

**SMJERNICE ZA PREVENCIJU, PRAĆENJE I LIJEČENJE  
POREMEĆAJA KOŠTANO-MINERALNOG METABOLIZMA  
U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI**

**GUIDELINES FOR THE PREVENTION, MONITORING AND THERAPY  
OF CHRONIC KIDNEY DISEASE-METABOLIC BONE DISEASE  
IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, DRAŠKO PAVLOVIĆ, RUŽICA ŠMALCELJ, HRVOJKA TOMIĆ-BRZAC,  
LIDIJA ORLIĆ, JOSIPA RADIĆ, BOŽIDAR VUJIČIĆ, VESNA LOVČIĆ, EVA PAVIĆ, DRAGAN KLARIĆ,  
MARIJANA GULIN, GOCE SPASOVSKI, DRAGAN LJUTIĆ, DAVORIN ĐANIĆ, DRAGO PRGOMET,  
HALIMA RESIĆ, MARINA RATKOVIĆ, PETAR KES, SANJIN RAČKI\*

**Deskriptori:** Kronična bubrežna bolest – komplikacije, metabolizam, liječenje; Metaboličke koštane bolesti – etiologija, dijagnoza, komplikacije, liječenje, prevencija; Kosti – metabolizam, patologija; Sekundarni hiperparatiroidizam – etiologija, dijagnoza, liječenje, prevencija; Paratireoidektomija – metode; Hiperfosfatemija – komplikacije, liječenje; Bubrežna osteodistrofija – etiologija; Vaskularna kalcifikacija – etiologija; Dijaliza; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Kronična bubrežna bolest (KBB) sistemska je bolest povezana s nizom komplikacija koje naposljetku dovode do povećanog poboljšavanja i smrtnosti bolesnika. Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma (CKD-MBD) počinje u ranim stadijima KBB-a nakupljanjem fosfora u organizmu s posljedičnim pokretanjem niza zbivanja koja rezultiraju razvojem sekundarnog hiperparatiroidizma s promjenama na kostima i izvankostanim tkivima. Najvažnija i klinički najbitnija posljedica CKD-MBD-a jesu vaskularne kalcifikacije koje pridonose povećanju smrtnosti od srčano-krvožilnih bolesti. Potrebno je prepoznati bolesnike s povećanim rizikom od razvoja CKD-MBD-a i terapijski intervenirati. Prevencija je najbolji pristup zbrinjavanju bolesnika. Prvi korak u liječenju jest nutritivno savjetovanje uz nadoknadu vitamina i ispravljanje poremećaja minerala. Napredovanjem KBB-a prema završnom stadiju povećava se potreba za medikamentnom terapijom. Istodobno treba liječiti i ostale probleme poput anemije i acidoze. Potrebno je pravodobno započeti s nadomještanjem bubrežne funkcije uz osiguranje odgovarajuće doze dijalize. Idealno je omogućiti preemtivnu transplantaciju u bolesnika koji nemaju kontraindikacija za primjenu imunosupresivne terapije.

**Descriptors:** Renal insufficiency, chronic – complications, metabolism, therapy; Bone diseases, metabolic – etiology, diagnosis, complications, therapy, prevention and control; Bone and bones – metabolism, pathology; Hyperparathyroidism, secondary – etiology, diagnosis, therapy, prevention and control; Parathyroidectomy – methods; Hyperphosphatemia – complications, therapy; Renal osteodystrophy – etiology; Vascular calcification – etiology; Renal dialysis; Practice guidelines as topic; Croatia

**Summary.** Chronic kidney disease (CKD) is a systemic disease with numerous complications associated with increased morbidity and mortality. Chronic kidney disease-metabolic bone disease (CKD-MBD) starts at early stages of CKD with phosphorus accumulation and consequent initiation of numerous events that result with the development of secondary hyperparathyroidism with changes on bones and extraskeletal tissues. The most important and clinically most relevant consequences of CKD-MBD are vascular calcifications which contribute to cardiovascular mortality. Patients with the increased risk for the development of CKD-MBD should be recognized and treated. Prevention is the most important therapeutic option. The first step should be nutritional counseling with vitamin supplementation if necessary and correction of mineral status. Progression of CKD requires more intensive medicamentous treatment with the additional correction of

\* U ime Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Medicinski fakulteti Sveučilišta u Zagrebu, Rijeci, Splitu, Osijeku, Skopju, Podgorici i Sarajevu: **Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (izv. prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.; prim. dr. sc. Ružica Šmalcelj, dr. med.; prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, KBC „Sestre milosrdnice”, Zagreb** (doc. dr. sc. Draško Pavlović, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Hrvojka Tomić-Brzac, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Lidija Orlić, dr. med.; Božidar Vujičić, dr. med.; prof. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.), **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (doc. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.; prof. dr. sc. Dragan Ljutić, dr. med.), **Odjel za nefrologiju, Opća bolnica Bjelovar** (doc. dr. sc. Vesna Lovčić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Eva Pavić, dipl. ing. prehr. tehn., mag. spec.), **Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Zadar** (prim. Dra-

gan Klarić, dr. med.), **Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Šibenik** (mr. sc. Marijana Gulin, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, Klinički bolnički centar Skopje** (prof. dr. sc. Goce Spasovski, dr. med.), **Odjel za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević”, Slavonski Brod** (prof. dr. sc. Davorin Đanić, dr. med.), **Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med.), **Odjel za hemodijalizu, Zavod za nefrologiju, Klinički bolnički centar Sarajevo, Bosna i Hercegovina** (prof. dr. sc. Halima Resić, dr. med.), **Odjel za nefrologiju, Klinika za urologiju, Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora** (prof. dr. sc. Marina Ratković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Bašić-Jukić, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: nina\_basic@net.hr

Primljeno 18. siječnja 2016., prihvaćeno 25. travnja 2016.

metabolic acidosis and anemia. Renal replacement therapy should be timely initiated, with the adequate dose of dialysis. Ideally, preemptive renal transplantation should be offered in individuals without contraindications for immunosuppressive therapy.

Liječ Vjesn 2016;138:107–120

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema koji zahvaća oko 10% svjetske populacije, a povezuje se s povećanom učestalosti srčano-krvožilnih bolesti i preuranjenom smrću. Definirana je poremećajem bubrežne strukture ili funkcije koji traje barem 3 mjeseca i ima posljedice za zdravlje. Klasificirana je prema uzroku, glomerularnoj filtraciji i albuminuriji.<sup>1</sup> Već u ranim stadijima KBB-a dolazi do poremećaja u homeostazi minerala s teškim posljedicama za čitav organizam. U stadiju 3 KBB-a bubrezi gube sposobnost odstranjivanja suvišnog fosfora koji se gomila u organizmu dovodeći do hiperfosfatemije, što potiče porast parathormona (PTH), sniženje koncentracije vitamina D i porast FGF23 (engl. *fibroblast-growth factor 23*). Tu do izražaja dolazi ključna uloga koju bubreg ima u homeostazi hormona. Opadanjem njegove funkcije smanjena je pretvorba vitamina D u njegov aktivni oblik, što smanjuje apsorpciju kalcija u crijevu. Dodatan problem stvara i rezistencija na vitamin D zbog smanjene izraženosti receptora na ciljnim stanicama. Porastom FGF23 organizam pokušava održati homeostazu fosfora povećavajući njegovu izlučivanje. Povišenjem koncentracije PTH organizam pokušava potaknuti fosfaturiju i poboljšati apsorpciju kalcija, ali opet uz problem učinkovitosti zbog rezistencije stanica na djelovanje PTH. Stvara se začarani krug koji naposljetku dovodi do razvoja sekundarnog hiperparatiroidizma (SHPT) s izrazito visokim PTH, hiperfosfatemijom i hipokalcemijom koji su glavne značajke uznapredovalog stadija KBB-a.

Kost je najveći puferski sustav tijela zbog čega svaka promjena sastava i metabolizma kostiju ima posljedice za homeostazu mineralnog metabolizma. Ako se kalcij i fosfor ne mogu odlagati u kost, bit će odloženi u druga tkiva, što dovodi do razvoja izvankostanih kalcifikacija, ponajprije u sloju medije krvnih žila, ali i u drugim dijelovima tijela. Godinama se za poremećaj koštanog metabolizma u sklopu kronične bubrežne bolesti rabio naziv bubrežna osteodistrofija, da bi ga posljednjih godina zamijenio novi naziv koji naglašava složenost poremećaja koji nije ograničen samo na kost. Pojmom poremećaja koštanog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, CKD-MBD-om (engl. *chronic kidney disease – metabolic bone disease*) obuhvaćeni su poremećaji kalcija, fosfora, paratiroidnog hormona i/ili vitamina D uz poremećaje metabolizma i pregradnje kosti s promjenama mineralizacije, linearnog rasta, čvrstoće i volumena koštanog tkiva, kao i izvankostane kalcifikacije (kalcifikacije krvnih žila i mekih tkiva).<sup>2–4</sup> Danas se pojmom renalna osteodistrofija opisuju koštane promjene u uznapredovalim stadijima CKD-MBD-a koje uključuju fibrozni cistični osteitis, adinamičnu bolest kosti, osteomalaciju i miješanu uremijsku osteodistrofiju.

Ljudsko tijelo sadržava oko 700 g fosfora, od čega oko 85% u obliku hidroksiapatita, 14% fosfora je u stanicama mekih tkiva, a samo 1% u izvanstaničnom prostoru. 70% izvanstaničnog fosfora u obliku je fosfolipida (organski fosfor), a 30% je neorganski fosfor. Oko 15% neorganskog fosfora vezano je za bjelančevine, a ostalih 85% za katione (kalcij, magnezij, natrij) ili je u obliku monohidrogen ili dihidrogen fosfata. Od ukupne količine fosfora u ljudskom organizmu samo 0,15%, tj. 15% od izvanstaničnog fosfora (monohidrogen i dihidrogen fosfat) određuje se kao kon-

centracija fosfora u plazmi. Normalni raspon koncentracije fosfora je 0,81 do 1,45 mmol/L.

Preporučena količina fosfora u svakodnevnoj je prehrani 800 mg na dan, a u stvarnosti prosječni unos fosfora hranom u razvijenom dijelu svijeta iznosi 1 do 1,4 g na dan. U crijevu se primarno pasivnim (ovisi o koncentraciji fosfora u crijevnom lumenu) te aktivnim transportom apsorbira oko 70% fosfora iz hrane. Natrij-fosfor kotransporter (NPT2b) važan je za apsorpciju fosfora u crijevima. Oko 2/3 fosfora izlučuje se mokraćom, a ostala količina stolicom. U bubregu se najveći dio neorganskog fosfora filtrira te se nakon toga reapsorbira – 70 do 80% u proksimalnim bubrežnim kanalčićima te 20 – 30% u distalnim kanalčićima. U bubregu je za reapsorpciju fosfora važan drugi natrij-fosfor kotransporter, NPT2a.<sup>5</sup>

Za promet fosfata najvažnija su tri organa: crijevo, bubreg i kost te tri hormona: PTH, kalcitriol i fosfatonin, FGF23. PTH i FGF23 smanjuju reapsorpciju fosfora u bubregu, a kalcitriol povećava apsorpciju u crijevu. Izlučivanje fosfora bubregom povećano je i u stanjima povišene koncentracije fosfora u serumu, u metaboličkoj acidozi, nekim tubularnim poremećajima te povećanoj hidraciji organizma, dok hipofosfatemija bilo kojeg uzroka povećava reapsorpciju fosfora u bubrežnim kanalčićima, tj. smanjuje izlučivanje fosfora bubregom. Najvažniji uzrok smanjena izlučivanja fosfora bubregom jest KBB, odnosno smanjenje glomerularne filtracije.<sup>5</sup> Početno smanjenje bubrežne ekskrecije fosfora kompenzira se povećanim lučenjem PTH i FGF23 (smanjuju tubularnu reapsorpciju fosfora). Kada je glomerularna filtracija < 30 ml/min, kompenzatorni mehanizmi više nemaju učinka te se u većine bolesnika povisuje koncentracija fosfora u serumu. Hiperfosfatemija je prema dosadašnjim spoznajama najvažniji uzrok sekundarnog hiperparatiroidizma u bolesnika s KBB-om. Brojne opservacijske studije dokazale su povezanost hiperfosfatemije, pa i koncentracije fosfora pri gornjoj granici referentnog raspona te povećanog poboljšavanja i smrtnosti od srčano-krvožilnih bolesti u bolesnika s KBB-om.<sup>6–9</sup>

Cilj liječenja SHPT-a jest održavanje vrijednosti serumskog kalcija i fosfora u referentnim vrijednostima te PTH u preporučenom rasponu koji je prema vrijedećim smjernicama KDIGO 2 – 9 puta iznad normalnih vrijednosti za opću populaciju.<sup>2</sup> Trenutačni pristup liječenju SHPT-a uključuje tri osnovne mjere: potiskivanje proizvodnje PTH uporabom kalcitriola ili njegovih analoga, smanjenje unosa fosfora uz uporabu vezača fosfora te uporabu kalcimimetika koji alosteričkom modifikacijom receptora što osjećaju kalcij smanjuju sintezu i sekreciju PTH. Kao posljednja linija liječenja ostaje paratiroidektomija.

Budući da je SHPT neriješen medicinski problem u suvremenoj kliničkoj praksi, koji povećava poboljšavanje i smrtnost,<sup>7</sup> Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju pokrenulo je inicijativu za izradu praktičnih preporuka koje trebaju olakšati prevenciju i liječenje ovoga složenog poremećaja u populaciji bolesnika s KBB-om. Smjernice su namijenjene svim liječnicima koji sudjeluju u liječenju bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti radi unaprjeđenja zbrinjavanja bolesnika, prevencije komplikacija i liječenja posljedica sekundarnog hiperparatiroidizma. Rezultat su rada članova Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, a razvijene su u suradnji s nefrolo-

Tablica 1. a i b. *Snaga preporuke i stupanj dokaza*  
 Tables 1a and b. *Strength of the recommendations and level of evidence.*

SNAGA PREPORUKE / STRENGTH OF THE RECOMMENDATIONS

Razredi preporuka / Recommendation classes	Definicija / Definition
Razred I / Class I	Dokaz i/ili opća suglasnost da su određeno liječenje ili postupak korisni i djelotvorni / Evidence and/or general agreement that the specific treatment or procedure is useful and effective
Razred II / Class II	Proturječni dokazi i/ili različita mišljenja o korisnosti/djelotvornosti određenog liječenja ili postupka / Contradictory evidence and/or opposing opinions on the usefulness/efficacy of the treatment or procedure
Razred IIa / Class IIa	<i>Težina dokaza/mišljenja ide u prilog korisnosti/djelotvornosti / Weight of evidence/opinion leaning towards usefulness/efficacy</i>
Razred IIb / Class IIb	<i>Korisnost/djelotvornost je slabije utvrđena dokazima/mišljenjima / Usefulness/efficacy is poorly established by the evidence/opinions</i>
Razred III / Class III	Dokazi ili opća suglasnost da su određeno liječenje ili postupak nekorisni i nedjelotvorni, a u nekim slučajevima mogu biti štetni. / Evidence or general agreement that a specific treatment or procedure is not useful or effective, and in some cases may be harmful.

STUPANJ DOKAZA / DEGREE OF EVIDENCE

Stupanj dokaza A / Degree of evidence A	Podaci potječu iz mnogobrojnih randomiziranih kliničkih ispitivanja ili metaanaliza / Data originate from multiple randomised clinical trials or meta-analyses
Stupanj dokaza B / Degree of evidence B	Podaci potječu iz jednoga randomiziranog kliničkog ispitivanja i velikih nerandomiziranih studija / Data originate from one randomised clinical trial and many non-randomised studies
Stupanj dokaza C / Degree of evidence C	Usuglašeno mišljenje stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivnih studija i registara / Aligned opinion or experts and/or small studies, retrospective studies and registers

zima klinika Medicinskih fakulteta Sveučilišta u Sarajevu, Skopju i Podgorici koji su sudjelovali u svim stadijima izrade smjernica. Smjernice su pisane bez financijske potpore.

### Metode rada

Inicijalni sastanak radne skupine za izradu preporuka, praćenje, prevenciju i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti održan je 22. veljače 2015. godine u organizaciji Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskoga liječničkog zbora. Na temelju relevantne medicinske literature, smjernica europskih i svjetskih društava te vlastitog iskustva sudionika pristupilo se izradi hrvatskih preporuka za zbrinjavanje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti uz uzimanje u obzir razina dokaza prema tablici 1. Razina dokaza navedena je u zagradi iza pojedine preporuke.

Sudionicima radne skupine podijeljene su pojedine teme koje su potanko obrađene i uobličene u radni tekst. Nakon ujedinjavanja svih materijala radni je tekst prosljeđen svim članovima radne grupe koji su u više navrata obavili ispravke te formirali završnu verziju preporuka.

### Definicije

*Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma u kroničnoj bubrežnoj bolesti (CKD-MBD) sistemski je poremećaj me-*

tabolizma kosti i minerala koji se razvija u sklopu kronične bubrežne bolesti i očituje se poremećajima metabolizma kalcija, fosfora, PTH i vitamina D, poremećajima pregradnje, mineralizacije, volumena, linearnog rasta ili čvrstoće kostiju te kalcifikacijama krvnih žila ili mekih tkiva. *Bubrežna osteodistrofija* jest poremećaj morfologije kosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.

### Dijagnostičke metode

U dijagnostici CKD-MBD-a rabe se laboratorijske i radiološke metode.

### Laboratorijski parametri

Osnovni laboratorijski parametri u procjeni koštano statusa bolesnika s KBB-om uključuju serumski kalcij, anorganski fosfat, intaktni PTH (iPTH) i alkalnu fosfatazu. Osim osnovnih parametara savjetuje se povremeno odrediti i bikarbonat, a u bolesnika koji uzimaju vezače fosfata što sadržavaju magnezij valja izmjeriti i Mg u krvi. Sve se češće spominje određivanje 25-OH D u krvi, a pokazatelj razgradnje kosti čija eliminacija nije ovisna o bubregu jest kiselina fosfataza 5b rezistentna na tartarat.

Za interpretaciju vrijednosti pojedinih laboratorijskih parametara važno je poznavati metodu kojom se pojedini parametar određuje, mogućnosti tehničke pogreške (posebno valja misliti na preanalitičke pogreške, primjerice pri vađenju krvi i pohrani uzorka), preciznost metode te je važno poznavati postprandijalne, dnevne, odnosno sezonske varijacije parametra, kao i put eliminacije pojedinog supstrata, odnosno njegova metabolita. *Serumski kalcij.* U načelu se mjeri ukupni kalcij, ali barem povremeno (npr. dvaput na godinu) ili pri postojanju indikacije (npr. hipoalbuminemija) treba izmjeriti ionski kalcij ili izračunati ukupni korigirani kalcij (u odnosu prema albuminu). Preporučuje se mjeriti uvijek u isto vrijeme (npr. prije dijalize, odnosno u bolesnika koji nisu na hemodijalizi ujutro, natašte). *Anorganski fosfat.* Valja ga mjeriti uvijek u isto vrijeme (npr. prije dijalize, odnosno u bolesnika koji nisu na hemodijalizi ujutro, natašte). *Paratiroidni hormon.* Intaktna molekula sadržava 84 aminokiseline. Nestabilna je i brzo dolazi do njezina cijepanja uz nastajanje fragmenata.

Danas se vrijednost PTH najčešće određuje testovima druge generacije. Oni mjere nakupljene inaktivne forme, kao i oblike koji nemaju klasičnu aktivnost, npr. fragment PTH 7 – 84. Križna reaktivnost intaktne molekule PTH u testovima druge generacije s navedenim metabolitima u bolesnika na dijalizi doseže do 50%.<sup>10,11</sup> Nadalje, oksidirani, neaktivni oblici imunološki su reaktivni, a u bolesnika s KBB-om njihova je razina povišena.<sup>12,13</sup> Stupanj oksidacije varira između pojedinaca tako da u pojedinog bolesnika većina izmjerenog PTH može biti inaktivna. Budući da je molekula PTH nestabilna, velike su i varijacije između raznih reagensa.<sup>14,15</sup> Treba znati da u bolesnika na hemodijalizi vrijednosti vađene iz uzorka krvi uzetog putem centralne vene mogu biti do 30% više nego vrijednosti vađene iz periferne vene. Na odnos PTH i koštanih promjena utječu raza, indeks tjelesne mase, stanje uhranjenosti, upala te skeletna rezistencija na djelovanje PTH. Primjerice, u bolesnika s presađenim bubregom uz povišene vrijednosti PTH i hiperkalcemiju nije rijetkost da se u bioptičkom uzorku kosti nađe slika usporene koštane pregradnje.<sup>16</sup> Treća generacija testova za iPTH, dvije vrste protutijela<sup>125I</sup>: 1 – 4 te 39 – 84 PTH molekule (bioaktivni, biointaktni PTH): vrijednosti niže nego u testovima druge generacije. Dijagnostička vrijednost s obzirom na koštane promjene nije se pokazala bitno



boljom i testovi ove generacije nisu u široj upotrebi zbog visoke cijene. Za pretvorbu iz pg/ml u pmol/L treba vrijednost pomnožiti s 0,106.

U bolesnika s KBB-om stadija 3 – 5 koji nisu na dijalizi optimalne vrijednosti PTH su nepoznate. Bolesnicima s vrijednostima iznad gornje referentne granice preporučuje se odrediti Ca, P, 25-OH D. U bolesnika s KBB-om 5D treba održavati vrijednosti iPTH 2 – 9 puta iznad gornje referentne vrijednosti.<sup>2</sup> Što su vrijednosti iPTH bliže donjoj granici, to je vjerojatnija usporena koštana pregradnja, i obrnuto, što su vrijednosti bliže gornjoj referentnoj vrijednosti, to je veća vjerojatnost ubrzanje koštane pregradnje. U bolesnika s vrijednostima iPTH u ovom rasponu potrebno je češće ponavljati parametar (npr. svaka 2 mjeseca) i uočiti trend. Na osnovi trenda treba zaključiti je li koštana pregradnja ubrzana, odnosno ubrzava li se; u tom slučaju valja primijeniti terapiju (preparate vitamina D, ali i kalcimimetike). Osim određivanja iPTH, ali i alkalne fosfataze (gdje god je moguće koštanog izoenzima) preporučuje se učiniti UZ doštitnih žlijezda, a ne zaboraviti ni na rendgenogram šaka (bitno je učiniti dobru snimku kako bi se uočile i malene promjene). Detalji pristupa liječenju objašnjeni su u daljnjem tekstu.

#### Parametri koštane izgradnje

**Alkalna fosfataza (ALP).** Uz PTH preporučuje se odrediti i alkalnu fosfatazu. Proizvode ju kost, jetra, slezena, crijevo i placenta. Kod odraslih osoba s normalnom funkcijom jetre oko 50% aktivnosti potječe iz jetre, dok je oko 50% podrijetlom iz kosti. Kod djece i adolescenata koštani je ALP zastupljen i do 90% zbog rasta skeleta. Ako se isključi bolest jetre, ukupni ALP je dobar pokazatelj aktivnosti osteoblasta i formiranja kosti. Koštana alkalna fosfataza direktna je mjera aktivnosti osteoblasta. Izlučivanje ne ovisi o bubrežnoj funkciji i ne nakuplja se u bolesnika s KBB-om. Biološka varijacija koštanog izoenzima alkalne fosfataze otprilike je manja za oko 50% od one PTH.<sup>17</sup> Alkalna fosfataza nije samo pokazatelj koštane izgradnje, već može biti i medijator vaskularnih kalcifikacija. *Osteokalcin.* Osteokalcin je uz kolagen najvažniji protein koji ulazi u sastav kostiju. Za njegovu je sintezu nuždan vitamin K koji ga obogaćuje grupama s pomoću kojih osteokalcin veže kalcij i koje su prije nego potrebne za interakciju s drugim proteinima i receptorima. Sintezu osteokalcina stimulira vitamin D. Sintetiziraju ga osteoblasti i specifičan je marker njihove aktivnosti. Osteokalcin ugrađen u matriks kostiju oslobađa se u cirkulaciju tijekom njihove resorpcije i zbog toga je marker prometa u kostima, a nije samo pokazatelj stvaranja kosti. Nivo osteokalcina podliježe varijacijama u toku dana; više koncentracije nalaze se rano ujutro. Izlučuje se urinom. *Fragmenti prokolagena tipa 1 (C-terminalni, N-terminalni).* Prokolagen tipa 1 sadržava C i N-krajeve koji se uklanjaju tijekom pretvorbe prokolagena u kolagen koji se ugrađuje u matriks kosti. Odražavaju količinu novonastalog kolagena tipa 1 i formiranja kosti. Oba peptida iz cirkulacije uklanja jetra. Mogu biti povišeni i kao posljedica neskeletnih bolesti, primjerice kože i mišića.

#### Parametri koštane resorpcije

**Kisela fosfataza rezistentna na tartarat** (engl. *tartrate-resistant acid phosphatase* – TRAP). Kisela fosfataza lizosomski je enzim koji postoji u pet izoforma koje se nalaze u kostima, prostati, trombocitima, eritrocitima i slezeni. Aktivnost kisele fosfataze može biti blokirana tartaratom, osim izoenzima koji potječe iz kostiju i koji je označen kao TRAP<sub>5</sub>. Novija su istraživanja pokazala da postoje dvije

supforme ovog izoenzima: <sup>5a</sup>i <sup>5b</sup>. TRAP<sub>5b</sub> karakterističan je za osteoklaste. Pretpostavlja se da TRAP<sub>5a</sub> potječe iz makrofaga. Do sada su testovi za određivanje TRAP-a mjerili obje izoforme. Razvijaju se novi testovi kojima bi se specifično određivao TRAP<sub>5b</sub> koji bi mogao biti koristan parametar za procjenu aktivnosti osteoklasta. Za sada se u Republici Hrvatskoj ne može rutinski određivati. *Hidroksiprolin u urinu.* Hidroksiprolin je komponenta kolagena kostiju. Tijekom degradacije kosti oslobađa se u krv i izlučuje urinom. Smatra se nespecifičnim markerom, jer potječe i od degradacije novoformiranog kolagena, kolagena iz drugih organa, kao i iz hrane. *Ukriženi kolagen* – Pyridinium cross-links (*piridinolin PYD* i *deokspiridinolin DPD*). Modifikacijom aminokiselina lizina i hidrokisilizina nastaju PYD i DPD koji grade ukrižene veze i stabiliziraju kolagen. Ove se dvije komponente oslobađaju tijekom degradacije zrelog kolagena. Na njih ne utječe novoformirani kolagen i neovisne su o prehrani. Dok je PYD nađen u hrskavicama, kostima i svezama (ligamentima), DPD je nađen samo u kostima i dentinu. U urinu su prisutni kao slobodni i vezani za proteine. Slobodne forme mogu se odrediti imunotestovima. *Telopeptidi kolagena tipa 1.* Tijekom resorpcije kosti osteoklasti razgrađuju kolagen na fragmente u koje spadaju i C-terminalni telopeptid (CTx) i N-terminalni telopeptid. Oni sadržavaju ukrižene veze. *Beta-CrossLaps.* Kako kost stari, alfa-oblik aspartata koji je prisutan u CTx konvertira se u beta-oblik (beta-CTx). Beta-CTx oslobađa se u krvotok tijekom resorpcije kosti i služi kao specifičan parametar degradacije zrelog kolagena tipa 1. Povišene koncentracije vidaju se kod povećane resorpcije kostiju. *N-telopeptid (NTx-telopeptid).* Slijed i orijentacija aminokiselina čine ovaj marker specifičnim pokazateljem resorpcije kostiju. Osteoklasti mobiliziraju NTx-molekule iz kosti u krvotok odakle se izlučuju urinom. Povišeni nivoi NTx znak su povećane resorpcije kostiju. Navedene parametre potrebno je ponavljano određivati i uočiti trend eventualnih promjena. Praćenje trenda promjena bitno je u procjeni poremećaja koštanog metabolizma. Niske vrijednosti iPTH i alkalne (koštane) fosfataze potrebno je rjeđe ponovo mjeriti nego one više i uz niske vrijednosti ovih parametara može se s velikom vjerojatnošću pretpostaviti usporena koštana pregradnja (ponajprije adinamična kost). Osim ovih osnovnih parametara svakako valja preporučiti povremenu kontrolu bikarbonata s obzirom na negativan utjecaj acidoze na koštani metabolizam te magnezija s obzirom na vezače fosfata koji sadržavaju magnezij.

#### Vitamin D

Metode određivanja 25-OH D precizne su i dobra su mjera razine osnovnog supstrata, vitamina D.

#### Ultrazvuk

Ultrazvuk paratiroidnih žlijezda s obojenim doplerom slikovna je dijagnostička metoda kojom se prikazuju povećane i patološki promijenjene paratiroidne žlijezde, neovisno o njihovoj funkciji. Zbog izostanka štetnih posljedica za bolesnika i jednostavnosti izvođenja preporučuje se kao prva morfološka metoda pri sumnji na hiperparatiroidizam, a može se izvoditi i kod najtežih bolesnika (nema kontraindikacija) i ponavljati prema potrebi.<sup>18-21</sup> Nedostatak je subjektivnost metode, odnosno pregled mora izvoditi iskusni liječnik. Normalne zdrave paratiroidne žlijezde ehografski se ne prikazuju, zbog malenih dimenzija, uskog kontakta sa štitnjačom i sličnog ehografskog prikaza kao što ga ima štitnjača.<sup>20</sup> Zbog toga se i relativno malene žlijezde kod početne hiperplazije ne prikazuju ili se vide samo jedna do

dvije. Napredovanjem sekundarnog hiperparatiroidizma i povećanjem žlijezda one postaju uočljive na ehografskoj slici i vide se kao hipoehogene tvorbe iza reznjeva štitnjače i kaudalno od njih, djelomično okružene hiperehoganim rubom, s naznačenom vaskularizacijom. Ne prikazuju se odmah sve 4 žlijezde, već se praćenjem bolesnika tijekom napredovanja bolesti može uočiti porast paratiroidnih žlijezda i pojava nodularne hiperplazije,<sup>21</sup> odnosno degenerativnih promjena u obliku fibroze, kalcifikata i cističnih promjena.<sup>22</sup> Žlijezde znaju biti i nepravilne, a u kasnoj fazi bolesti i kod tercijarnog hiperparatiroidizma mogu biti i ehogeno prikazane, kada se teško razlučuju od okoline.<sup>23</sup> Osim razlikovanja difuzne i nodularne hiperplazije ultrazvukom se može izračunati veličina žlijezde prema formuli za ovoid (volumen = dužina × debljina × širina × 0,523, težina = 1,1 × V), što je važno radi odluke o terapiji (više od 90% žlijezda većih od 0,5 ml ima nodularnu hiperplaziju<sup>24</sup> i refraktorne su na terapiju vitaminom D.<sup>25,26</sup> Vrijednost parathormona korelira s veličinom i brojem paratiroidnih žlijezda (odnosno s ukupnom masom tkiva).<sup>27</sup> Ultrazvuk paratiroidnih žlijezda preporučuje se učiniti u bolesnika s povišenim PTH na početku bolesti (početno stanje), zatim pri porastu PTH usprkos konzervativnom liječenju, jedanput na godinu, te preoperativno. Na osnovi veličine paratiroidnih žlijezda (izračunane prema formuli), broja, prokrvljenosti i ehostrukture (difuzna hiperplazija, nodularna hiperplazija), uz znatan porast PTH, odlučuje se o kirurškom zahvatu.

Ciljanu citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka s određivanjem PTH u punktatu<sup>28</sup> treba izvoditi kod svih nejasnih prikaza radi diferencijalne dijagnoze prema bolestima štitnjače te preoperativno pri promjenama koje nisu tipične za paratiroidnu žlijezdu (sumnja na intratiroidnu paratiroidnu žlijezdu, sumnja na paratiroidnu žlijezdu drugdje na vratu, koja nije u kontaktu sa štitnjačom, a dostupna je punkciji, te punkcija čvorova u štitnjači suspektih na tumor štitnjače radi istodobne kirurške intervencije). Citološka se punkcija preporučuje i kod recidiva bolesti (neadekvatan kirurški zahvat, rani recidiv hiperparatiroidizma ili kasni recidiv te hiperparatiromatoza).

Pri kontraindikaciji za kirurški zahvat, povećanoj jednoj ili dvjema paratiroidnim žlijezdama ili kod recidiva nakon operacije mogu se pokušati sklerozirati paratiroidne žlijezde alkoholom.<sup>29-32</sup>

*UZ paratiroidnih žlijezda treba izvoditi:* 1. kod uznepredovalih oblika sekundarnog i tercijarnog hiperparatiroidizma koji su refraktorni na konzervativnu terapiju, radi identifikacije povećanih paratiroidnih žlijezda, odnosno određivanja oblika hiperplazije (difuzne ili nodularne); 2. preoperativno radi precizne anatomske lokalizacije, što pomaže kirurgu pri kirurškom zahvatu; 3. kod recidiva HPT-a nakon operacije (rani recidiv – perzistentni – kirurg nije uspješno odstranio dovoljno tkiva PTŽ-a; kasni recidiv, hiperparatiromatoza), radi odluke o daljnjem liječenju (reoperacija, sklerozacija); 4. u bolesnika prije dijalize s visokim vrijednostima Ca i PTH; 5. radi kontrole kod trajno povišenog PTH refraktornog na medikamentnu terapiju, radi evidencije progresije bolesti (povećanje broja i veličine paratiroidnih žlijezda, razvoj nodularne hiperplazije), 1 – 2 puta na godinu.

### Scintigrafija

Scintigrafija paratiroidnih žlijezda slikovna je metoda kojom se s pomoću radiofarmaka prikazuju hiperfunkcionalne i povećane paratiroidne žlijezde. Primjenjuje se kod bolesnika s klinički i laboratorijski potvrđenim hiperparatiroidizmom za lokalizaciju hiperfunkcionalnog tkiva paratiroidnih žlijezda, uglavnom preoperativno. Danas se najčešće primjenjuju radiofarmaci sestamibi i tetrofosmin,

obilježeni tehnejem (Tc-99m pertehnetat), koji se inače rabe za scintigrafiju miokarda, ali se nakupljaju i u promijenjenim paratiroidnim žlijezdama, i to u metabolički aktivnijim i umnoženim glavnim stanicama i oksifilnim stanicama bogatim mitohondrijima. Ima nekoliko načina snimanja: suptrakcijska scintigrafija (*dual trace scintigraphy*) i sekvencijska (*dual phase scintigraphy*) te planarno i tomografsko slikanje (*Single Photon Emission Computerized Tomography – SPECT*),<sup>32-34</sup> odnosno kombinacija scintigrafije i kompjutorizirane tomografije (SPECT-CT) radi još preciznije anatomske lokalizacije.<sup>35</sup> Efektivna doza zračenja iznosi oko 6,9 mSv, a CT pridonosi oko 1,2 mSv. Scintigrafija se preporučuje ponajprije za dijagnozu primarnog hiperparatiroidizma (adenoma paratiroidnih žlijezda), ektopično smještenih žlijezda i recidiva bolesti. U sekundarnom hiperparatiroidizmu zbog prisutnih degenerativnih promjena u žlijezdama (nodularna hiperplazija, nekroza, fibroza, cistične promjene), često i relativno malenih dimenzija žlijezda te malog broja mitohondrija u stanicama koje nakupljaju izotop, nalaz može biti lažno negativan (ili se prikaže manje žlijezda nego što je vidljivo na ultrazvuku).<sup>36</sup> Zbog toga se scintigrafija preporučuje kod visokog parathormona i ehografski negativnog nalaza ili nedostatnog nalaza i sumnje na ektopičnu paratiroidnu žlijezdu, odnosno kod recidiva hiperparatiroidizma i nesklada laboratorijskih nalaza, UZ i operativnog nalaza. Priprema nije potrebna, a preporučuje se izostaviti terapiju D-vitaminom i kalcimimeticima 1 – 2 tjedna prije pretrage.

U slučaju neuspješnoga kirurškog zahvata te nejasnih ili neodređenih ehografskih i scintigrafskih nalaza ili duboko smještenih žlijezda preporučuje se na reoperaciji rabiti intraoperacijsku sondu, kojom se detektira aktivnost Tc-99m sestamibija, koji se injicira neposredno prije operacije. Tijekom operacije sondom se lokalizira pojačana aktivnost u paratiroidnoj žlijezdi i mjeri se aktivnost nakon ekscizije i u ekscidiranome materijalu. Time se odmah potvrđuje uspješnost kirurškog zahvata.

Scintigrafiju paratiroidnih žlijezda treba učiniti: 1. preoperativno kod bolesnika s izraženim sekundarnim hiperparatiroidizmom, kada ultrazvukom nisu nađene sve povećane paratiroidne žlijezde te pri sumnji na ektopičnu paratiroidnu žlijezdu; 2. kod recidiva nakon operacije; 3. intraoperativno s pomoću detekcijske sonde; 4. raditi SPECT-CT radi bolje anatomske lokalizacije.

### Biopsija kosti

Histološki pregled bioptičkog uzorka kosti (nakon pret hodnog uzimanja tetraciklina u dva navrata u određenom vremenskom intervalu) zlatni je standard u dijagnozi koštane bolesti kod bolesnika s KBB-om. Za preciznu procjenu koštane bolesti u ovih bolesnika često je potrebna i histomorfometrija (uključujući statičke i kinetičke varijable). U bolesnika s KBB-om obradom bioptičkog uzorka kosti potrebno je procijeniti stupanj koštane pregradnje, mineralizaciju i volumen.<sup>4</sup> Postoje četiri osnovna oblika koštanih promjena u bolesnika s KBB-om definirana na osnovi stupnja koštane pregradnje i mineralizacije:

1. osteitis fibroza: stupanj koštane pregradnje je ubrzan, a mineralizacija normalna;
2. osteomalacija: stupanj koštane pregradnje je smanjen, poremećena je mineralizacija;
3. adinamična koštana bolest: stupanj koštane pregradnje je smanjen, uz smanjen broj koštanih stanica i aktivnih mjesta remodeliranja;
4. miješana bolest kosti: stupanj koštane pregradnje je ubrzan, poremećena je mineralizacija.

U današnje je doba adinamična bolest kosti najčešća koštana promjena u bolesnika s KBB-om stadija 5 koji se još ne liječe dijalizom, osobito u dijabetičara.<sup>37</sup> Indikacije za biopsiju kosti u bolesnika s KBB-om uključuju kliničke i laboratorijske pokazatelje, ali i nejasne radiološke nalaze.

Kliničke indikacije:

- nejasne spontane frakture,
- suspektna osteomalacija,
- prije paratiroidektomije ako postoji sumnja na nakupljanje aluminijske, a prije primjene bisfosfonata,
- prije davanja antiRANKL-protutijela (denosumab),
- prije davanja antisklerostinskih protutijela (romosozumab).

Laboratorijske indikacije:

- nejasan nesklad vrijednosti alkalne fosfataze (ukupna, koštana) i iPTH,
- nejasna hiperkalcemija uz nizak PTH,
- nejasna hipofosfatemija,
- abnormalno visoke vrijednosti cirkulirajućeg aluminijske, bazalno ili nakon primjene desferioksamina mesilata, pozitivan desferioksaminski test,
- prije davanja desferioksamina u slučaju nakupljanja aluminijske (a zbog znatnih nuspojava desferioksamina),
- pri sumnji na nakupljanje teških ili rijetkih metala (fluorid, kadmij, stroncij, željezo, lantan).

Radiološke indikacije:

- izrazito niska ili visoka gustoća kosti (BMD),
- nejasni radiološki nalazi, CT, MRI,
- brza progresija vaskularnih kalcifikacija.

Kontraindikacije za biopsiju kosti uključuju koagulacijske poremećaje i upalu kože ili potkožnog tkiva.

### Terapijske mjere

Tri su načina kojima se može spriječiti ili smanjiti hiperfosfatemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. To su dijeta, vezači fosfata i adekvatna dijaliza. Iako postoje dokazi, eksperimentalni i opservacijski o povezanosti hiperfosfatemije s povećanim poboljšanjem i smrtnosti, nema dokaza da ispravljanje hiperfosfatemije u ovih bolesnika smanjuje poboljšanje i smrtnost. Nedostaju randomizirane prospektivne kliničke studije o povoljnom učinku sprječavanja i ispravljanja hiperfosfatemije na srčanožilne događaje te na teže oblike koštane bolesti. Ipak, na osnovi opservacijskih studija i poznavanja patofizioloških zbivanja u smjernicama mnogih nefroloških društava postavljene su ciljne vrijednosti koncentracije fosfora u bolesnika s KBB-om: u stadiju 3 – 5 KBB-a u referentnom su rasponu, a u bolesnika na dijalizi treba sniziti koncentraciju fosfora do gornje granice referentnog raspona.

Prevenција i liječenje sekundarnog hiperparatiroidizma obuhvaćaju niz mjera koje uključuju nutritivnu intervenciju, uporabu lijekova, sklerozaciju paratiroidnih žlijezda i kirurški zahvat.

#### Nutritivne mjere

Napredovanjem KBB-a dolazi do nakupljanja fosfora u organizmu zbog smanjenog izlučivanja bubrežima. Ako se zna da fosfor unosimo hranom, nameće se zaključak da smanjenim unosom fosfora možemo utjecati na razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma. Ovisno o stadiju bolesti potrebno je što prije uvesti dijetu sa smanjenim unosom fosfora. Tijekom prosječne dijalize može se odstraniti 600 – 700 mg fosfora. U svakodnevnom je životu teško unijeti

Tablica 2. *Biološka raspoloživost fosfora ovisno o izvoru hrane*  
Table 2. *Phosphorus bioavailability depending on the source of food*

Izvor hrane / Food source	Oblik fosfata / Form	Biološka raspoloživost / Bioavailability
Biljke / Plants	Fitat / Phytate	Niska / Low
Meso / Meat	Unutarstanični organski sastojci / Intracellular organic compounds	Visoka / High
Aditivi / Additives	Anorganske soli fosfora / Inorganic phosphate salts	Visoka / High

manje od 700 mg fosfora na dan jer je gotovo sva hrana bogata bjelančevinama i fosforom. Potrebno je ograničiti unos mliječnih proizvoda, jaja, mesa, ribe, mahunarki, gljiva, žitarica, suhog i koštuničavog voća, čokolade, sladoleda, kolača te osobito konzervirane hrane i gaziranih pića koji sadržavaju velike količine fosfora. Budući da je nužno izbjeći razvoj proteinsko-energetske pothranjenosti, a većina navedenih namirnica ujedno su i najbogatiji izvor bjelančevina, bolesnik smije jesti namirnice s većim sadržajem fosfora u manjim količinama, ali pri tome ne smije zaboraviti uzeti vezače fosfata. Ako se unosi hrana bogata fosforom, tada se mora i povećati količina vezača fosfata. Osim uz velike obroke poželjno je uzeti vezač fosfora i uz obilnije međuobroke. Time se osigurava optimalan unos bjelančevina, a bez opterećivanja organizma fosforom. Bolesnika treba naučiti čitati deklaracije na proizvodima jer većina konzervansa sadržava fosfate. Potrebno je naučiti da se fosfor iz biljnih izvora slabije apsorbira od fosfora u namirnicama životinjskog podrijetla. Ukratko, edukacija bolesnika, ali i medicinskog osoblja ključna je odrednica uspješnosti regulacije fosfora bolesnika s KBB-om (tablica 2.).<sup>38-40</sup>

Iako se radi o izuzetno važnom problemu koji zadire u svakodnevicu bolesnika, nema sustavnih istraživanja o prehrani i regulaciji fosfora. Ruso i suradnici randomizirali su 90 bolesnika u stadiju 3 – 5 KBB-a u skupinu sa smanjenim unosom fosfora hranom, skupinu sa smanjenim unosom fosfora i fiksnom dozom (2 g) kalcij-karbonata te skupinu sa smanjenim unosom fosfora i sevelamer-hidrokloridom pa ih nadzirali 2 godine radi praćenja kalcifikacija koronarnih arterija. Progresija kalcifikacija nije zabilježena samo u skupini tretiranoj sevelamerom uz smanjen unos fosfora.<sup>41</sup> Dijeta sa smanjenim unosom proteina i fosfata rezultirala je smanjenjem fosfaturije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika, a bez pogoršanja nutritivnog statusa.<sup>42</sup> Lafage-Proust i sur. zaključili su nakon 5 godina primjene dijetu s vrlo niskim udjelom bjelančevina i fosfora da 10 od 16 bolesnika ima normalnu ili visoku koštanu pregradnju, dok je ona analizom bioptata kosti bila niska u 6 bolesnika. Nisu zabilježili znakova pothranjenosti.<sup>43</sup> Treba naglasiti da se radi o starijim istraživanjima i da se suvremeni pogled na nutritivni status bolesnika uvelike razlikuje od onoga prije dva desetljeća. U studiji s kontroliranim unosom kalcija i fosfora u bolesnika s KBB-om stadija 3 – 5 s neutralnom ravnotežom kalcija na početku istraživanja razvila se hiperkalcemija uz primjenu 1,5 g CaCO<sub>3</sub> na dan, a bez utjecaja na ravnotežu fosfora te uz tek blago povećanje fosfaturije.<sup>44</sup> Autori zaključuju da je potreban oprez pri uporabi CaCO<sub>3</sub> u predijaliznom stadiju KBB-a zbog mogućeg odlaganja kalcija u meka tkiva. Nužno su daljnja istraživanja povezanosti prehrane s regulacijom fosfora i razvojem sekundarnog hiperparatiroidizma u različitim stadijima KBB-a.

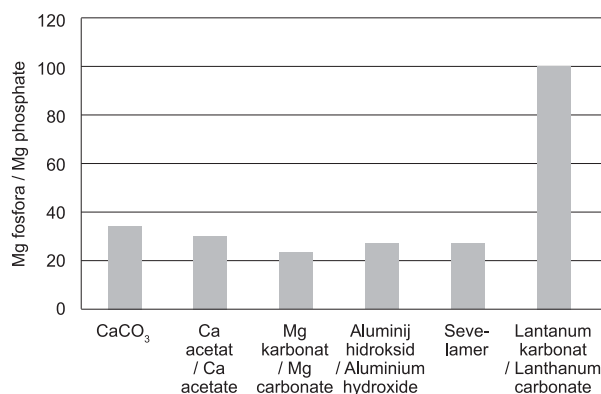


## Lijekovi u prevenciji i liječenju sekundarnog hiperparatiroidizma

### Vezači fosfora

Vezači fosfora su lijekovi koji sprječavaju apsorpciju fosfora u gastrointestinalnom traktu. Godinama je aluminijev hidroksid bio najčešće rabljeni vezač fosfata. Zbog moguće toksičnosti danas se upotrebljava vrlo rijetko. Ipak može se upotrijebiti ako se uz dijetu i ostale vezače fosfata ne može ispraviti hiperfosfatemija. Ne bi se smio rabiti duže od 4 tjedna.<sup>45</sup>

Kao što je navedeno, bolesnike u 2. i 3. stadiju KBB-a trebalo bi upozoriti na hranu bogatu fosforom, posebno na onu koja sadržava konzervanse bogate fosfatima. U ovim stadijima bubrežne bolesti ne mora biti znatnije hiperfosfatemije, ali na račun povišene koncentracije PTH i FGF23.<sup>46</sup> U bolesnika s povišenom koncentracijom fosfora nužno je uz dijetu započeti terapiju vezačima fosfata. Kalcijevi su vezači fosfata prema većini smjernica prvi lijek izbora. Kako je preporučena količina unosa kalcija u ovih bolesnika 2000 mg na dan, a u 1 g kalcij karbonata ima 400 mg kalcija, doza lijeka ne bi trebala biti viša od 3 g.<sup>47,48</sup> Druga je mogućnost primjena vezača fosfata koji je kombinacija kalcij acetata i magnezij supkarbonata. Rizik od hiperkalcemije znatno je manji, a prednost može biti povoljan učinak magnezija u prevenciji patoloških kalcifikacija krvnih žila.<sup>49</sup> U bolesnika s dokazanim kalcifikacijama, adinamičnom lezijom kosti i nižim koncentracijama PTH poželjno je ne rabiti kalcijev vezač fosfata. Njihovu upotrebu trebalo bi prekinuti u slučaju povremene ili trajne hiperkalcemije. Ako se djetom i kalcijevim vezačima fosfata ne uspije ispraviti hiperkalcemija, u terapiju treba uvesti nekalcijev vezač fosfata (sevelamer karbonat). Nekalcijevi vezači fosfata indicirani su i u bolesnika s hiperfosfatemijom i hiperkalcemijom. Liječenje se može nastaviti i kombinacijom dviju vrsta vezača fosfata, kalcijevih i nekalcijevih.<sup>49</sup> U bolesnika na dijalizi nekalcijev vezač fosfora može biti prvi lijek izbora. I u ovih bolesnika može se primijeniti istodobno i kalcijev i nekalcijev vezač fosfata.<sup>50</sup> Lantan karbonat i novi vezači fosfata koji sadržavaju željezo nisu registrirani u našoj zemlji.



Slika 1. Kapacitet vezanja fosfora različitih vezača koji se rabe u kliničkoj praksi. Vrijednosti za 750 mg CaCO<sub>3</sub>, 663 mg Ca acetata, 300 mg Mg karbonata, 5 ml aluminijeva hidroksida, 800 mg sevelamera, 1 g lantanum karbonata. Prilagođeno prema Daugirdas JT Sem Dial 2011; 24:41–9 i Martin P Am J Kidney Dis 2011; 57:700–6.

Figure 1. Phosphate binding capacity of different binders used in clinical practice. Values for 750 mg CaCO<sub>3</sub>, 663 mg Ca acetate, 300 mg Mg carbonate, 5 ml aluminium hydroxide, 800 mg sevelamer, 1 g lanthanum carbonate. Adapted according to Daugirdas JT Sem Dial 2011; 24:41–9 and Martin P Am J Kidney Dis 2011; 57:700–6.

Vezači fosfata uzimaju se uz svaki obrok. Doza ovisi o veličini obroka. Prema nekim smjericama, kalcijev vezač fosfata trebalo bi uzeti odmah nakon obroka, a nekalcijev neposredno prije obroka.<sup>51</sup> Suradljivost bolesnika velik je problem, zbog čega je nužna stalna edukacija bolesnika o važnosti prevencije hiperfosfatemije i redovitog uzimanja vezača fosfata.

### Vitamin D

Koncentracija kalcidiola – 25-OH D – mjera je statusa „vitamina D”. Korelira s koncentracijom 1,25-(OH)<sub>2</sub> D. Koncentracija korelira s apsorpcijom kalcija u crijevu. Kalcitriol – 1,25-(OH)<sub>2</sub> D – aktivan je oblik vitamina D. Pojačava apsorpciju kalcija i fosfora u gastrointestinalnom traktu, inducira sazrijevanje osteoklasta, pospješuje odlaganje kalcija u kost te suprimira PTH. Parikalcitol – 19-nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>2</sub>, analog je aktivnog oblika vitamina D<sub>2</sub>. Selektivni je aktivator receptora vitamina D.

Vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol) nalazi se u određenim vrstama hrane i u vitaminskim preparatima. Vitamin D<sub>3</sub> (kolekalciferol) nalazi se u hrani, vitaminskim preparatima, a najveći izvor vitamina D<sub>3</sub> je koža izložena ultravioletnom zračenju, i to B-zrakama. 7-dehidrokolesterol fotolizom se pretvara u previtamin D<sub>3</sub>, a potom termalnom izomerizacijom u VD<sub>3</sub>. Ovaj prohormon u jetri biva konvertiran u 25-hidroksikolekalciferol (25-OH D), kalcidiol (25-hidroksilaza). Razina 25-OH D u plazmi proporcionalna je unosu vitamina D i dobar je pokazatelj statusa vitamina D. Većina cirkulirajućeg 25-OH D veže se za vitamin D vežući protein koji biva filtriran u glomerulima, a proksimalne stanice kanalića bubrega preuzimaju ga endocitozom posredovanom megalinom. U proksimalnim stanicama kanalića bubrega 25-OH D biva aktiviran u 1,25-(OH)<sub>2</sub> D (dihidroksikolekalciferol, kalcitriol), s pomoću 1- $\alpha$ -hidroksilaze). Potonji je enzim znatno aktivno reguliran s pomoću osi Ca<sup>2+</sup>-P-PTH. Vitamin D je polagano (5 – 7 dana) aktiviran u 25-OH D, koji ima poluvrijeme života oko 15 dana, dok je poluvrijeme života 1,25-(OH)<sub>2</sub> D 4 – 7 sati. Oko 5% serumskog prohormona 25-OH D biva upotrijebljeno u bubregu za endokrini sistem vitamina D, a oko 85% serumskog prohormona 25-OH D biva upotrijebljeno u lokalnim tkivima za autokrinu/parakrinu aktivaciju u kalcitriol. Periferna 1- $\alpha$ -hidroksilacija 25-OH D u 1,25-(OH)<sub>2</sub> D ovisna je o količini supstrata, aktivnosti lokalne 1- $\alpha$ -hidroksilaze i 24-hidroksilaze. Periferna 1- $\alpha$ -hidroksilaza nije regulirana parathormonom niti s pomoću FGF23, ali je aktivirana medijatorima upale.

Izraženost VDR-a gotovo je ubikvitarna (posvudašnja), a os 1,25-(OH)<sub>2</sub> D-VDR ima niz neklasičnih bioloških djelovanja:

1. Nefroprotektivno djelovanje upala ↓  
antiproteinuričko djelovanje  
↑ ekspresija nefrina  
supresija renina, reninskih receptora, angiotenzina II, angiotenzin I-receptora, VEGF-a (engl. *vascular endothelial growth factor*), TGF $\beta$  (engl. *transforming growth factor beta*)  
↓ aktivacija NF- $\kappa$ B (nuklearni faktor  $\kappa$ B)  
anti EGFR (engl. *epidermal growth factor receptor*)
2. Metabolizam glukoze  
↑ sekrecija inzulina  
↑ osjetljivost na inzulin  
↑ transport glukoze u stanicu  
↑ ekspresija inzulinskih receptora
3. Endotel i kardiovaskularni sustav, protekcija  
supresija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava  
regulacija atrijskoga natriuretskog peptida

kontrola upale

inhibicija proliferacije stanica glatkih mišića

4. Imunomodulacija limfocita, makrofaga, dendritičkih stanica
5. ↑ uništavanje *M. tuberculosis*
6. Antiproliferativno djelovanje na stanice kože, povoljno djelovanje na diferencijaciju stanica
7. Regulacija apoptoze i antitumorska aktivnost
8. Kontrola mišićnih i neuralnih funkcija.

Kalcitriol ima kardioprotektivno, antiinflamatorno i antiaterogeno djelovanje. Inhibira hipertrofiju i proliferaciju miocita te utječe na regulaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s očuvanjem bubrežne funkcije.

Unatoč navedenim, teoretski vrlo zanimljivim povoljnim učincima vitamina D kontrolirane, randomizirane studije PRIMO i OPERA nisu pokazale pozitivan učinak snižavanja PTH parikalcitolum na srčanu strukturu. Studija PRIMO procjenjivala je učinak parikalcitola na indeks mase lijeve klijetke (LVMI) i diastoličku funkciju tijekom 48 tjedana praćenja u ispitanika sa stadijem 3 i 4 KBB-a i umjerenom hipertrofijom lijeve klijetke. Iako je liječenje parikalcitolum na ukupno 277 ispitanika uključenih u studiju brzo snizilo PTH i zadržalo ga u ciljnom rasponu, nije uočena razlika LVMI između terapijske i placebo-skupine, ali su epizode hiperkalcemije bile puno češće u skupini tretiranoj parikalcitolum (20,9%) u odnosu prema kontrolnoj skupini (0,9%).<sup>52</sup> Studija OPERA bila je slično dizajnirana, ali su bolesnici bili s uznapredovalijim stadijem KBB-a i izraženijom hipertrofijom lijeve klijetke. Rezultat je bio kao i u studiji PRIMO – parikalcitolum nije utjecao na hipertrofiju lijeve klijetke, ali je ta skupina imala znatno češće hiperkalcemije.<sup>53</sup>

Previsoke doze vitamina D uzrokuju hiperkalcemiju, povećavaju rizik od vaskularnih kalcifikacija, pojačavaju krutost arterija i hipertrofiju lijeve klijetke. Supstitucija vitamina D povisuje razinu 25-OH D i 1,25-(OH)<sub>2</sub> D, snizuje razinu iPTH, ne povisuje rizik od hiperfosfatemije. Upitno je utječe li ova supstitucija povoljno na srčanožilni sustav i koštani metabolizam.<sup>54</sup>

Za sada nije poznata poželjna razina 25-OH D u bolesnika s KBB-om. Jedna od preporuka u bolesnika s KBB-om jest uzimanje 600 – 1800 IJ kolekalciferola na dan. Kolekalciferol ima poluvrijeme života 15 – 45 dana. U tijeku je više studija o vitaminu D i barem djelomičan odgovor na ovaj problem očekuje se u sljedećim godinama.

#### Kalcimimetici

Kalcimimetici su lijekovi koji alosterički aktiviraju CaSR i potenciraju učinak kalcija koji je ortosterički agonist CaSR. Za sada je na tržištu dostupan samo sinakalcet. Za razliku od analoga vitamina D sinakalcet ne povećava apsorpciju kalcija i fosfora u crijevu. Sinakalcet samostalno, a još bolje u kombinaciji s niskom dozom analoga kalcitriola, snizuje PTH.<sup>55</sup> Studija EVOLVE (engl. *Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events*) zamišljena je radi ispitivanja utjecaja sinakalceta na složeni ciljni događaj, odnosno vrijeme do smrti, srčanog udara, hospitalizacije zbog nestabilne angine, zatajenja srca ili perifernoga vaskularnog zbivanja. U primarnoj analizi nije zabilježena statistički značajna razlika između sinakalceta i placeba s obzirom na primarni cilj studije.<sup>56</sup> Kako je studija bila obilježena velikim brojem ispitanika koji su ispali iz praćenja, malim brojem događaja i statistički značajnom razlikom u dobi ispitanika između dviju skupina, naknadnim analizama koje su prilagođene s obzirom na navedene razlike, nađeno je nominalno statistički značajno smanjenje rizika od raz-

voja srčano-krvožilnih događaja i potrebe za paratiroidektomijom.<sup>57</sup> Daljnje subanalize pokazuju značajno smanjivanje rizika od smrti u osoba starije životne dobi, ali ne i u mladih bolesnika, što bi moglo biti posljedica postojećega srčano-krvožilnog rizika u starijih,<sup>57</sup> kao i smanjivanja rizika od fraktura za 16 do 29%.<sup>58</sup> Metaanaliza osamnaest studija (7446 ispitanika) pokazuje da rutinska primjena sinakalceta u bolesnika na dijalizi ne utječe znatnije na smrtnost, ima nejasan učinak na srčanožilne bolesti, ali prevenira paratiroidektomiju i hiperkalcemiju, uz povećanu učestalost hipokalcemija, mučnine i povraćanja. Sinakalcet snižava serumski PTH i kalcij, ali bez znatnog utjecaja na fosfor.<sup>59</sup> Radna skupina Europskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, ERA-EDTA nedavno je objavila stajalište radne skupine za CKD-MBD prema kojemu nije opravdana uporaba sinakalceta radi poboljšanja preživljenja u bolesnika sa stadijem VD KBB-a i biokemijskim obilježjima sekundarnog hiperparatiroidizma.<sup>60</sup> Preporučuju randomiziranu studiju s tri skupine ispitanika: sinakalcet nasuprot paratiroidektomiji nasuprot placebo uz maksimalnu standardnu terapiju.

#### Ostali lijekovi

##### Teriparatid

Teriparatid je rekombinantni oblik PTH s anaboličkim djelovanjem koji intermitentnom primjenom potiče funkciju osteoblasta, što rezultira izgradnjom kosti. Rabi se u liječenju osteoporozе u postmenopauzi kod visokog rizika od fraktura, u bolesnica s anamnezom prijeloma te u onih koje su neuspješno liječene ostalim lijekovima protiv osteoporozе. Primjenjuje se i u hipogonadalnoj osteoporozі muškaraca, kao i kod gubitka kosti zbog terapije kortikosteroidima te u adinamičnoj koštanoj bolesti. Njegove najčešće nuspojave uključuju mučninu, glavobolju, slabost i boli u ekstremitetima. Bolja učinkovitost postignuta je u kombinaciji s denosumabom.<sup>61</sup>

##### Denosumab

Denosumab je humano monoklonsko protutijelo (IgG2) s visokim afinitetom i specifičnošću za humani RANK ligand koji regulira aktivnost osteoklasta. Antiresorptivnim djelovanjem povećava mineralnu gustoću kosti i smanjuje rizik od prijeloma. Primjenjuje se u dozi od 60 mg sc. svakih 6 mjeseci. Odobren je za liječenje osteoporozе s visokim rizikom od prijeloma u postmenopauzalnih žena i u muškaraca. Zbog primjene denosumaba vrlo se rijetko može pojaviti osteonekroza čeljusti (kod liječenja osteoporozе i maligne bolesti) te hipokalcemija. Podataka o liječenju bolesnika sa završnim stadijem KBB-a denosumabom ima malo<sup>62-65</sup> i svakako su potrebna daljnja istraživanja potencijalno važnog lijeka u zbrinjavanju koštane bolesti uremičara.

##### AMG 416

AMG 416 dugodjelujući je peptidni agonist CaSR koji se primjenjuje intravenski, s posljedičnim snižavanjem PTH u roku od 30 minuta nakon primjene te najjačim djelovanjem nakon 24 do 48 sati od primjene. Najčešće nuspojave uključivale su simptomatsku hipokalcemiju (7%), grčeve u mišićima, mučninu, povraćanje i proljev. Rezultati faze II ispitivanja na bolesnicima koji se liječe hemodijalizom pokazali su da AMG 416 (velkalcetid) u dozi od 10 mg i 5 mg tijekom 4 tjedna snižava PTH za 49,4%, odnosno 33,0% u odnosu prema početnoj vrijednosti ( $p < 0,05$  za obje skupine u usporedbi s placebo).<sup>66</sup> AMG 416 ne prelazi krvno-moždanu barijeru zbog čega bi mogao izazivati manje gastrointesti-



nalnih nuspojava u odnosu prema oralnom sinakalcetu koji prelazi krvno-moždanu barijeru i može aktivirati CaST u periventrikularnim područjima mozga. Nadalje, AMG 416 primarno se odstranjuje bubrežima, ne utječe na izoenzime citokroma, što smanjuje rizik od interakcija među lijekovima, za razliku od sinakalceta koji se odstranjuje ponajprije jetrom, i to putem nekoliko izoenzima sustava citokroma.<sup>67</sup> Intravenska primjena tijekom postupka hemodijalize osigurava suradljivost bolesnika.

#### Ostali lijekovi u istraživanju

CTAP101 oblik je kalcifediola s modificiranim otpuštanjem koji je u fazi IIb/IIIb kliničkih istraživanja snizio vrijednost PTH za < 30% u 74% bolesnika, u odnosu prema placebo gdje je PTH porastao za 17%, uz minimalne promjene serumskog kalcija i fosfora, ispravljanje manjka vitamina D i profil nuspojava jednak placebo.<sup>68</sup> Istražuju se i agonisti vitamina D. 2MD je analog vitamina D koji je razvijen za liječenje osteoporoze, a za sada je istražen na uremičnim miševima u kojih snažno snižava PTH, bez utjecaja na kalcij i fosfor.<sup>69</sup> CTAP018 djeluje kao agonist receptora za vitamin D i CYP24-inhibitor. U razvoju su i KHK-7580 i ASP7991, kao i vezač fosfora koji sadržava željezo, PA21.<sup>70</sup> U fazi III kliničkih ispitivanja PA21 nije bio inferioran sevelameru, ali uz manje opterećenje tabletama. U Sjedinjenim Američkim Državama odobrena je uporaba ferocitrata kao vezača fosfora nakon što je pokazano da kontrolira fosfor, povećava zalihe željeza i smanjuje potrebu za parenteralnom primjenom željeza i lijekova koji stimuliraju eritropoezu u populaciji bolesnika kojima se bubrežna funkcija nadomješta dijalizom.<sup>71</sup>

#### Čimbenici u vezi s dijalizom

Začudujuće je malo studija o utjecaju dijalize na biokemijske pokazatelje CKD-MBD-a. Studije su redovito male, retrospektivne i nekontrolirane. Treba istaknuti studiju Culletona i sur. koji su uspoređivali utjecaj produžene noćne hemodijalize 6 puta na tjedan na biokemijske parametre CKD-MBD-a. U usporedbi sa standardnom hemodijalizom u trajanju od 4 sata tri puta na tjedan bolesnici koji su liječeni produženom hemodijalizom imali su znatno niži fosfor i PTH, dok je kalcij bio podjednak u obje skupine. Bolesnici su na produženoj hemodijalizi trebali niže doze vezača fosfora. Ova je studija najbolji dokaz da protokol dijalize znatno utječe na koštano-mineralni metabolizam.<sup>72</sup>

#### Paratiroidektomija

##### Indikacije za paratiroidektomiju

Iako je postignut znatan napredak u našem poznavanju patogeneze sekundarnog hiperparatiroidizma i u mogućnostima liječenja (vezači fosfata, analozi vitamina D te kalcimimeti), u nekih bolesnika indicirano je kirurško liječenje. Premda se ono kod sekundarnog hiperparatiroidizma primjenjuje u kliničkoj praksi više od pola stoljeća, ne postoje jedinstvene indikacije za kirurško liječenje.<sup>73</sup> U smjernicama se kao indikacije najčešće navode koncentracija iPTH pet do deset puta iznad referentnog raspona, hiperkalcemija, pojava kalcifilaksije te znakovi ubrzane pregradnje kosti, npr. povišena koncentracija alkalne fosfataze. U mnogim smjernicama ne navodi se važnost određivanja veličine paratiroidnih žlijezda, tj. razlikovanje nodularne i difuzne hiperplazije.<sup>74</sup> Naše iskustvo, a i nekih drugih autora jest da je uz biokemijske i radiološke znakove sekundarnog hiperparatiroidizma važno odrediti veličinu paratiroidnih žlijezda. U slučaju nodularne hiperplazije (promjer žlijezde

> 1 cm ili volumen > 0,5 cm<sup>3</sup>) medikamentno je liječenje neuspješno.<sup>75,76</sup>

Na osnovi dugogodišnjega kliničkog iskustva mislimo da je kirurško liječenje sekundarnog hiperparatiroidizma indicirano u ovih bolesnika: 1. PTH 8 – 10 puta iznad referentne vrijednosti (> 500 pg/ml); 2. UZ vrata – nodularna hiperplazija jedne ili više paratiroidnih žlijezda; 3. rendgenogram skeleta: koštane lezije tipične za sekundarni hiperparatiroidizam, patološke kalcifikacije, posebno pojava kalcifilaksije uz povišeni PTH; 4. svrbež; 5. boli u kostima. Biopsija kosti nije nužna prije kirurškog zahvata, ali ako postoji sumnja na eventualnu aluminijsku intoksikaciju, poželjno je prije paratiroidektomije učiniti biopsiju kosti uz odgovarajuću histološku analizu.

#### Kirurško liječenje hiperparatiroidizma kod KBB-a

1 – 2% bolesnika s KBB-om liječi se kirurški zbog razvoja hiperparatiroidizma.

Danas se primjenjuju tri različite kirurške metode:<sup>77</sup>

- suptotalna paratiroidektomija (s odstranjenjem 3 i 1/2 žlijezde, 1/2 žlijezde ostaje *in situ*),
- totalna paratiroidektomija (odstranjenje svih četiriju paratiroidnih žlijezda) s autotransplantacijom tkiva žlijezde,
- totalna paratiroidektomija bez autotransplantacije (2 B).

Kod tercijarnog hiperparatiroidizma primjenjuju se dvije kirurške tehnike: suptotalna paratiroidektomija i totalna paratiroidektomija s autotransplantacijom. U svim slučajevima potrebna je krioprezervacija odstranjenog tkiva paratiroidnih žlijezda radi kasnije reimplantacije u slučaju postoperativnog hipoparatiroidizma. Koja će se od kirurških tehnika primijeniti ovisi o znanju, sposobnosti i iskustvu operatera. U slučajevima tercijarnog hiperparatiroidizma radi se suptotalna paratiroidektomija s timektomijom radi smanjenja rizika od recidiva (često se ektopične paratiroidne žlijezde nalaze u tkivu timusa). Neki autori preporučuju resekcije ograničene na jednu ili dvije žlijezde. Kod bolesnika s KBB-om sve su 4 paratiroidne žlijezde hiperplastične, dok je kod tercijarnog HPT-a u 1/3 bolesnika prisutan pojedinačni ili dvostruki adenom.<sup>23,78</sup> Tiponez i suradnici navode prisutnost 5,2 puta većeg rizika od perzistirajućeg ili ponavljano HPT-a nakon limitirajućih resekcija paratiroidnih žlijezda kod tercijarnog hiperparatiroidizma.<sup>79</sup> Uspješnost liječenja bolesnika sa sekundarnim hiperparatiroidizmom kod sve tri metode vrlo je visok i kreće se od 90 do 100%.<sup>77,80</sup> Kod bolesnika s tercijarnim hiperparatiroidizmom kirurško je liječenje također uspješno.<sup>23,78</sup> Postoperativni perzistentni ili ostatni hiperparatiroidizam općenito je posljedica neadekvatne primarne resekcije paratiroidnih žlijezda ili/i ektopične pete paratiroidne žlijezde. Svaki ovakav slučaj nalaže reoperaciju. Postoperativno kod bolesnika sa sekundarnim hiperparatiroidizmom rizik od recidiva povećava se s vremenom bez obzira na primijenjenu kiruršku tehniku. Suptotalne i totalne paratiroidektomije s autotransplantacijom imaju veći rizik od nastanka recidiva hiperparatiroidizma (5 – 80%) od totalne paratiroidektomije bez autotransplantacije (0 – 4%).<sup>81–83</sup> Postoperativni rizik od razvoja hiperparatiroidizma kod bolesnika s tercijarnim hiperparatiroidizmom znatno je niži, između 0 – 8%, i veći je kod bolesnika s nodularnim tipom hiperplazije paratiroidnih žlijezda.<sup>23</sup> Kirurško liječenje bolesnika s perzistentnim ili rekurirajućim hiperparatiroidizmom kod kojih je učinjena totalna tiroidektomija s autotransplantacijom izvodi se u lokalnoj anesteziji. Uspjeh je reoperacije od 70 do 100%.<sup>81</sup>

### Specifičnosti liječenja s obzirom na stadij kronične bubrežne bolesti

#### Predzavršni stadij kronične bubrežne bolesti

Promjene u mineralnome metabolizmu kostiju i promjene u homeostazi Ca i P pojavljuju se rano u KBB-u, već pri sniženju GF-a ispod 60 ml/min, te napreduju kako se GF snižava.

1. Preporučujemo mjerenje serumskih razina kalcija, fosfata, PTH i aktivnosti alkalne fosfataze najmanje jedanput u odraslih osoba s KBB-om – GFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (GFR kategorije G3b – G5) kako bi se utvrdile osnovne vrijednosti o kojima će ovisiti daljnja učestalost praćenja (1 C).

2. Kod odraslih osoba s GFR-om < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (GFR kategorije G3b – G5) preporučujemo održavanje koncentracije serumskog fosfata u vrijednostima normale određenih vrijednostima raspona lokalnog laboratorija (2 C).

3. Ako vrijednosti serumskog fosfora nisu u granicama normale, preporučujemo dijetu sa smanjenim unosom fosfata te uvođenje vezača fosfora: kalcijeva karbonata, kalcijeva acetata, magnezijeva karbonata te sevelamer karbonata (u vezi s posljednja dva lijeka bilo bi poželjno da se dodaju na listu HZZO-a za predijalizne bolesnike) (2 B).

4. Ako ne postoji laboratorijski dokaz manjka vitamina D u bolesnika s KBB-om koji se ne liječe dijalizom ili ne sumnjamo na manjak vitamina D, ne preporučuje se propisivati rutinski vitamin D ili analoge radi snižavanja serumске vrijednosti PTH. U Republici Hrvatskoj u većini centara nije dostupno rutinsko određivanje razine 25-OH D u krvi. U nižim stadijima KBB-a dolazi do sniženja serumске koncentracije 1,25-(OH)<sub>2</sub> D, a posljedica toga je povišenje serumске koncentracije PTH. Nedostatkom vitamina D smatramo koncentraciju 25-OH D u serumu bolesnika koja je niža od 50 nmol/L (20 ng/ml). Niže vrijednosti 25-OH D povećavaju rizik od prijeloma kostiju te ukupnu smrtnost. U bolesnika s manjkom vitamina D njegovo nadomještanje pojačava mineralnu gustoću kostiju i mišićnu snagu, smanjuje rizik od prijeloma kostiju i snižava serumsku vrijednost PTH. U bolesnika koji nemaju dokazan nedostatak vitamina D liječenje njime ili njegovim analogima ne utječe na smanjenje ukupne i srčano-krvožilne smrtnosti. Točno je da novi analozi vitamina D mogu djelovati na redukciju PTH, ali povećavaju rizik od posljedične hiperkalcemije i/ili hiperfosfatemije. Studije koštanih ishoda još nisu objavljene.<sup>60</sup>

5. Preporučujemo razine PTH 7 – 11 pmol/L (60 – 100 pg/ml) u stadiju 4 KBB-a (KK 15 – 30 ml/min), odnosno 15 – 30 pmol/L (130 – 280 pg/ml) u stadiju 5 KBB-a – prije liječenja dijalizom (prema K/DOQI, KDIGO ne daje preporuke za razine PTH prije liječenja dijalizom) (2 B).

6. Ako su vrijednosti Ca, P, ALP-a i PTH u referentnim granicama preporučujemo kontrolu ovih nalaza jedanput na godinu (osim u slučaju kada dođe do naglog sniženja GF-a).

7. U stadiju 4 KBB-a kod urednih vrijednosti Ca, P i ALP-a, a uz povišene razine PTH > 11 pmol/L (60 – 100 pg/ml), preporučujemo laboratorijsku kontrolu za 6 mjeseci, a pri ponovljenoj razini PTH > 11 pmol/L (> 100 pg/ml) valja razmotriti uvođenje terapije – aktivni metabolit vitamina D uz mjesečnu kontrolu Ca i P te PTH za 3 mjeseca. Prethodno bi bilo poželjno odrediti razinu 25-OH D u serumu.

8. Ne preporučuje se propisivati liječenje bisfosfonatima bolesnicima s KBB-om u kojih je GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (KBB stadija 4 i 5) bez snažne kliničke indikacije. Učinkovitost primjene bisfosfonata nije dovoljno ispitivana u bolesnika s KBB-om. Indikacije za njihovu primjenu jesu oste-

oporoz, promjene u strukturi i gustoći kostiju zbog dugotrajne primjene kortikosteroida, maligna i Pagetova bolest. Primjena bisfosfonata u bolesnika s KBB-om koji imaju GFR 30 – 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> uz normalnu serumsku vrijednost PTH istovjetna je kao i za populaciju bolesnika bez KBB-a uz mogućnost prilagodbe doze. U bolesnika s KBB-om koji imaju GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dijagnoza osteoporoz je kompleksna te je često udružena s drugim oblicima bubrežne osteodistrofije. U bolesnika s adinamičnom koštano bolešću nedostaju podaci o učinkovitosti primjene bisfosfonata na čvrstoću kostiju i žilne kalcifikacije.

9. Kod bolesnika s KBB-om stadija 3 – 5 s evidentnim CKD-MBD-om ne preporučujemo da se biopsija kosti radi rutinski zbog toga što koštani poremećaj nije prediktor rizika od frakture kosti kao što je u općoj populaciji (2 B). Biopsiju kostiju treba razmotriti osobito ako se planira anti-resorptivno liječenje (2 C) te u bolesnika s KBB-om stadija 5: – predijaliza s neobjašnjivom frakturom, perzistirajućom koštano boli, neobjašnjivom hiperkalcemijom, neobjašnjivom hipofosfatemijom, sumnjom na aluminijsku toksičnost; prethodna terapija bisfosfonatima (2b C).

10. Procjena ekstraskelatalnih kalcifikacija – vaskularnih i valvularnih može se učiniti rendgenskom snimkom abdomena – lateralnom (aorta), rendgenogramom urotrakta sa zdjelicom (ilijačne arterije) te ehokardiografijom.

#### Algoritam zbrinjavanja CKD-MBD-a u predzavršnim stadijima KBB-a:

- I. Odrediti Ca, P i iPTH u serumu:
  1. kalcij i fosfor treba mjeriti na svakoj kontroli (barem 3 puta na godinu);
  2. ako je nalaz iPTH u referentnim vrijednostima, valja ponoviti određivanje za godinu dana;
  3. ako je nalaz graničan (iPTH do dvostruke vrijednosti gornje granice) – valja ponoviti za šest mjeseci;
  4. ako su značajno povišeni i imaju trend porasta – treba započeti liječenje.
- II. Terapija hiperfosfatemije:
  1. dijeta siromašna fosfatima
  2. vezači fosfata (1 A):
    - uzimaju se samo uz obrok
    - aluminijski vezači fosfata kod teške hiperfosfatemije (preporuka je niske doze do 4 tjedna, ali nikako ne dulje od 4 mjeseca)
    - kalcijevi vezači fosfata samo ako bolesnik nema povišene vrijednosti kalcija u serumu: maksimalna preporučena doza kalcijeva karbonata do 3 g na dan

Kontraindikacije za uporabu kalcijevih vezača fosfata:

  1. povećan srčano-krvožilni rizik i/ili klinički znakovi kalcifikacija (žilne, kožne)
  2. iPTH niži od dvostruke vrijednosti gornje granice (< 15 pmol/L)
  3. hiperkalcemija i/ili hipermagnezija

Ako su kalcijevi vezači fosfata kontraindicirani, u terapiju treba uvesti sevelamer karbonat u maksimalnoj dozi od 14,4 g podijeljenoj prema broju obroka; preporuka maksimalne doze na dan kad bolesnik ima tri obroka: 7,2 g = 3 × 3 kapsule ili 3 × 2,4 g (prašak).
- III. Terapija vitaminom D:
  1. ako je iPTH povišen više od dva puta od gornje granice normalnih vrijednosti, preporučuje se uporaba kalcitriola ili analoge vitamina D:

- preporučena doza kalcitriola 0,25 – 0,5 mcg ili alfakalcidola 0,25 – 0,5 mcg na dan
- bolesnici koji na terapiju kalcitriolom ili alfakalcidolom nemaju adekvatan odgovor – preporuka odluke Bolničkog povjerenstva o nastavku liječenja parikalciolom (2 C)
- 2. u stadiju 3b – 5 HZZO ne odobrava liječenje parikalciolom
- 3. u stadiju 3b – 5 HZZO ne odobrava liječenje sinakalcetom
- 4. bilo bi poželjno da liječenje parikalciolom i sinakalcetom HZZO odobri svim bolesnicima kojima je terapija potrebna, a uz preporuku nefrologa.

*Metabolička bolest kosti u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti pri nadomještanju bubrežne funkcije dijalizom*

U stadiju 5D KBB-a bolesniku se bubrežna funkcija nadomješta hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Većina bolesnika vrlo brzo gubi ostatnu bubrežnu funkciju, što dodatno otežava liječenje CKD-MBD-a.

I. Terapija hiperfosfatemije:

1. dijeta siromašna fosfatima
2. medikamentna terapija kao u predijaliznoj fazi
3. ne rabiti dijalizat s koncentracijom Ca > 1,5 mmol/L
4. kod ekstremno povišenih vrijednosti fosfata povisiti dozu dijalize te eventualno rabiti konvekcijske metode.

II. Terapija vitaminom D i/ili sinakalcetom (2 C):

1. pri vrijednosti iPTH 2 – 9 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti treba pratiti trend (ako postoji porast – određivati vrijednosti PTH svaka 2 mjeseca)
2. osnovna odrednica odabira terapije jesu vrijednosti kalcija i fosfora:
  - a. ako i kalcij i fosfor idu prema gornjoj granici normale ili iznad nje, preporučuje se terapija sinakalcetom jer kalcitriol i analogi vitamina D mogu povisiti kalcij i fosfor
  - b. ako je kalcij nizak ili pri donjoj granici normale, preporučuje se primjena kalcitriola, alfakalcidola ili analoga vitamina D, s obzirom na to da bi sinakalcet dalje snizio kalcij
3. u bolesnika koji započnu liječenje dijalizom može se nastaviti lijek iz predijalizne faze, a pri daljnjem povišenju vrijednosti iPTH prednost valja dati parikalciolom parenteralno. Nakon postizanja nižih vrijednosti iPTH (< 70 pmol/L) valja prijeći na peroralnu primjenu
4. kod blagog povišenja vrijednosti iPTH treba dati parikalciolom peroralno
5. u bolesnika kod kojih je učinkovita terapija kalcitriolom ili alfakalcidolom nije potrebno mijenjati terapiju
6. u bolesnika na terapiji parikalciolom ili alfakalcidolom kod kojih je vrijednost iPTH 5 – 6 puta viša od gornje granice normalnih vrijednosti uz trend porasta, a prisutna je hiperkalcemija, valja razmotriti uporabu kalcimimetika /kalcimimetik (sinakalcet) može se primijeniti u terapiji samostalno ili u kombinaciji/
7. preporučena početna doza sinakalceta za odrasle je 30 mg jedanput na dan. Dozu treba titrirati svaka 2 do 4 tjedna, do maksimalne doze od 180 mg

jedanput na dan (ciljna vrijednost iPTH 15,9 – 31,8 pmol/L) (2 C)

- preporučuje se kontrolirati PTH 4 tjedna nakon započete terapije ili korekcije doze
  - za vrijeme terapije održavanja vrijednosti PTH treba kontrolirati svaka 3 – 6 mjeseci
  - tijekom titriranja doze serumska vrijednost kalcija treba se kontrolirati do tjedan dana od započete terapije ili korekcije doze sinakalceta
  - kada je postignuta doza održavanja, vrijednost serumskog kalcija potrebno je kontrolirati jedanput na mjesec
  - ako se vrijednost kalcija snizi ispod donje granice referentnih vrijednosti, u liječenje se mogu uvesti kalcitriol, alfakalcidol ili parikalciol
8. ako se samostalnom terapijom sinakalcetom ne postigne zadovoljavajuće sniženje iPTH, a serumski su fosfor i kalcij u referentnim vrijednostima, u terapiju se mogu uvesti kalcitriol, alfakalcidol ili analog vitamina D
  9. ako se samostalnom terapijom kalcitriolom, alfakalcidolom ili analogom vitamina D ne postigne zadovoljavajuće sniženje iPTH, a vrijednosti kalcija nisu ispod 2,2 mmol/L, u terapiju se može dodati sinakalcet uz praćenje serumskog kalcija (2 C).

III. Terapija parikalciolom:

1. peroralna terapija svaki drugi dan (3 puta na tjedan, na HD-u)
  - inicijalna doza – koncentracija iPTH (pmol/L)/7
  - titracijska doza – koncentracija iPTH (pmol/L)/7
2. intravensko doziranje parikalciola – putem krvotoknog pristupa na HD-u triput na tjedan za vrijeme HD-a.
  - Inicijalna doza u mcg = početna vrijednost serumskog iPTH (pmol/L)/8
  - Maksimalna doza u kliničkim studijama iznosila je 40 mcg

Prilagodba doze (tablica 3.):

Kad je postignuta doza održavanja, razine kalcija i fosfata treba kontrolirati jedanput na mjesec. Kontrola razine serumskog iPTH provodi se svaka dva mjeseca do postizanja stabilnih vrijednosti, potom svaka 4 mjeseca.

U slučaju trajno niskih vrijednosti iPTH (< 15 pmol/L, tj. dvaput više od gornje granice normalnih vrijednosti):

1. smanjiti ili ukinuti uporabu kalcijevih vezača fosfata
2. smanjiti nivo kalcija u dijalizatu na 1,25 mmol/L
3. smanjiti ili ukinuti primjenu kalcitriola i parikalciola.

Tablica 3. Preporučena prilagodba doze kod liječenja parikalciolom (svaka 2–4 tjedna)

Table 3. Suggested dose adjustments for paricalcitol treatment (every 2–4 weeks)

Razina iPTH u usporedbi s početnom / iPTH level compared to baseline	Prilagodba doze parikalciola / Paricalcitol dose adjustment
Jednaka ili viša / Same or higher	Povisiti dozu za 2 do 4 mcg / Increase dose by 2–4 mcg
Niža za < 30% / Decreased <30%	
Niža za ≥ 30%, ≤ 60% / Decreased ≥30%, ≤60%	Održavati dozu / Maintain the dose
Niža za > 60% / Decreased >60%	Sniziti dozu za 2 do 4 mcg / Decrease dose by 2–4 mcg
iPTH < 15,9 pmol/L / iPTH < 15,9 pmol/l	



### *Poremećaj mineralnog metabolizma nakon transplantacije bubrega*

Perzistirajući hiperparatiroidizam znatan je problem u bolesnika s presađenim bubregom.<sup>84</sup> U većine bolesnika nakon transplantacije bubrega prisutni su poremećaji mineralnog metabolizma zbog niza čimbenika: funkcije presatka (većina je bolesnika nakon transplantacije u stadiju 3 KBB-a), činjenice da poremećaji prisutni prije transplantacije u većoj ili manjoj mjeri perzistiraju nakon transplantacije, kao i negativnog djelovanja imunosupresivnih lijekova na koštani metabolizam (ponajprije glukokortikoidi i kalcijneurinski inhibitori). U bolesnika s presađenim bubregom savjetuje se ispravljanje statusa vitamina D – supstitucija kolekalciferolom (pritom valja uzeti u obzir i stupanj bubrežnog zatajenja),<sup>85</sup> to više što se nakon transplantacije preporučuje izbjegavanje sunca zbog rizika od razvoja tumora kože. Progresija hiperparatiroidizma može nalagati paratiroidektomiju, ali treba naglasiti da u bolesnika s presađenim bubregom nakon paratiroidektomije može doći do prolaznog ili trajnog pogoršanja bubrežne funkcije.<sup>86</sup> Iz istog je razloga eventualno potrebnu paratiroidektomiju poželjno odgoditi barem 6 mjeseci nakon transplantacije. Također, oporavak koštane mase lošiji je u bolesnika s presađenim bubregom nego u bolesnika na dijalizi.<sup>87</sup> Kalcimimetiци snižavaju serumski kalcij i iPTH, a povisuju fosfat. Evenpoel i suradnici<sup>88</sup> nakon godine dana davanja sinakalceta nisu našli porast koštane mase u području lumbalnog dijela kralježnice, vrata femura, odnosno distalnog radijusa, niti su zabilježili sniženje koštanih pokazatelja ubrzane koštane pregradnje. Uprkos visokim vrijednostima iPTH i hiperkalcemije u bolesnika s presađenim bubregom pri analizi bioptičkog uzorka kosti nerijetko se nađe nizak stupanj koštane pregradnje. U obradi hiperkalcemije svakako valja odrediti kalcioriju, utvrditi omjer klirensa kalcija i kreatinina. Ako se procijeni da je hiperkalcemija posljedica hiperparatiroidizma ( $Ca : \text{kreatininski klirens} > 0,02$ ), liječenje se provodi kako je navedeno. Ako je  $Ca : \text{kreatininski klirens} < 0,01$ , postoji značajna vjerojatnost poremećene osjetljivosti receptora osjetljivih na kalcij<sup>89</sup> te je jedina dostupna terapijska mjera redukcija unosa kalcija.

1. Kalcimimetiци su korisni u kontroli posttransplantacijske hiperkalcemije povezane s hiperparatiroidizmom, osobito u ranim stadijima nakon transplantacije.
2. Pri primjeni kalcimimetika bolesnik treba dugotrajnu terapiju pa valja uzeti u obzir i cijenu lijeka.
3. Bolesnicima koji su kandidati za transplantaciju bolje je ne davati kalcimimetiку jer mogu prikriti teški hiperparatiroidizam, a to povećava rizik od perzistiranja ovog poremećaja nakon transplantacije.
4. Ako perzistiraju visoke vrijednosti iPTH, npr.  $> 80 \text{ pmol/L}$ , preporučuje se učiniti paratiroidektomiju prije transplantacije.<sup>90</sup>
5. Ako je bolesnik primao kalcimimetiку do transplantacije, terapiju treba primati i nakon kirurškog zahvata.
6. U kasnijem posttransplantacijskom periodu može se procijeniti indikacija za paratiroidektomiju (2 C).

### **Osteoporoza u KBB-u**

Osteoporoza je danas najčešća metabolička koštana bolest. Obilježena je smanjenom koštanom masom s posljedničnim povećanjem rizika od prijeloma. Prema epidemiološkim podacima, u SAD-u 10% žena bijele rase ima osteoporozu, a u žena starijih od 50 godina učestalost osteoporoze čak je 30%. S druge strane, znamo da oko 10% svjetske

populacije boluje od nekog stadija kronične bubrežne bolesti. Zbog preklapanja tih dviju bolesti dio bolesnika s KBB-om ima i osteoporozu.

Već u ranim stadijima KBB-a dolazi do promjena mineralnog metabolizma i strukture kosti uz progresiju poremećaja s napredovanjem zatajivanja bubrežne funkcije. Osim promjena obuhvaćenih CKD-MBD-om, bolesnici s KBB-om mogu imati i ostale koštane bolesti i poremećaje poput osteoporoze koji se mogu razviti prije, za vrijeme ili nakon razvoja KBB-a. Malo se zna o osteoporozi u bolesnika s KBB-om jer ju nije jednostavno razlikovati od CKD-MBD-a osobito bez nalaza biopsije kosti koja se vrlo rijetko izvodi u kliničkoj praksi. Problem je osobito naglašen promjenom epidemiološke slike populacije koja oboljeva od KBB-a, sa sve većim udjelom osoba starije životne dobi.

Bisfosfonati danas čine grupu lijekova koji su zlatni standard u liječenju osteoporoze u općoj populaciji. Prema kemijskoj strukturi, bisfosfonati su analozi anorganskog pirofosfata. Svi bisfosfonati građeni su od dvije fosfatne skupine koje su kovalentno vezane za atom ugljika uz dva radikala (duži i kraći) prema kojem se međusobno razlikuju i o kojima ovise i njihove karakteristike. Prema strukturi, dijele se na jednostavne alkilirane (neamino) i heterocikličke bisfosfonate (amino). U jednostavne spadaju etidronat, klodronat i tiludronat. U heterocikličke spadaju pamidronat, neridronat, olpadronat, alidronat, ibandronat, residronat i zoledronat.<sup>91</sup> Apsorpcija bisfosfonata iz gastrointestinalnog trakta vrlo je malena i kreće se od 1 do 7%. Od ukupne količine apsorbiranog bisfosfonata 40 – 60% ulazi u kost. Ostatak se izlučuje nepromijenjen bubrežima. Stoga kod bolesnika s KBB-om tijelo nakuplja veći postotak doze bisfosfonata. Njihovo vrijeme poluraspada duže je od 10 godina, nakon čega ponovo ulaze u cirkulaciju te se izlučuju ili se ponovo ugrađuju.<sup>91</sup> Mehanizam njihova djelovanja nije potpuno jasan, uglavnom se bazira na odlaganju bisfosfonata na površinu kosti i vezanju za hidroksiapatit. Ako je koštani metabolizam ubrzan, odlaganje je pojačano. Takvi kristali hidroksiapatita utječu na aktivnost osteoklasta. Za vrijeme osteoklastičke resorpcije kosti bisfosfonati umanjuju funkciju osteoklasta inhibicijom enzima. Iako primarno bisfosfonati djeluju na inhibiciju resorpcije kosti, sekundarno stvaranje kosti također je inhibirano zbog toga što u bolesnika s KBB-om primjena bisfosfonata može dovesti do adinamične koštane bolesti.<sup>92</sup>

Prema dosadašnjim preporukama, bolesnici s osteoporozom i KBB-om u prvom, drugom i trećem stadiju KBB-a (s urednim vrijednostima PTH) mogu uzimati bisfosfonate kao i bolesnici s osteoporozom bez KBB-a. U bolesnika s trećim stadijem KBB-a s osteoporozom koji imaju poremećene laboratorijske nalaze koštanog metabolizma preporučuje se prije upotrebe bisfosfonata učiniti biopsiju kosti.<sup>93,94</sup> U bolesnika s KBB-om čiji je GF niži od 30 ml/min za sada se ne preporučuje upotreba bisfosfonata. Prema posljednjim smjernicama KDIGO za koštanu bolest, ove su preporuke ocijenjene snagom 2 B, 2 C i 2 D.<sup>2</sup> Nažalost još nema dovoljno provedenih studija u ovoj grupi bolesnika, kao što nije potpuno istražena ni farmakodinamika samih bisfosfonata u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.<sup>94,95</sup> Zbog njihovih mogućih neželjenih djelovanja (fibrilacija atrijske, osteonekroza čeljusnog globa, pojava koštano-mišićnih boli, hipokalcemija, prekomjerna supresija koštane pregradnje i ostalo) dodatno moramo biti oprezni s primjenom ove grupe lijekova u bolesnika s KBB-om.<sup>91</sup>

Prije odluke o primjeni bisfosfonata svakako valja procijeniti stupanj koštane pregradnje, osim iPTH, koštanu alkalnu fosfatazu, *crosslaps* (uzeti u obzir bubrežnu funkciju, kiselu fosfataza 5b rezistentna na tartarat u Hrvatskoj nije dostupna), ali odrediti i 25-OH D, a vrijedno je odrediti i kalcijuriju. Bisfosfonati su kontraindicirani u bolesnika s usporenom koštanom pregradnjom. Uz davanje bisfosfonata vrlo je bitna suficijentnost vitamina D. Treba pratiti pokazatelje koštane pregradnje, a u slučaju izrazito niskih vrijednosti obustaviti terapiju. U bolesnika u kojih se očekuje brza paratiroidektomija ne preporučuje se davati bisfosfonate. Prema nekim eksperimentalnim modelima na životinjama, bisfosfonati mogu smanjiti napredovanje vaskularnih kalcifikacija, ali za sada taj učinak na ljudima nije potvrđen.<sup>95</sup>

### Zaključci

Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma znatno pridonose visokom riziku od pobolijevanja i smrtnosti u bolesnika s KBB-om. Sve je više lijekova koji se mogu rabiti u prevenciji i liječenju CKD-MBD-a. Ostaje upitno smanjuju li novi oblici liječenja SHPT-a rizik od samih kliničkih događaja važnih za preživljenje bolesnika, ponajprije utjecaja na pobolijevanje i smrtnost od srčanožilnih bolesti.

### LITERATURA

- Bašić-Jukić N, Kes P. Hyperphosphatemia and cardiovascular risk in patients on dialysis. *Acta Med Croat* 2004;58:207–13.
- Moe SH M, Chen N X. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004;95:560–7.
- Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011;109:697–711.
- Lepage R, Roy L, Brossard J-H, Rousseau L i sur. A non (1–84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998;44:805–9.
- Brossard JH, Lepage R, Cardinal H i sur. Influence of glomerular filtration rate on non-(1–84) parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assays. *Clin Chem* 2000;46:697–703.
- Hocher B, Armbruster FP, Stoeva S i sur. Measuring parathyroid hormone (PTH) in patients with oxidative stress – do we need a fourth generation parathyroid hormone assay? *Plos One* 2012;7:e40241.
- Hocher B, Oberhur D, Slawinski T i sur. Modeling of oxidized PTH (oxPTH) and non-oxidized PTH(n-pxPTH) receptor binding and relationship of oxidized to non-oxidized PTH in children with chronic renal failure, adult patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2013;32:240–51.
- Sturgeon CM, Sprague SM, Metcalfe W. Variation in parathyroid hormone immunoassay results – a critical governance issue in the management of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3440–5.
- Almond A, Ellis AR, Walker SW. Current parathyroid hormone immunoassays do not adequately meet the needs of patients with chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2012;49:63–7.
- Borchardt KA, Diarra D, Sulzbacher I i sur. Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2010;31:482–9.
- Sardiwal S, Graaham C, Coleman AE, Stevens PE, Delaney MP, Lamb EJ. Bone-specific alkaline phosphatase concentrations are less variable than those of parathyroid hormone in stable hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012;82:100–5.
- Tomić Brzac H, Pavlović D, Halbauer M, Pasini J. Parathyroid sonography in secondary hyperparathyroidism: Correlation with clinical findings. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:45–50.
- Kurogawa M, Kitaoka M, Inazawa T, Kurokawa K. Imaging of the parathyroid in chronic renal failure: diagnostic and therapeutic aspects. *Nephrol Hypertension* 1997;6:349–55.
- Jin Yong S. Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist. *Ultrasonography* 2015 Apr 6 (Epub).
- Fukagawa M, Kitaoka M, Kurokawa K. Ultrasonographic intervention of parathyroid hyperplasia in chronic dialysis patients: a theoretical approach. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(suppl 3):125–9.
- Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A i sur. Ultrasound patterns of parathyroid glands in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2008;28:589–97.
- Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary hyperparathyroidism, histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004;139:974–7.
- Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T i sur. Relationship between the dimension of parathyroid glands estimated by ultrasonography and the hyperplastic pattern in patients with renal hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008;12:391–5.
- Pavlović D, Tomić Brzac H. Criteria for calcimimetic agent in treatment of more secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001;59:386–7.
- Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S i sur. Is the Volume of parathyroid gland predictor of Maxacalcitriol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 2006;10:198–204.
- Kakuta T, Tanaka R, Kanai G i sur. Relationship between the weight of parathyroid glands and their secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008;12:385–90.
- Knežević-Obad A, Tomić-Brzac H, Žarković K, Dodig D, Knežević Stroman J. Diagnostic pitfalls in parathyroid cytology. *Coll Antropol* 2010;34:25–2.
- Giangrande A, Castiglioni A, Solbiati L, Allaria P. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:412–21.
- Tomić Brzac H, Pavlović D, Bence-Žigman Z, Halbauer M, Gregurić N. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection into parathyroid tumor. *Period Biol* 1989;91(4):463–4.
- Douthat WG, Orozco SE, Maino P i sur. Percutaneous ethanol injection therapy in post-transplant patients with secondary hyperparathyroidism. *Transpl Int* 2007;20:1031.
- Koivi F, Kakuta T, Tanaka R, Yumita S. Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:522–8.
- Hara N, Takayama T, Onoguchi M i sur. Subtraction SPECT for parathyroid scintigraphy based on maximization of mutual information. *J Nucl Med Technol* 2007;3:84–90.
- Hindić E, Ugur Ö, Fuster D i sur. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2009;36:1201–16.
- Jurašinović Ž, Tomić Brzac H, Petrović R, Bračić I, Horvatić Herceg G, Težak S. Is there an advantage of the SPECT/CT over planar subtraction parathyroid imaging. 7th International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, Opatija, Croatia, 4–16 May, 2011. Book of Abstract, 54.
- Chudzinski W, Niderla J, Lasicke Z i sur. P-glycoprotein expression influences the result of 99mTc-MIBI scintigraphy in tertiary hyperparathyroidism. *Int J Mol Med* 2005;16:215–9.
- Spasovski GB. Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy. *Int J Artif Organs* 2004;27:918–23.
- Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA i sur. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:257–64.
- Sullivan C, Sayre SS, Leon JB i sur. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:629–35.
- Zeller K, Whittaker E, Sullivan L i sur. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;324:78–84.
- Lafage-Proust MH, Combe C, Barthe N i sur. Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in nondialyzed uremic patients after long-term protein and phosphorus restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:512–9.



42. Bašić-Jukić N, Radić J, Klarić D i sur. Croatian guidelines for screening, prevention and treatment of protein-energy wasting in chronic kidney disease patients. *Liječ Vjesn* 2015;137:1–8.
43. Russo D, Miranda I, Ruocco C i sur. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007;72:1255–61.
44. Hill KM, Martin BR, Wastney ME i sur. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:959–66.
45. Bhan I. Phosphate management in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:174–9.
46. Martin KJ, Gonzalez EA. Prevention and control of phosphate retention/ hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:440–6.
47. Jain N, Reilly RF. Are calcium-based phosphate binders ever preferable in dialysis patients. *Semin Dial* 2014;27:269–72.
48. Hutchinson A. Oral phosphate binders. *Kidney Int* 2009;75:906–14.
49. Cannata JB, Martin KJ. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015, epub.
50. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P i sur. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382:1268–77.
51. Fukagawa M, Yokoyama K, Koike F i sur. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apheresis Dial* 2013;17:247–88.
52. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y i sur. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674–84.
53. Wang AY, Fang F, Chan J i sur. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD – the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:175–186.
54. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50–62.
55. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A i sur. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2305–14.
56. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R i sur. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482–94.
57. Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA i sur. The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:791–9.
58. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM i sur. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466–75.
59. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GF. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD006254.
60. Goldsmith D, Covic A, Vervloet M i sur. Should patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:698–700.
61. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H i sur. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013;382:50–6.
62. Chen CL, Chen NC, Hsu CY i sur. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2426–32.
63. Chen CL, Chen NC, Liang HL i sur. Effects of denosumab and calcitriol on severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2784–92.
64. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Bischof EF. Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emerg Med* 2013; 31:756.e1–2.
65. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012;27:1471–9.
66. Bell G, Huang S, Martin KJ, Block GA. A randomized, double-blind, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of AMG 416 for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin* 2015;31:943–52.
67. Walter S, Baruch A, Dong J i sur. Pharmacology of AMG 416 (Velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;346:229–40.
68. Sprague S, Al-Saghir F, Sharma A i sur. CTAP101 capsules significantly increases serum 25d and lowers plasma iPTH levels in stage 3 and 4 CKD patients. *Am J Kidney Dis* 2012;59:A80.
69. Zella JB, Plum LA, Plowchalk DR i sur. Novel, selective vitamin D analog suppresses parathyroid hormone in uremic animals and postmenopausal women. *Am J Nephrol* 2014;39:476–83.
70. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR i sur. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2014;87:846–56.
71. Lewis JB, Sika M, Koury MJ i sur. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26: 493–504.
72. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW i sur. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:1291–9.
73. Tominaga Y. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Upsala J Med Sci* 2006;111:277–96.
74. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apheresis Dial* 2005;9:44–7.
75. Pavlović D, Tomić Brzac H. Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism: still a challenge for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(suppl 5):v45–v46.
76. Pavlović D, Katičić D, Gulin T, Josipović J, Orlić L. Chronic kidney disease mineral bone disorder. *Period Biol* 2015;117:81–5.
77. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, State of art surgical management. *Surg Clin North Am* 2009;89: 1227–39.
78. Kilgo M, Pirsch J, Warner T i sur. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation; surgical strategy. *Surgery* 1998;124:677–83.
79. Tiponez F, Clak O, Vanrenterghem YL. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Sur* 2008;248: 18–30.
80. Sharma J, Raggi P, Kutner N i sur. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2012; 214:400–7.
81. Chou FF, Lee CH, Chen HY i sur. Persistent and recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. *Ann Surg* 2002;235:99–104.
82. Ockert S, Willeke F, Richter A i sur. Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2002;387:204–9.
83. Zou Q, Wang H, Zhou J i sur. Total parathyroidectomy combined with partial autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:1777–82.
84. Bašić-Jukić N, Jurić I, Rački S, Kes P. Spontaneous tendon ruptures in patients with end-stage renal disease. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32:32–6.
85. Spasovski G, Masin-Spasovska J, Gjurchinov D. Successful treatment of severe secondary hyperparathyroidism (Brown tumor) by kidney transplantation and pulses of oral calcitriol. *Clin Transplant* 2009;23 (3):426–30.
86. Evenpoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients. A single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1714–20.
87. Abdelhadi M, Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3845–51.
88. Evenpoel P, Cooper K, Holdaas P i sur. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant* 2014;14:2545–55.
89. Šmalcelj R, Kušec V. Impaired regulation of calcium excretion in kidney transplant recipients. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123:334–9.
90. Coyne DW, Delos Santos R. Evaluating the safety and rationale for cinacalcet posttransplant hyperparathyroidism and hypercalcemia. *Am J Transplant* 2014;14:2446–7.
91. Drake MT, Clarke BL, Khosia S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032–45.
92. Liu WC, Jen JF, Lang CL, Yang MT, Lu MC. Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density. *Sci W J* 2013;2013:837573.
93. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:674–81.
94. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE i sur. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:503–8.
95. Ott SM. Pharmacology of bisphosphonates in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2015;28:363–9.