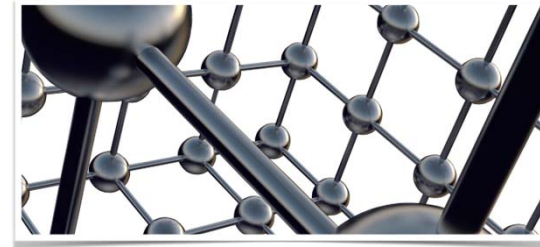


Επίδραση Ηλεκτρολυτών και Ιχνοστοιχείων πλην του Ασβεστίου και Φωσφόρου στον Οστικό Μεταβολισμό και στον Κίνδυνο Καταγμάτων

Καταληξια

Μαρία Π. Γιαβροπούλου

Ενδοκρινολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπανίων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων
–Διαταραχές Ασβεστίου και Φωσφόρου (C.E.R.E.D)



Ηλεκτρολύτες και Οστά

- ΣΙΔΗΡΟΣ
- ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ
- ΜΑΓΝΗΣΙΟ
- ΝΑΤΡΙΟ

Background Information

Ο σίδηρος (Fe) είναι ένα μικροθρεπτικό συστατικό που είναι απαραίτητο για την καλή λειτουργία του οργανισμού. Εμπλέκεται στη μεταφορά του μοριακού οξυγόνου από τους πνεύμονες σε όλα τα κύτταρα του σώματος, ενώ συμμετέχει επίσης στην ερυθροποίηση, στο σχηματισμό λευκοκυττάρων και σε ανοσολογικές αντιδράσεις, που επηρεάζουν τη χυμική και κυτταρική ανοσία του σώματος

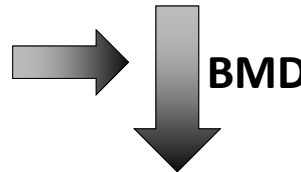
Ανεπάρκεια Σιδήρου



↓ Bone Formation
↓ Bone Resorption
↓ BMD

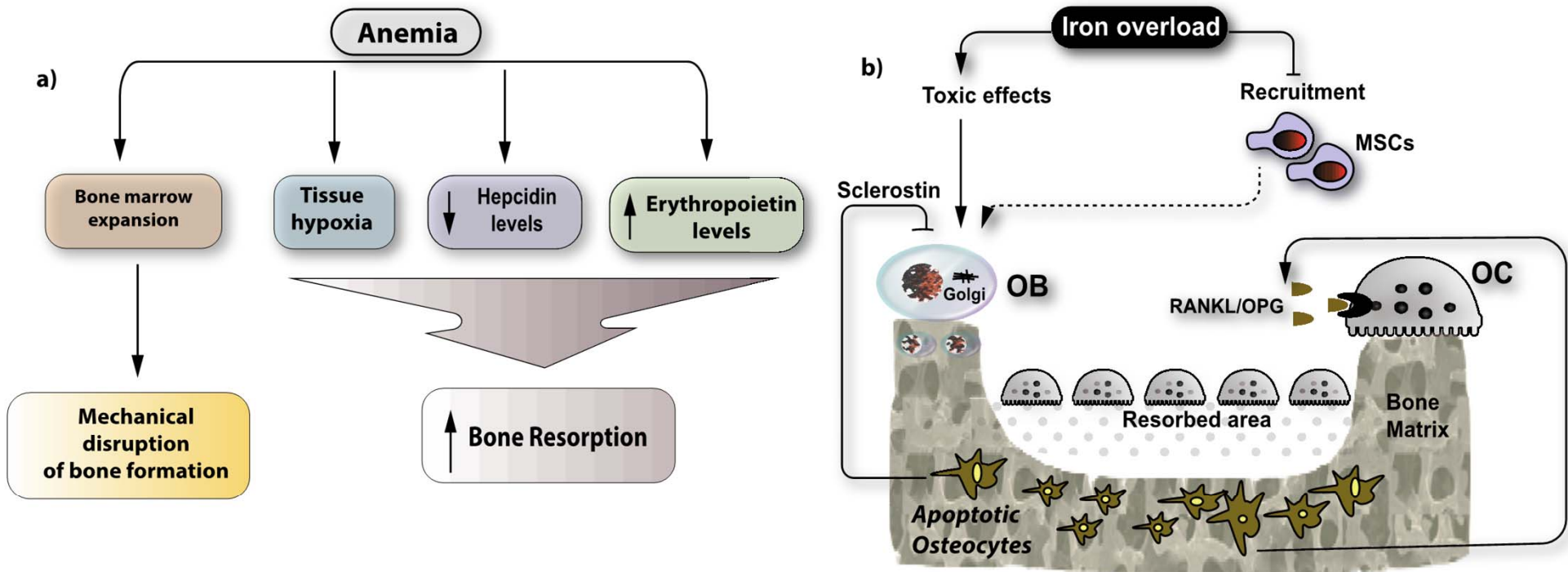


Υπερφόρτωση Σιδήρου



Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με αιμοχρωμάτωση πάσχει από οστεοπόρωση (25-34%) & οστεοπενία (40-80%)

beta Thalassemia major -induced bone loss





Bone
Volume 164, November 2022, 116511



Full Length Article

Iron overload induced osteocytes apoptosis and led to bone loss in *Hepcidin*^{-/-} mice through increasing sclerostin and RANKL/OPG

Jiawei Ma^{a b 1}, Aifei Wang^{a b 1}, Hui Zhang^{a b}, Baoshan Liu^{a b}, Yu Geng^{a b}, Youjia Xu^{a b}, Guilai Zuo^c, Peng Jia^{a b}

Correspondence: Jiawei Ma, Aifei Wang, Hui Zhang, Baoshan Liu, Yu Geng, Youjia Xu, Guilai Zuo, Peng Jia

Clinical study:
Υποφωσφοραιμία μετά από iv χορήγηση Σιδήρου

Clinical Research Article

Risk Factors for and Effects of Persistent and Severe Hypophosphatemia Following Ferric Carboxymaltose

Benedikt Schaefer,¹ Heinz Zoller,¹ and Myles Wolf²

¹Christian Doppler Laboratory of Iron and Phosphate Biology at the Department of Medicine I, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; and ²Division of Nephrology, Department of Medicine, Duke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC 27710, USA

ORCID numbers: 0000-0001-8690-2774 (B. Schaefer); 0000-0003-1794-422X (H. Zoller); 0000-0002-1127-1442 (M. Wolf).

Abbreviations: 1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D (active vitamin D); 24,25(OH)₂D, 24,25-dihydroxyvitamin D; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; cFGF23, C-terminal fibroblast growth factor 23; CTx, C-terminal telopeptide; FCM, ferric carboxymaltose; FDI, ferric derisomaltose; FGF23, fibroblast growth factor 23; iFGF23, intact fibroblast growth factor 23; LS, least squares; OR, odds ratio; P1NP, procollagen type 1 N-terminal propeptide; PTH, parathyroid hormone.

Experimental study:
Περαιτέρω κατανόηση της δράσης του Σιδήρου στον οστικό μεταβολισμό

Υπερφότωση Σιδήρου και Οστεοκύτταρα

Methods: iron overload models

- MLO-Y4 cells were treated with ferric ammonium citrate (FAC)
- Heparidin- /- mice
- Expression on genes involved in bone metabolism
- Micro-CT: BMD, bone volume, and bone micro-architecture
- Bending tests: Bone strength
- Histological analysis: alterations in bone turnover

Heparidin: Βασικό ρόλο στην ομοιοστασία του Σιδήρου:

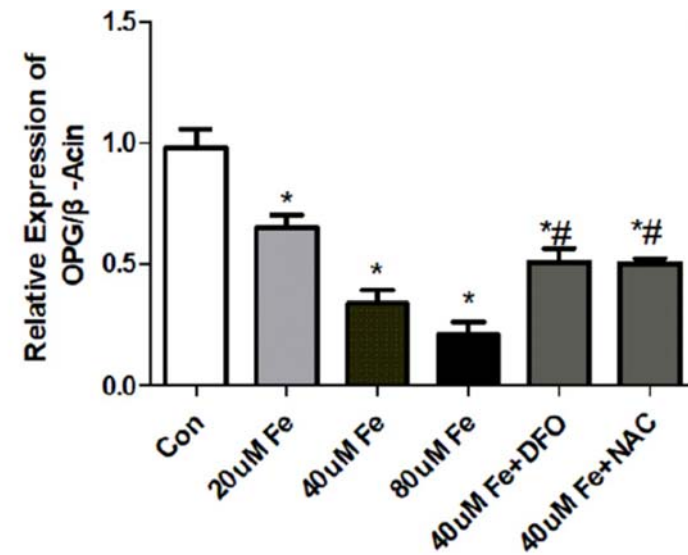
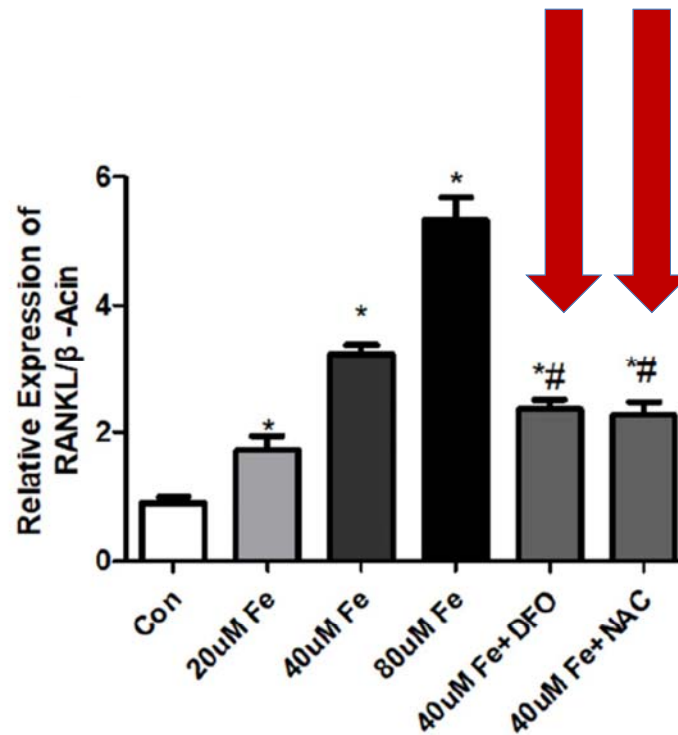
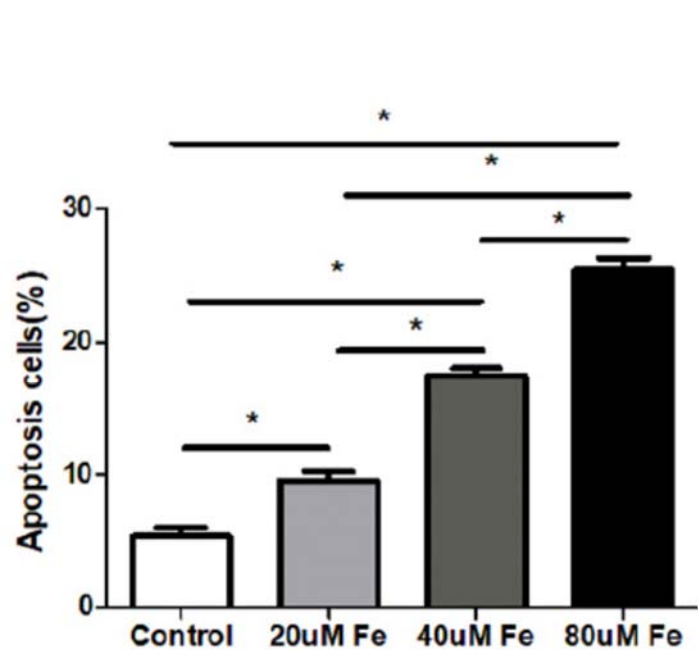
↑ (φλεγμονή), ο σίδηρος του ορού πέφτει λόγω παγίδευσης σιδήρου στα μακροφάγα και τα ηπατικά κύτταρα και μειωμένη απορρόφηση σιδήρου από το έντερο.

↓ (αιμοχρωμάτωση), εμφανίζεται υπερφόρτωση σιδήρου λόγω της αυξημένης εκροής σιδήρου που προκαλείται από τη φερροποτίνη από τα κύτταρα αποθήκευσης και της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το έντερο

Ma J et al, Bone. 2022 Nov;164:116511.

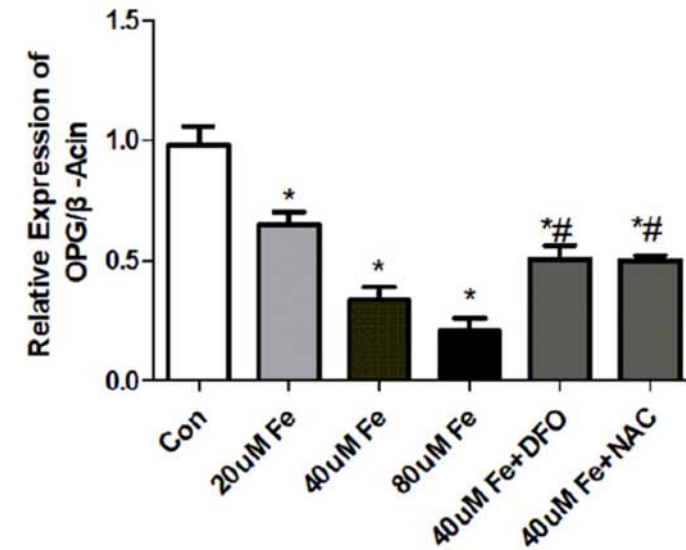
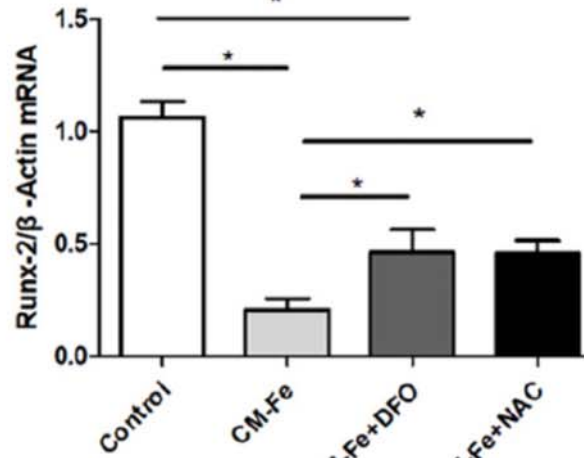
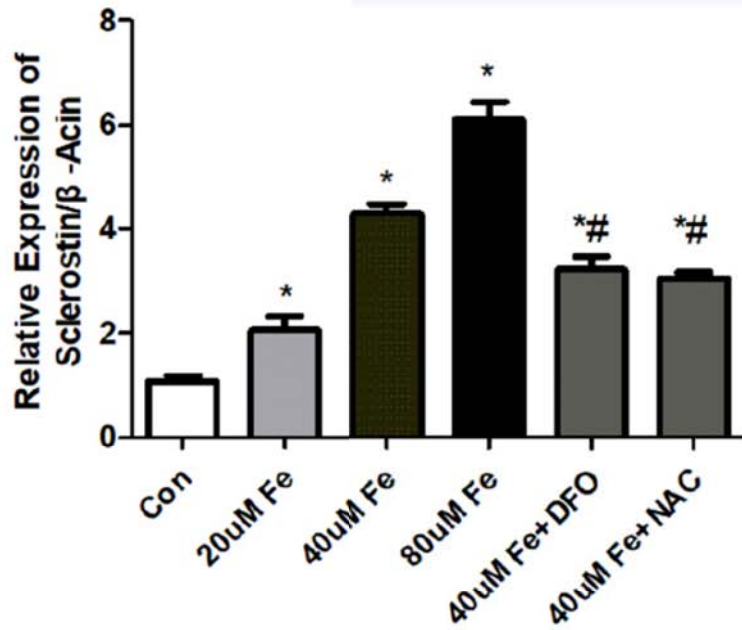
Η Υπερφότωση Σιδήρου αυξάνει την απόπτωση των οστεοκυττάρων και την οστεοκλαστογένεση

οστεοκλαστογόνος και επί οστεοκλαστογένεση

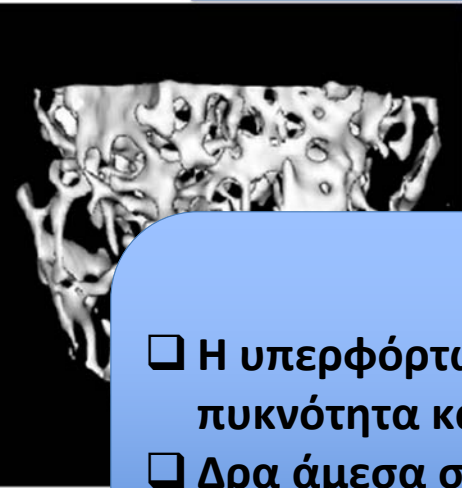
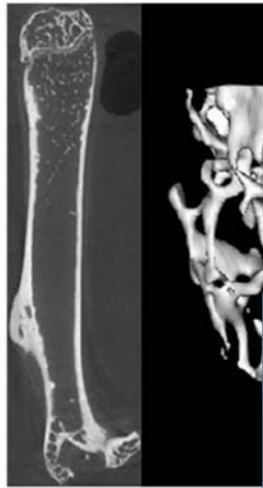


Μειώνοντας ταυτόχρονα την οστεοβλαστογένεση και την οστική παραγωγή

οστική παραγωγή



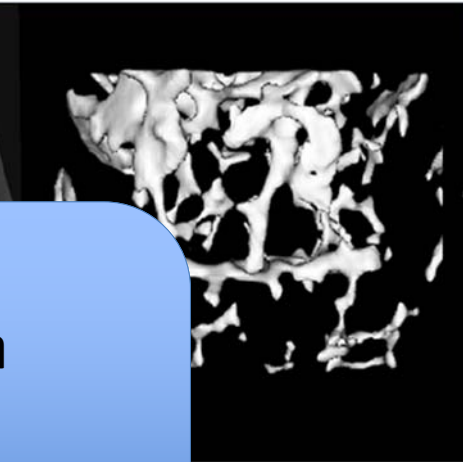
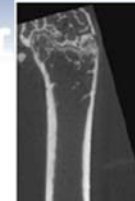
Η υπερφόρτωση σιδήρου προκαλεί μείωση της οστικής μάζας και της οστικής αντοχής



Control

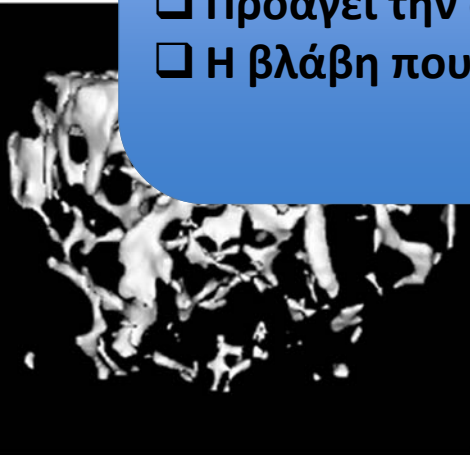
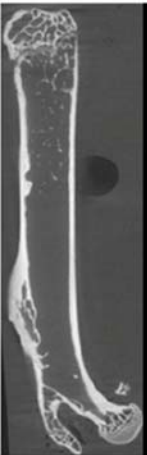
και μείωση οστικής αντοχής

Hepsidin -/-

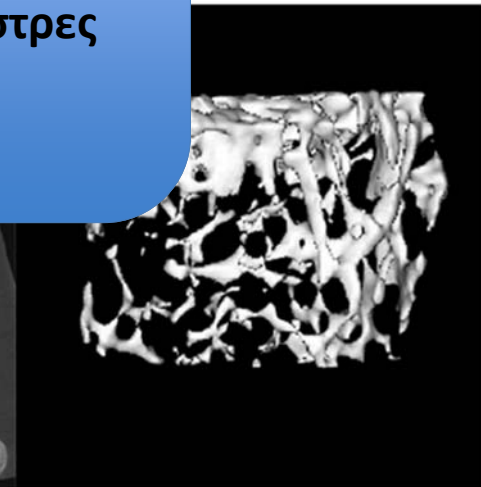


- Η υπερφόρτωση Σιδήρου μειώνει σημαντικά την οστική πυκνότητα και την οστική αντοχή
- Δρα άμεσα στα οστεοκύτταρα
- Προάγει την αύξηση του ενδοκυττάριου οξειδωτικού στρες
- Η βλάβη που προκαλεί είναι αναστρέψιμη

Hepsidin -/- +INAC
(Αντι-οξειδωτικός παράγοντας)



Ma J et al, Bone. 2022 Nov;164:116511.



Clinical Research Article

Risk Factors for and Effects of Persistent and Severe Hypophosphatemia Following Ferric Carboxymaltose

Benedikt Schaefer,¹ Heinz Zoller,¹ and Myles Wolf²

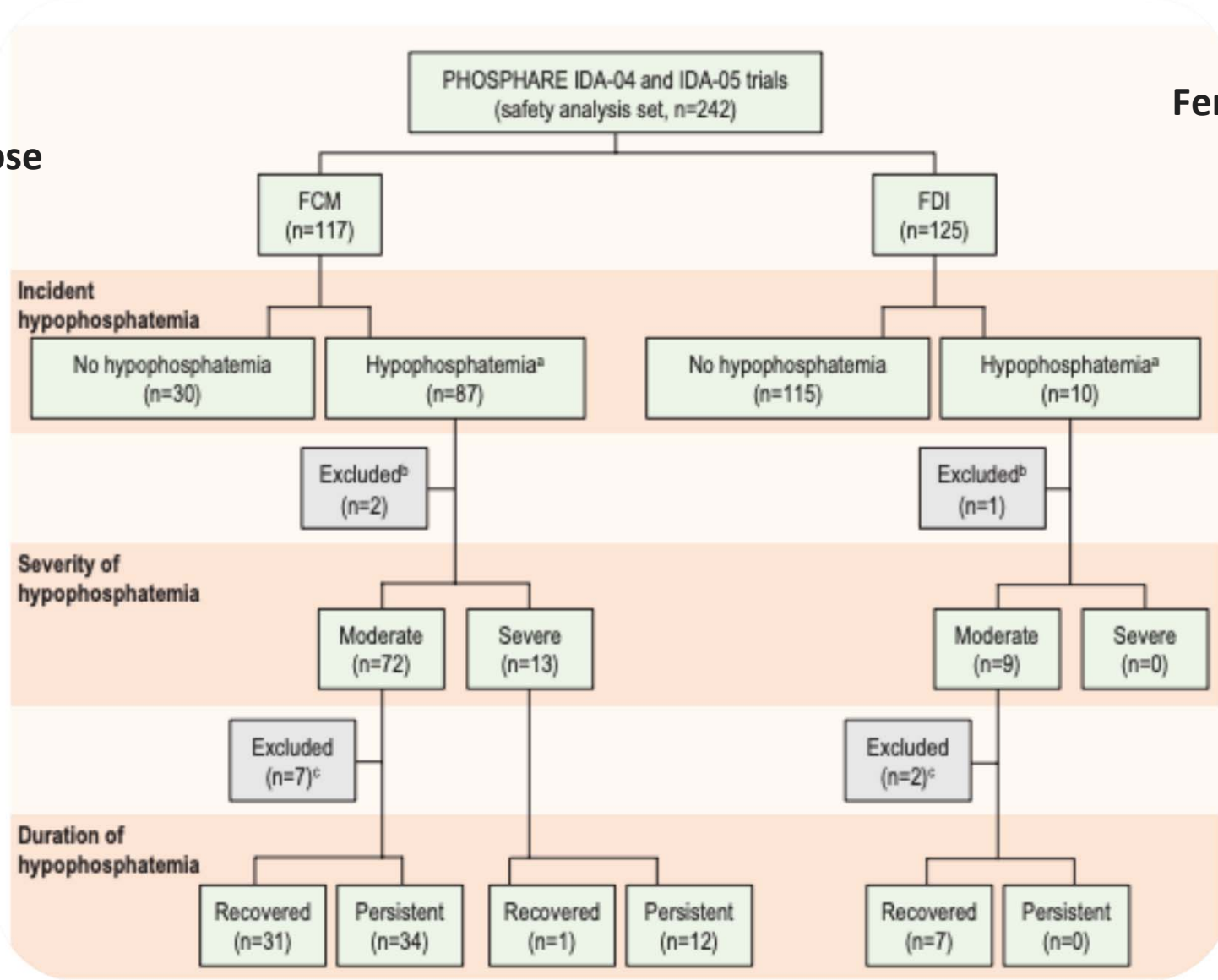
- Η υποφωσφοραιμία, η οστεομαλακία και τα κατάγματα είναι ορισμένες από τις επιπλοκές που αναπτύσσονται κατά την ενδοφλέβια χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου.

- ΜΕΘΟΔΟΙ:** Ανάλυση δεδομένων από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές PHOSPHARE-IDA, που περιλαμβάνουν **245 ασθενείς** ηλικίας 18 ετών και άνω με σιδηροπενική αναιμία που έλαβαν ενδοφλέβια καρβοξυμαλτόζη σιδήρου (FCM) ή δερρικομαλτόζη (FDI).

- ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ:** προσδιορισμός επιπέδων φωσφόρου, FGF23, (1,25(OH)₂D), ιονισμένου ασβεστίου, PTH και ALP.

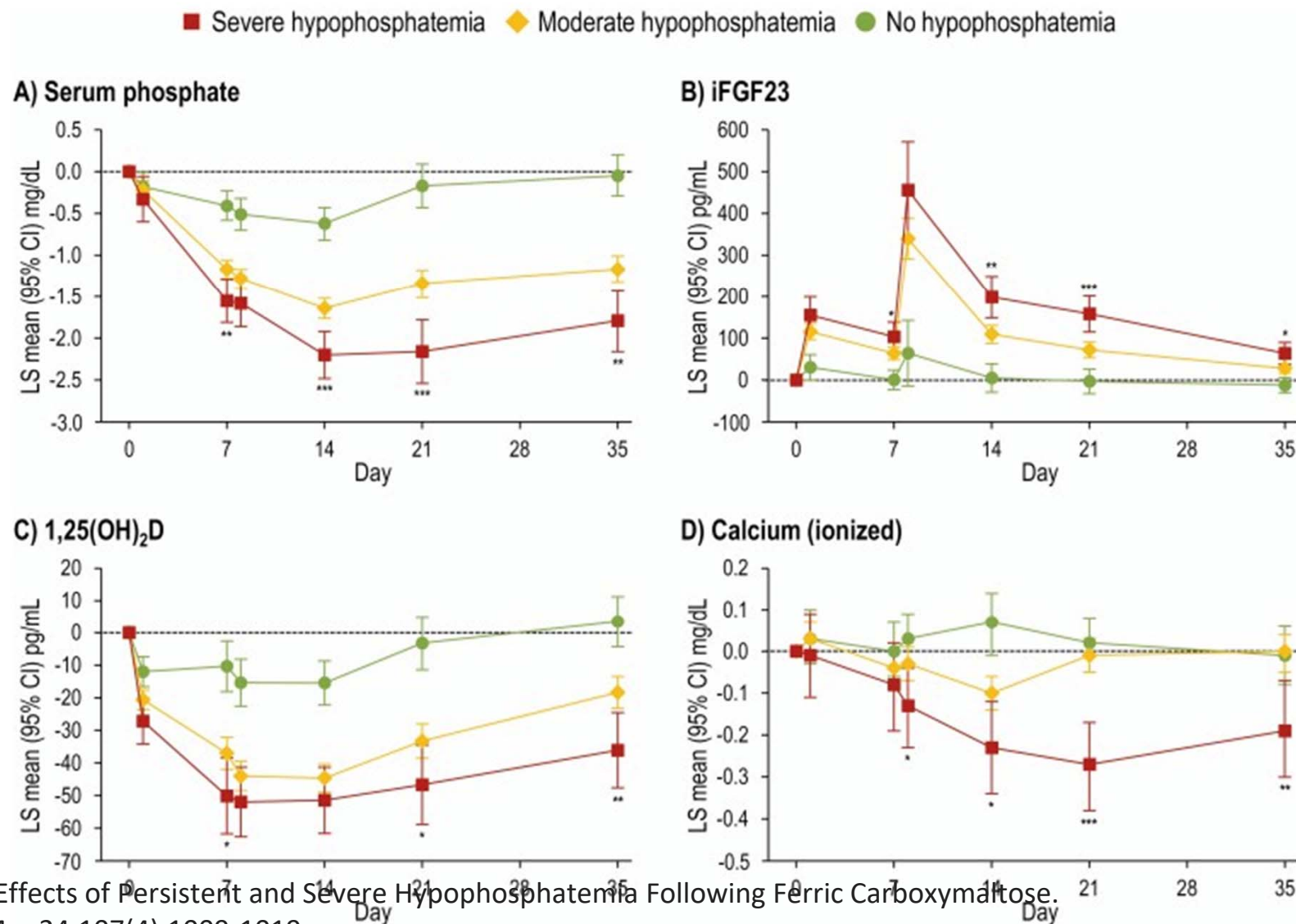
Ferric carboxymaltose (FCM)

Ferric derisomaltose (FDI)



Schaefer B, Risk Factors for and Effects of Persistent and Severe Hypophosphatemia Following Ferric Carboxymaltose. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Mar 24;107(4):1009-1019

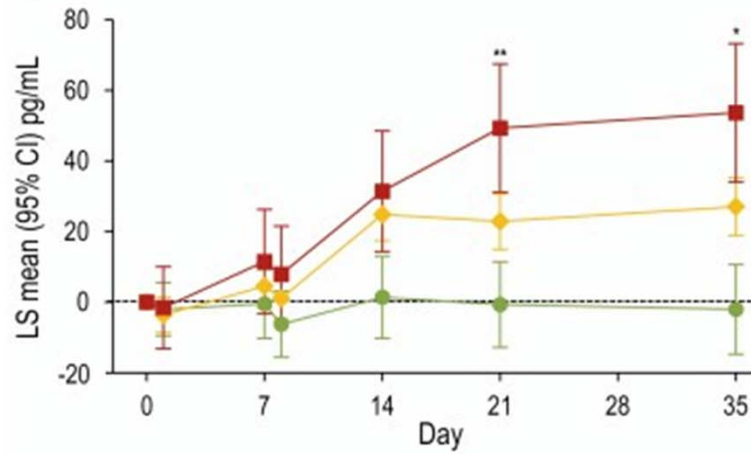
Σοβαρή και
εμμένουσα
υποφωσφοραιμία
προκαλείται κυρίως
από την
καρβοξυμαλτόζη
σιδήρου



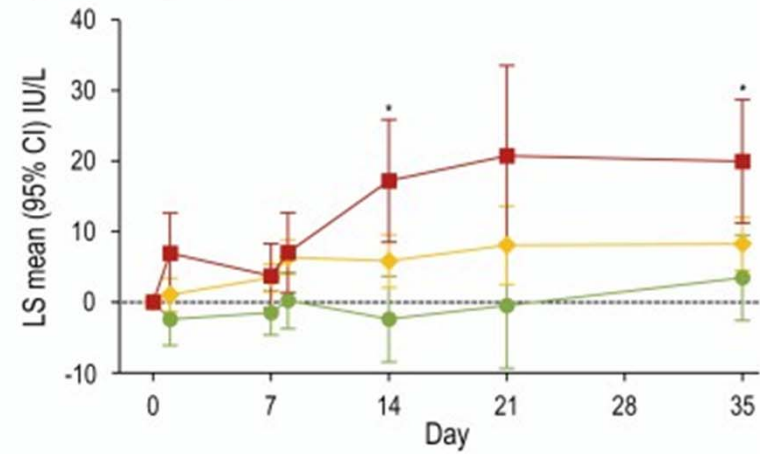
Schaefer B, Risk Factors for and Effects of Persistent and Severe Hypophosphatemia Following Ferric Carboxymaltose. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Mar 24;107(4):1009-1019

■ Severe hypophosphatemia ◆ Moderate hypophosphatemia ● No hypophosphatemia

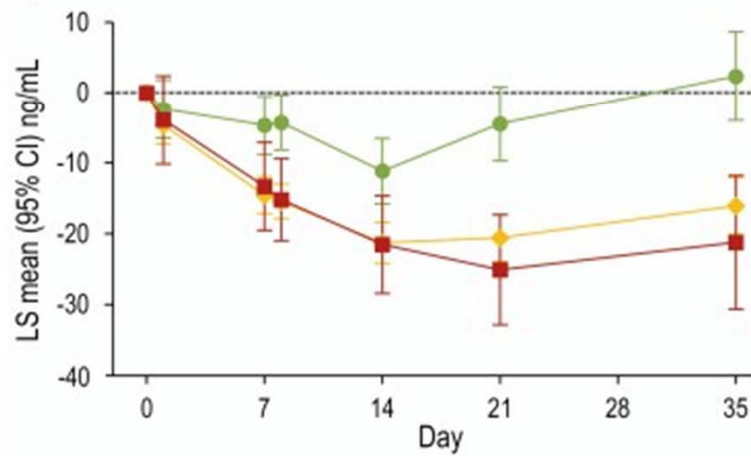
E) iPTH



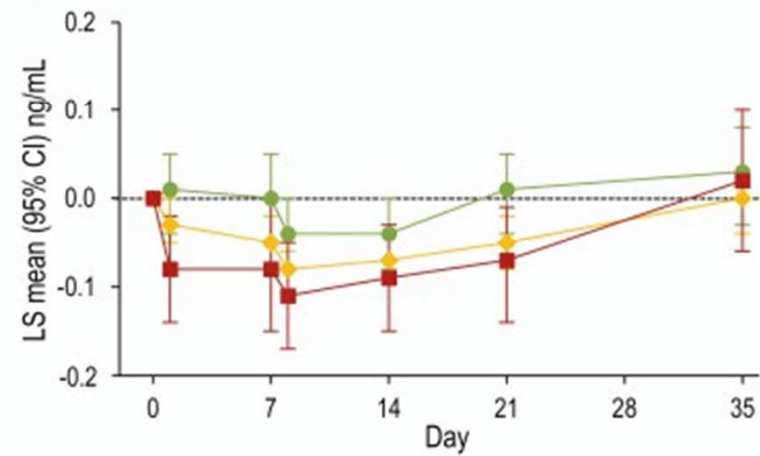
F) Alkaline phosphatase



G) P1NP



H) CTx



Schaefer B, Risk Factors for and Effects of Persistent and Severe Hypophosphatemia Following Ferric Carboxymaltose. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Mar 24;107(4):1009-1019

Συμπεράσματα

- Υποφωσφοραιμία μπορεί να συμβεί και μετά από FDI και FCM, αλλά η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη μετά από FCM και σοβαρή και επίμονη υποφωσφοραιμία παρατηρήθηκε μόνο μετά τη θεραπεία με FCM.
- Η σοβαρή και εμμένουσους υποφωσφοραιμία σχετίστηκε με μεγαλύτερες και πιο παρατεταμένες αυξήσεις του iFGF23, μεγαλύτερες μειώσεις στο 1,25(OH)2D και πιο σοβαρό δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.
- Αυτές οι αλλαγές συσχετίστηκαν με αλλαγές στους βιοδείκτες που υποδηλώνουν μειωμένο μεταβολισμό των οστών που υπογραμμίζουν τη σημασία της πρόληψης της υποφωσφοραιμίας επειδή οι κλινικές συνέπειές της θα μπορούσαν να επεκταθούν πέρα από τη διάρκεια της υποφωσφοραιμίας.

ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn)

Background Information

2 g έως 4 g Zn ανευρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα, 60% (μυες), 20% (οστίτη ιστό), 10-15% (δέρμα)
Χρόνο ημιζωής 162 - 500 ημέρες
Η ημερήσια παροχή Zn σύμφωνα με τον ΠΟΥ θα πρέπει να είναι 6,5 mg/ημέρα για τις γυναίκες και 9,4 mg/ημέρα για τους άνδρες (>19 ετών)

Zn και Οστίτης Ιστός



Οστεοβλαστογένεση και τον Οστικό Σχηματισμό



Οστεοκλαστογένεση και την Οστική Απορρόφηση

Biological Trace Element Research (2021) 199:535–549
<https://doi.org/10.1007/s12011-020-02193-w>

Is Zinc an Important Trace Element on Bone-Related Diseases and Complications? A Meta-analysis and Systematic Review from Serum Level, Dietary Intake, and Supplementation Aspects



Merve Nur Ceylan¹ • Sevginur Akdas¹ • Nuray Yazihan^{1,2} 

ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn)

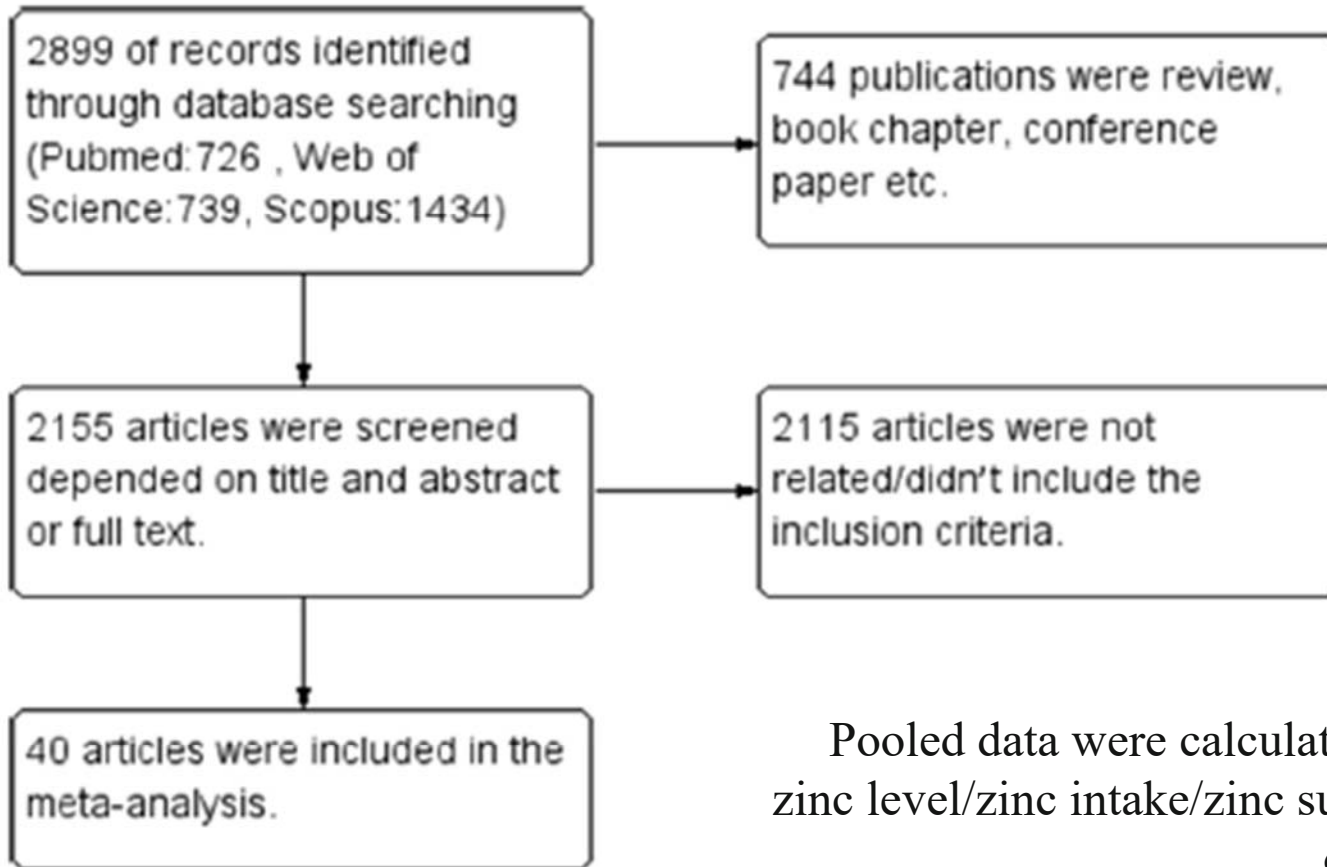
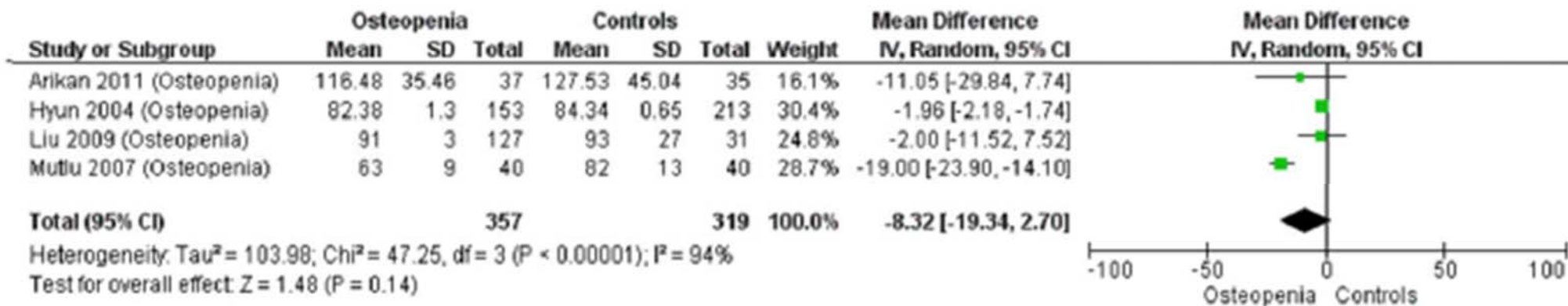
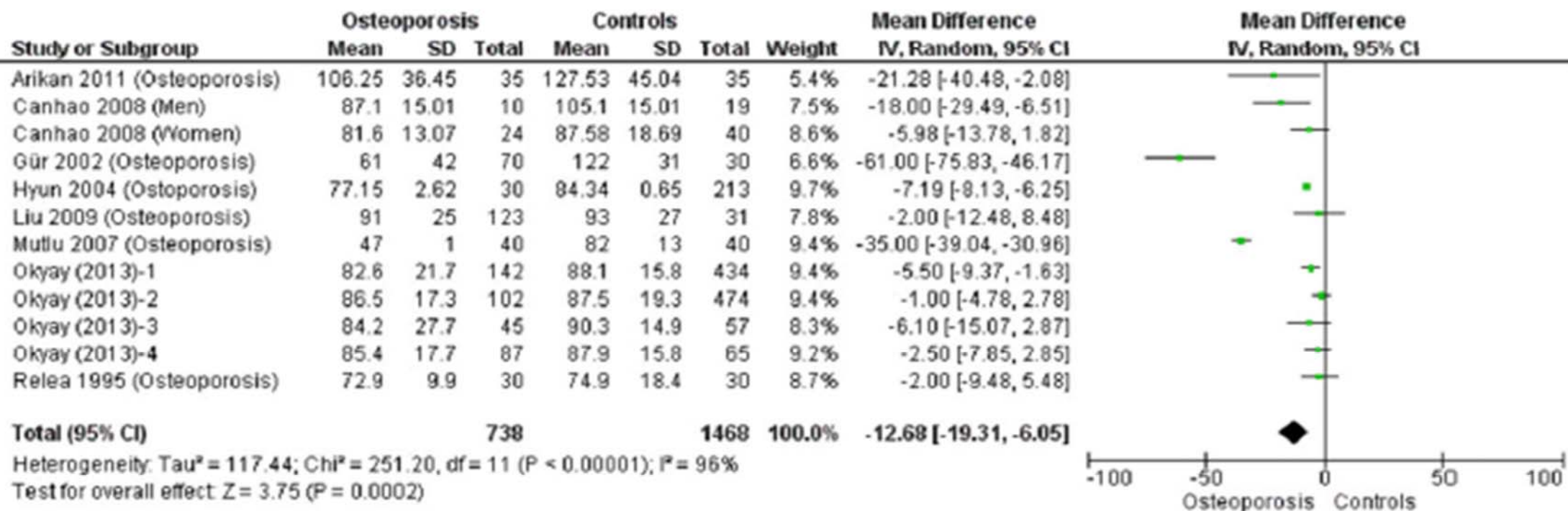


Fig. 1 Flow diagram of study selection

Pooled data were calculated to assess the relationship of serum zinc level/zinc intake/zinc supplementation with bone metabolism in osteoporosis

Χαμηλά επίπεδα Zn στον ορό και Οστική Πυκνότητα

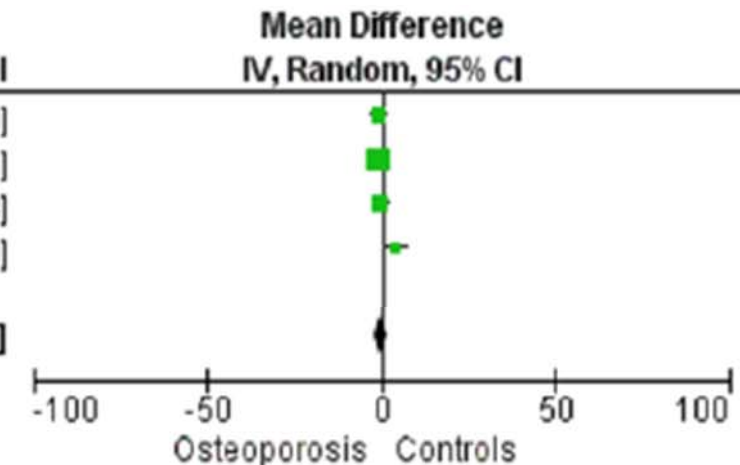


Συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης Zn με την Οστική Πυκνότητα

Study or Subgroup	Osteoporosis			Controls			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Gunn 2013 (Osteoporosis)	10	4	17	11	4	51	22.3%	-1.00 [-3.20, 1.20]
Hyun 2004 (Ostoporosis)	10.8	0.8	30	11.7	0.3	213	38.5%	-0.90 [-1.19, -0.61]
Jasminka 2009	9.4	4.3	22	9.7	3.6	56	23.8%	-0.30 [-2.33, 1.73]
Roman 2004	13.3	6.9	20	9.23	3.5	72	15.5%	4.07 [0.94, 7.20]
Total (95% CI)			89			392	100.0%	-0.01 [-1.60, 1.57]

Heterogeneity: $\tau^2 = 1.68$; $\chi^2 = 9.91$, $df = 3$ ($P = 0.02$); $I^2 = 70\%$

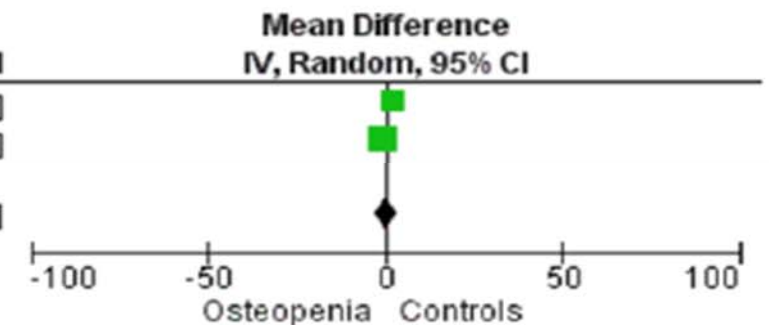
Test for overall effect: $Z = 0.01$ ($P = 0.99$)



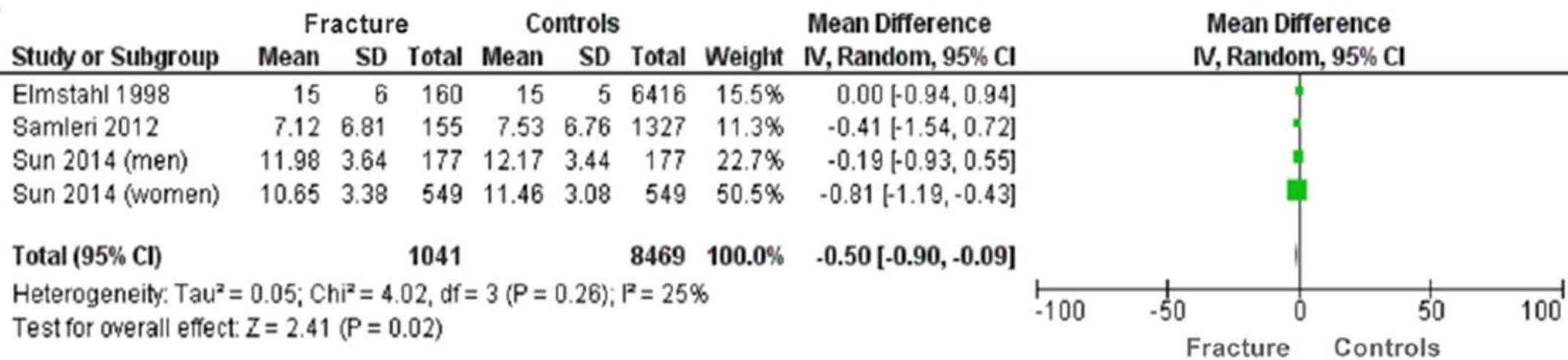
Study or Subgroup	Osteopenia			Controls			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Gunn 2013 (Osteopenia)	13	6	53	11	4	51	45.2%	2.00 [0.05, 3.95]
Hyun 2004 (Osteopenia)	10.5	0.4	153	11.7	0.3	213	54.8%	-1.20 [-1.28, -1.12]
Total (95% CI)			206			264	100.0%	0.25 [-2.88, 3.37]

Heterogeneity: $\tau^2 = 4.62$; $\chi^2 = 10.30$, $df = 1$ ($P = 0.001$); $I^2 = 90\%$

Test for overall effect: $Z = 0.15$ ($P = 0.88$)



Συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης Zn με τον κίνδυνο κατάγματος

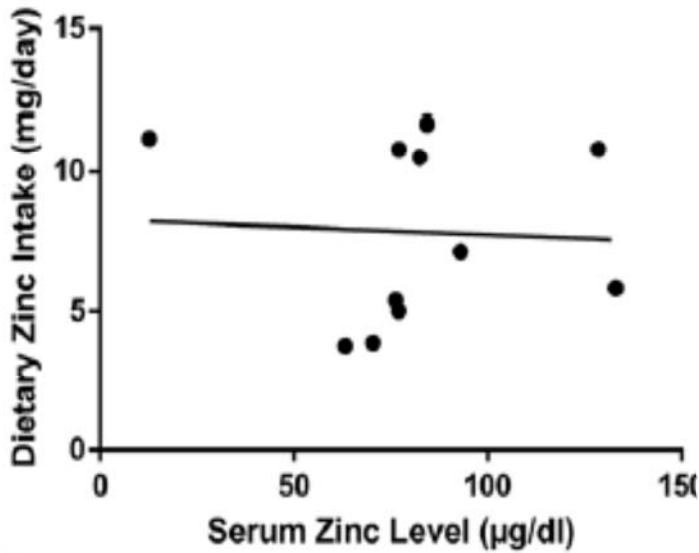


Η διαιτητική πρόσληψη Zn ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που είχαν υποστεί κάταγμα σε σχέση με τους μάρτυρες

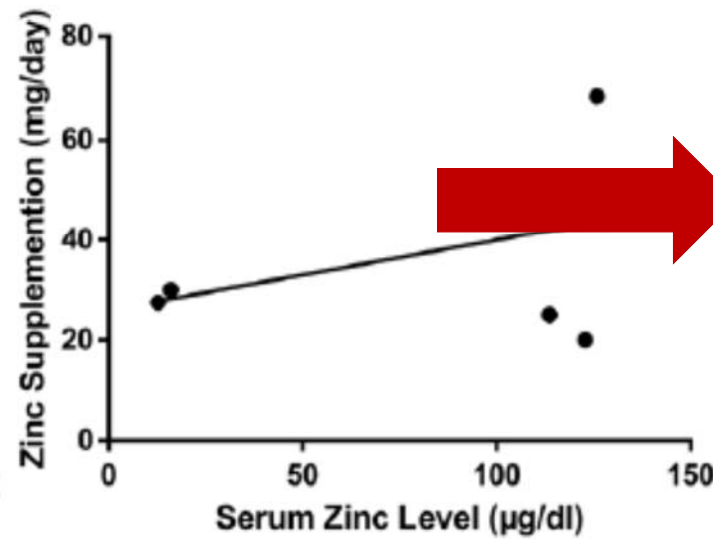
Η διατροφική πρόσληψη αλλά και τα συμπληρώματα Zn στον ορό δεν μεταβάλλουν σημαντικά τα επίπεδα Zn στον ορό

Περίθωπος ολιγαζών και ελλείψεις του ορού

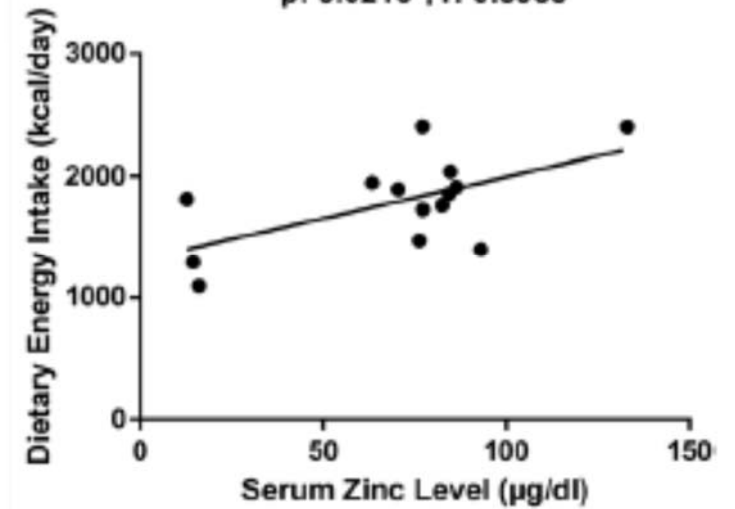
$p:0,8678$, $r:-0,05699$



$p:0.3500$, $r:0.4185$

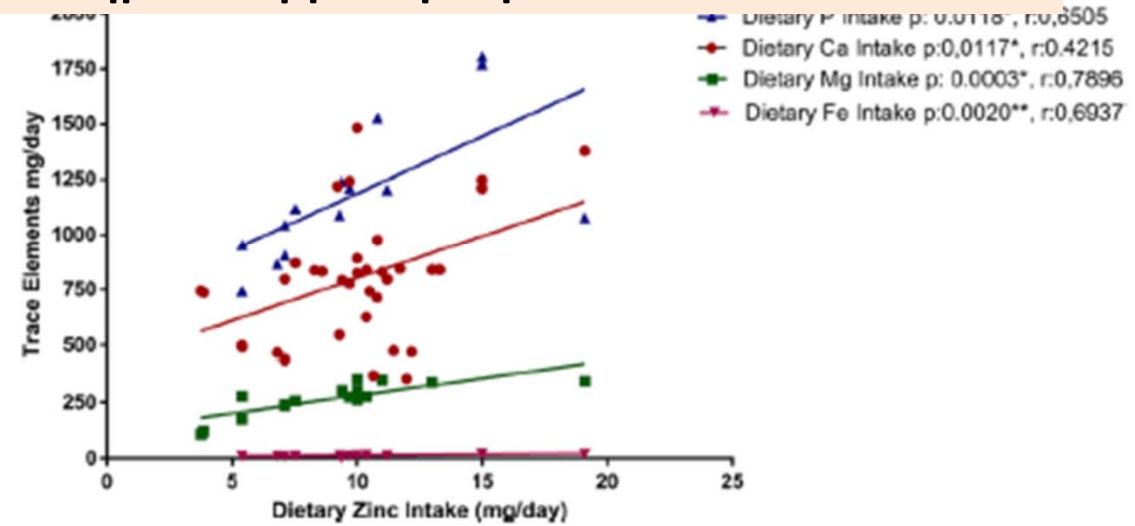


$p: 0.0215^*$, $r: 0.6063$



Η διατροφική πρόσληψη Zn σχετίζεται με τη διαιτητική πρόσληψη και άλλων θρεπτικών στοιχείων και ηλεκτρολυτών

➤ Υψηλή και μακροχρόνια πρόσληψη θρεπτικών συστατικών που βρίσκονται σε αφθονία στα φρούτα και τα λαχανικά είναι σημαντική για την υγεία των οστών



ΜΑΓΝΗΣΙΟ (Mg)

Background Information


- ❑ Το μαγνήσιο (Mg) είναι ένα ενδοκυτταρικό κατιόν (δεύτερο σε αφθονία μετά το κάλιο), σε ποσότητες περίπου 20–28 g: 60% βρίσκεται στα οστά, 39% σε τα ενδοκυτταρικά διαμερίσματα και περίπου 1% στο εξωκυττάρια υγρά

- ❑ Το 2009 η EFSA πρότεινε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης του μαγνησίου (Mg) και της εύρυθμης λειτουργίας του οστίτη ιστού

- ❑ Η ανεπάρκεια Mg μπορεί να επηρεάσει τα οστά
 - Άμεσα: (μείωση της οστικής αντοχής, αύξηση των οστεοκλαστών και μείωση των οστεοβλαστών)
 - Έμμεσα (αλληλεπίδραση με τα επίπεδα της PTH και της βιταμίνης D, προάγοντας τη φλεγμονή/οξειδωτική στρες και την επακόλουθη οστική απώλεια) (Castiglioni et al. 2013).



An update on magnesium and bone health

Mariangela Rondanelli · Milena Anna Faliva · Alice Tartara · Clara Gasparri ·
Simone Perna · Vittoria Infantino · Antonella Riva · Giovanna Petrangolini ·
Gabriella Peroni 



Canadian Society of Nephrology/
Société canadienne de néphrologie
CSN/SCN



CANADIAN JOURNAL OF
KIDNEY HEALTH AND DISEASE
Journal canadien de la santé et de la maladie rénale

Narrative Review

Magnesium and Fracture Risk in the General Population and Patients Receiving Dialysis: A Narrative Review

Canadian Journal of Kidney Health
and Disease
Volume 10: 1–13
© The Author(s) 2023
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: [10.1177/20543581231154183](https://doi.org/10.1177/20543581231154183)
journals.sagepub.com/home/cjk

ΜΑΓΝΗΣΙΟ & ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

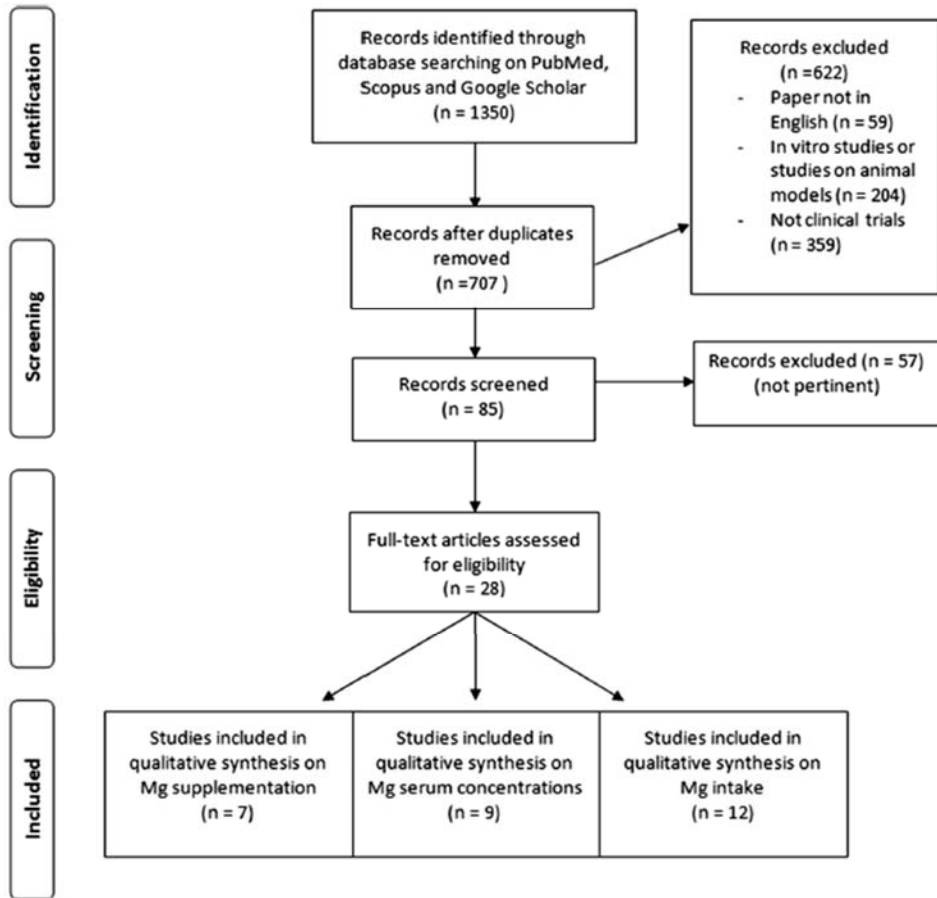


Fig. 1 Flow chart of literature research

□ Οι οστεοπορωτικές γυναίκες εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις Mg ορού σε σύγκριση με μη οστεοπορωτικές γυναίκες

- Μεταξύ 45 και 59 ετών:
- 47,1% των οστεοπορωτικών γυναικών στη ΣΣ,
 - 29,4% των οστεοπορωτικών γυναικών στο ολ. ισχίο
 - 32,4% των οστεοπορωτικών γυναικών στον αυχένα του μηριαίου έχουν ανεπάρκεια Mg ορού

ΜΑΓΝΗΣΙΟ & ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

- Άνδρες και γυναίκες με διαιτητικές συνήθειες που τους κατατάσσουν στο υψηλότερο πεμπτημόριο πρόσληψης ([398 mg/ημέρα άνδρες και [373 mg/ημέρα γυναίκες) είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος.
- Γυναίκες με διαιτητική πρόσληψη ισοδύναμη με τη συνιστώμενη δόση Mg εμφάνισε 27% μειωμένο κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων.
- Στο γενικό πληθυσμό, ωστόσο, η πρόσληψη στο 19,9% των γυναικών και 20% των ανδρών >60 ετών ήταν χαμηλότερή από το χαμηλότερο πεμπτημόριο (\205 mg/ημέρα άνδρες και \190 mg/ημέρα γυναίκες), και επομένως με μεγαλύτερο κίνδυνο καταγμάτων και μείωσης της οστικής πυκνότητας

ΜΑΓΝΗΣΙΟ & ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

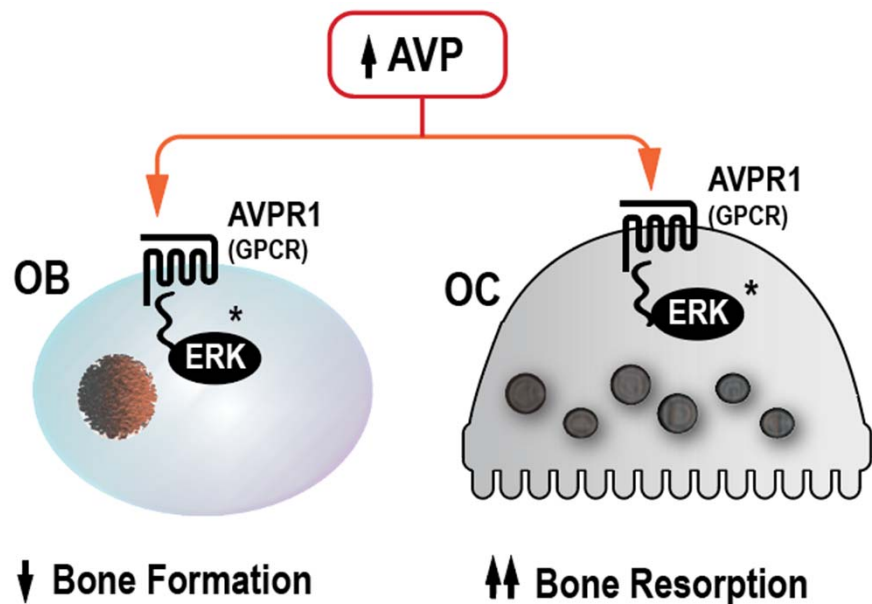
- Δεν υπάρχουν παρεμβατικές μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της πρόσληψης μαγνησίου στον κίνδυνο κατάγματος σε ενήλικες με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που κάνουν αιμοκάθαρση.
- Μια αναδρομική κοόρτη περισσότερων από 100,000 ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση διαπίστωσε ότι η χαμηλότερη (έναντι υψηλότερη) συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος ισχίου σε διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών.
- Σε μια μικρότερη αναδρομική κοόρτη 358 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση βρήκε ότι μαγνήσιο ορού $<1,03$ mmol/L συσχετίστηκε με 2,3 φορές υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος (95% CI: 1,03-5,17) σε σύγκριση με μαγνήσιο ορού $\geq 1,03$, mmol/L

ΝΑΤΡΙΟ (Να)

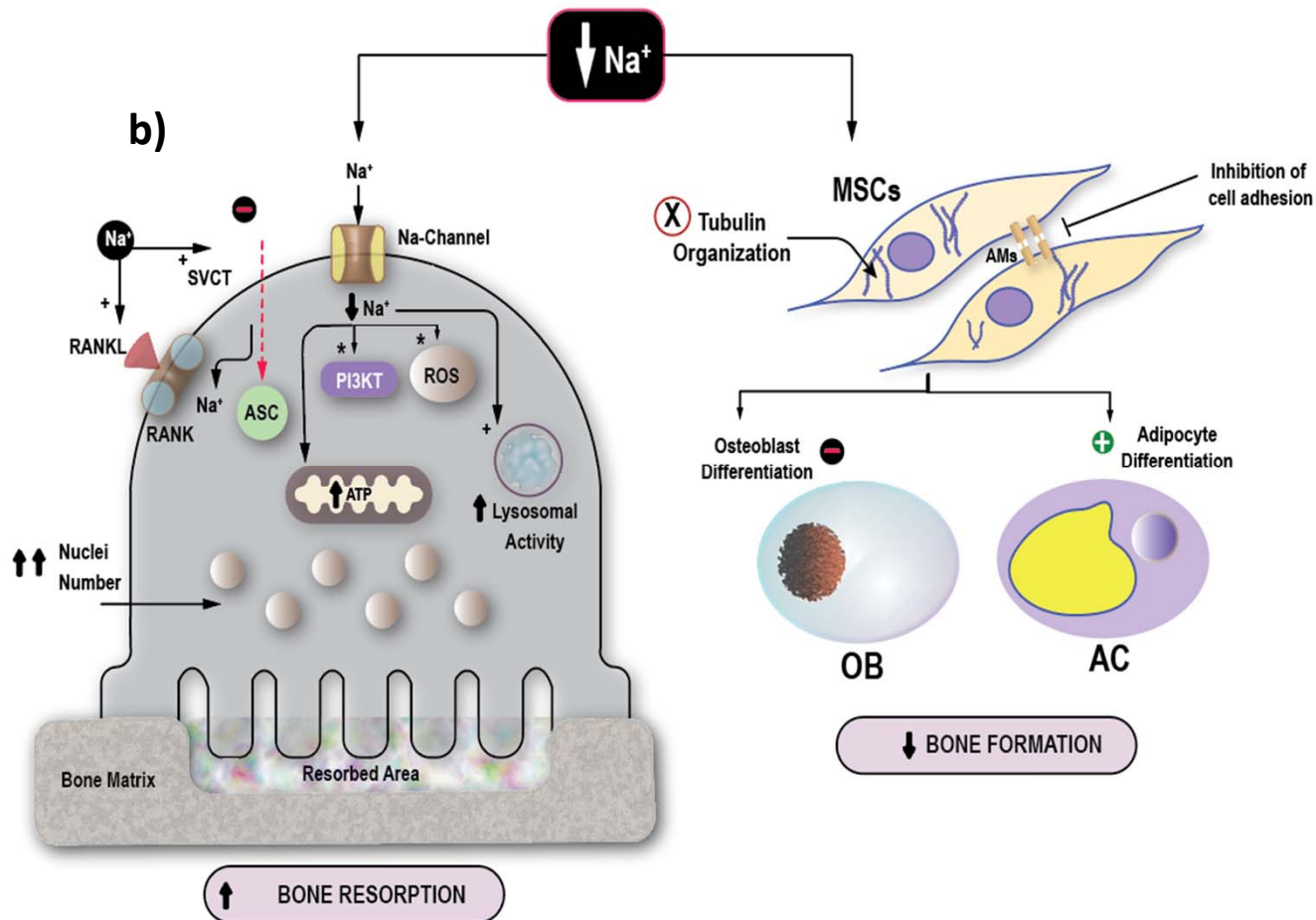
- Η υπονατριαιμία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για οστεοπόρωση και αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο ενώ το μέγεθος της συσχέτισης εξαρτάται από τη σοβαρότητα και τη χρονιότητα της υπονατριαιμίας.
- Η χρόνια υπονατριαιμία αυξάνει επίσης τον κίνδυνο πτώσεων προκαλώντας αστάθεια στο βάδισμα
- Θεραπευτικός αλγόριθμος για την προσέγγιση του ασθενή με υπονατριαιμία και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο?

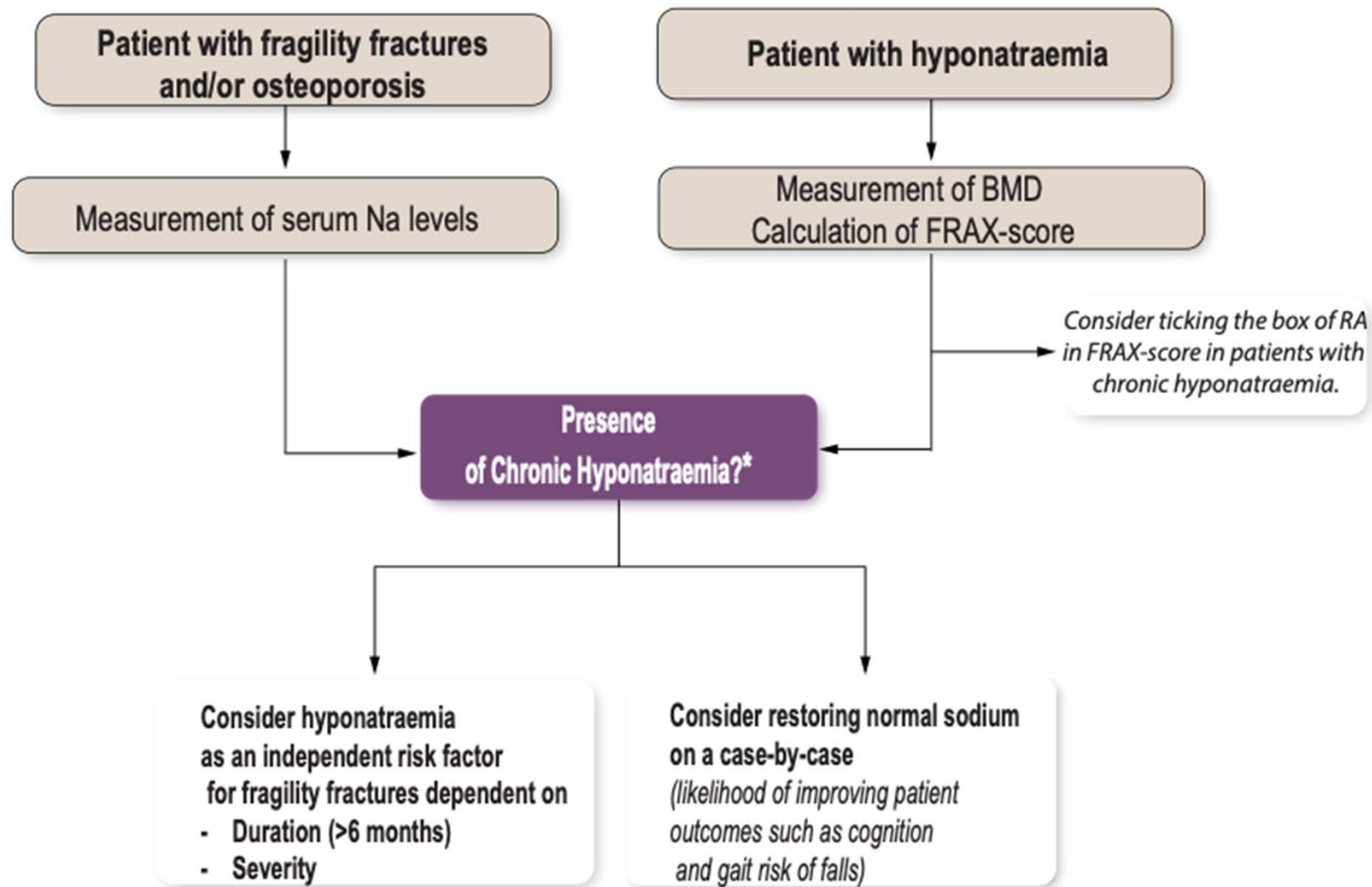
Hyponatraemia - induced bone loss

a)



b)





*Defined as serum sodium < 135 mmol/l
in two occasions separated by a minimum 6-month interval