

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

Prof.dr.sc. Nikolina Bašić-Jukić, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb

Doc. dr.sc. Draško Pavlović, Zavod za nefrologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Prim. dr.sc. Ružica Šmalcelj, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb

Prim. dr. Hrvojka Tomić-Brzac, Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinički bolnički centar Zagreb

Doc.dr.sc. Lidija Orlić, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, KBC Rijeka

Doc.dr.sc. Josipa Radić, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinički bolnički centar Split

Dr. Božidar Vujičić, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinički bolnički centar Rijeka

Doc.dr.sc. Vesna Lovčić, Odjel za nefrologiju, Opća bolnica Bjelovar

Dipl. ing. Eva Pavić, mag.spec., KBC Zagreb

Prim. dr. Dragan Klarić, Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Zadar

Mr. sc. Marijana Gulin, Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Šibenik

Prof.dr.sc. Goce Spasovski, Zavod za nefrologiju, Klinički bolnički centar Skopje

Prof.dr.sc. Dragan Ljutić, Zavod za nefrologiju, Klinički bolnički centar Split

Prof.dr.sc. Davorin Đanić, Odjel za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

Prof.dr.sc. Drago Prgomet, Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb

Prof.dr.sc. Halima Resić, Odjel za hemodijalizu, Zavod za nefrologiju, Klinički bolnički centar Sarajevo

Prof.dr.sc. Marina Ratković, Odjel za nefrologiju, Klinika za urologiju, Klinički Centar Crne Gore

Prof.dr.sc. Petar Kes, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb

Prof.dr.sc. Sanjin Rački, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinički bolnički centar Rijeka

U ime Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskoga liječničkog zbora te Medicinski fakulteti Sveučilišta u Zagrebu, Rijeci, Splitu, Osijeku, Skopju, Podgorici i Sarajevu.

Kratki naslov: Koštano-mineralni metabolizam u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Adresa za dopisivanje:

Prof.dr.sc. Nikolina Bašić-Jukić, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-mail: nina_basic@net.hr

SAŽETAK

Kronična bubrežna bolest (KBB) je sistemska bolest povezana s nizom komplikacija koje u konačnici dovode do povećanog pobolijavanja i smrtnosti bolesnika. Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma (CKD-MBD) počinje u ranim stadijima KBB nakupljanjem fosfora u organizmu s posljedičnim pokretanjem niza zbivanja koji rezultiraju razvojem sekundarnog hiperparatireoidizma s promjenama na kostima i izvankeštanim tkivima. Najvažnija i klinički najznačajnija posljedica CKD-MBD su vaskularne kalcifikacije koje doprinose povećanju smrtnosti od srčano-krvožilnih bolesti.

Potrebno je prepoznati bolesnike s povećanim rizikom za razvoj CKD-MBD i terapijski intervenirati.

Prevenција je najbolji pristup zbrinjavanju bolesnika. Prvi korak u liječenju predstavlja nutritivno savjetovanje uz nadoknadu vitamina i ispravljanje poremećaja minerala. Napredovanjem KBB prema završnom stadiju povećava se potreba za medikamentoznom terapijom. Istovremeno treba liječiti i ostale probleme poput anemije i acidoze. Potrebno je pravovremeno započeti s nadomještanjem bubrežne funkcije uz osiguravanje odgovarajuće doze dijalize. Idealno je omogućiti preemtivnu transplantaciju u bolesnika koji nemaju kontraindikacija za primjenu imunosupresijske terapije.

Ključne riječi: kronična bubrežna bolest, metabolička bolest kosti, osteodistrofija, dijaliza, transplantacija

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 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 increased risk for development of CKD-MBD should be recognized and treated. Prevention is the most important therapeutic option. 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 additional correction of metabolic acidosis and anemia. Renal replacement therapy should be timely initiated, with adequate dose of dialysis. Ideally, preemptive renal transplantation should be offered in individuals without contraindications for immunosuppressive therapy.

Key words: chronic kidney disease, metabolic bone disease, CKD-MBD, osteodystrophy, dialysis, transplantation

1. UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) je jedan od vodećih javno-zdravstvenih 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 po zdravlje. Klasificirana je prema uzroku, glomerularnoj filtraciji i albuminuriji (1). Već u ranim stadijima KBB dolazi do poremećaja u homeostazi minerala s teškim posljedicama za čitav organizam. U stadiju 3 KBB bubrezi gube sposobnost odstranjivanja suvišnog fosfora koji se gomila u organizmu dovodeći do hiperfosfatemije, što potiče porast parathormona (PTH), smanjivanje vitamina D i porast FGF23 (od 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 aktivan 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 njegovo izlučivanje. Povišenjem 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 u konačnici dovodi do razvoja sekundarnog hiperparatireoidizma (SHPT) s izrazito visokim PTH, hiperfosfatemijom i hipokalcijemijom koji predstavljaju kardinalne značajke uznapredovalog stadija KBB.

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

Ljudsko tijelo sadrži 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 je u obliku fosfolipida (organski fosfor), a 30% je neorganski fosfor. Oko 15% neorganskog fosfora vezano je za bjelančevine, a ostalih 85% je vezano za katione (kalcij, magnezij, natrij) ili je u obliku mono ili dihidrogen fosfata. Od ukupne količine fosfora u ljudskom organizmu samo 0.15%, tj. 15% od izvanstaničnog fosfora (mono i dihidrogen fosfat) se određuje kao koncentracija fosfora u plazmi. Normalni raspon koncentracije fosfora je 0,81 do 1,45 mmol/l.

Preporučena količina fosfora u svakodnevnoj prehrani je 800 mg dnevno, a u stvarnosti prosječni unos fosfora hranom u razvijenom dijelu svijeta iznosi 1 do 1,4 g dnevno. 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) značajan je za apsorpciju fosfora u crijevima. Oko 2/3 fosfora izlučuje se mokraćom, a ostala količina stolicom. U bubregu najveći dio neorganskog fosfora se filtrira te se nakon toga reapsorbira - 70 do 80 % u proksimalnim bubrežnim kanalićima, te 20-30% u distalnim kanalićima. U bubregu je za reapsorpciju fosfora značajan drugi natrij-fosfor kotransporter, NPT2a (5).

Za promet fosfata najznačajnija su tri organa, crijevo, bubreg i kost te tri hormona PTH, kalcitriol te fosfatonin, FGF23. PTH i FGF23 smanjuju reapsorpciju fosfora u bubregu, a kalcitriol povećava apsorpciju u crijevu. Izlučivanje fosfora bubregom povećano je i u stanjima povećane koncentracije fosfora u serumu, u metaboličkoj acidozi, nekim tubularnim poremećajima te povećanoj hidraciji organizma, dok hipofosfatemija bilo kojeg uzroka povećava reapsorpciju fosfora u bubrežnim kanalićima, tj. smanjuje izlučivanje fosfora bubregom. Najvažniji uzrok smanjena izlučivanja fosfora bubregom je KBB odnosno smanjene glomerularne filtracije (5). 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 povećava koncentracija fosfora u serumu. Hiperfosfatemija je prema dosadašnjim spoznajama najvažniji uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika s KBB. Brojne opservacijske studije dokazale su povezanost hiperfosfatemije, pa čak i koncentracije fosfora pri gornjoj granici referentnog raspona i povećanog pobolijevanja i smrtnosti od srčano-krvožilnih bolesti u bolesnika s KBB (6-9).

Cilj liječenja SHPT je održavanje vrijednosti serumskog kalcija i fosfora unutar referentnih vrijednosti, te PTH unutar preporučenog raspona koji je prema važećim KDIGO smjernicama 2-9 puta iznad normalnih vrijednosti za opću populaciju (2). Trenutačni pristup liječenju SHPT 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 koji osjećaju kalcij smanjuju sintezu i sekreciju PTH. Kao posljednja linija liječenja ostaje paratiroidektomija.

Kako SHPT predstavlja neriješeni medicinski problem u suvremenoj kliničkoj praksi, koji povećava pobolijevanje i smrtnost (7), Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju je pokrenulo inicijativu za izradom praktičnih preporuka koje trebaju olakšati prevenciju i liječenje ovog složenog poremećaja u populaciji bolesnika s KBB. Smjernice su namjenjene svim liječnicima koji sudjeluju u liječenju bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti sa ciljem unaprjeđenja zbrinjavanja bolesnika, prevencije komplikacija i liječenja posljedica sekundarnog hiperparatireoidizma. Rezultat su rada članova Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, a razvijene su u suradnji s nefrolozima klinika Medicinskih fakulteta Sveučilišta u Sarajevu, Skopju i Podgorici koji su sudjelovali u svim stadijima izrada smjernica. Smjernice su pisane bez financijske potpore.

2. 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 uvažavanje razina dokaza prema tablici 1. Razina dokaza je navedena u zagradi iza pojedine preporuke.

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

SNAGA PREPORUKE

Razredi preporuka	Definicija
Razred I	Dokaz i/ili opća suglasnost da je određeno liječenje ili postupak korisno i djelotvorno
Razred II	Proturječni dokazi i/ili različita mišljenja o korisnosti/djelotvornosti određenog liječenja ili postupka
<i>Razred IIa</i>	<i>Težina dokaza/mišljenja ide u prilog korisnosti/djelotvornosti</i>
<i>Razred IIb</i>	<i>Korisnost/djelotvornost je slabije utvrđena dokazima/mišljenjima</i>
Razred III	Dokazi ili opća suglasnost da je određeno liječenje ili postupak nekorisno i nedjelotvorno, a u nekim slučajevima može biti štetno.

STRENGTH OF THE RECOMMENDATIONS

Recommendation classes	Definition
Class I	Evidence and/or general agreement and the specific treatment or procedure is useful and effective
Class II	Contradictory evidence and/or opposing opinions on the usefulness/efficacy of the treatment or procedure
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion leaning towards usefulness/efficacy</i>
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is poorly established by the evidence/opinions</i>
Class III	Evidence or general agreement that a specific treatment or procedure is not useful or effective, and in some cases may be harmful.

STUPANJ DOKAZA

Stupanj dokaza A	Podaci potječu iz mnogostrukih randomiziranih kliničkih ispitivanja ili meta analiza.
Stupanj dokaza B	Podaci potječu iz jednog randomiziranog kliničkog ispitivanja i velikih nerandomiziranih studija.
Stupanj dokaza C	Usuglašeno mišljenje stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivnih studija i registara.

DEGREE OF EVIDENCE

Degree of evidence A	Data originate from multiple randomised clinical trials or meta-analyses.
Degree of evidence B	Data originate from one randomised clinical trial and many non-randomised studies.
Degree of evidence C	Aligned opinion or experts and/or small studies, retrospective studies and registers.

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

2.1. Definicije

Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma u kroničnoj bubrežnoj bolesti (CKD-MBD) je sistemski poremećaj metabolizma 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, linearanog rasta ili čvrstoće kostu, te kalcifikacijama krvnih žila ili mekih tkiva. *Bubrežna osteodistrofija* je poremećaj morfologije kosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.

3. DIJAGNOSTIČKE METODE

U dijagnostici CKD-MBD koriste se laboratorijske i radiološke metode.

3.1. Laboratorijski parametri

Osnovni laboratorijski parametri u procjeni koštanog statusa bolesnika s KBB uključuju serumski kalcij, anorganski fosfat, iPTH (intaktni PTH) i alkalnu fosfatazu. Osim osnovnih parametara savjetuje se povremeno odrediti i bikarbonat, a u bolesnika koji uzimaju vezače fosfata koji sadrže magnezij i Mg u krvi. Sve se češće spominje određivanje 25(OH)D₃ u krvi, a pokazatelj razgradnje kosti čija eliminacija nije ovisna o bubregu je tartarat rezistentna kiselina fosfataza 5b.

Za interpretaciju vrijednosti pojedinih laboratorijskih parametara važno je poznavati metodu kojom se pojedini parametar određuje, mogućnosti tehničke pogreške (posebno misliti na mogućnost preanalitičke greške, primjerice pri vađenju krvi i pohrani uzorka), preciznosti 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. 2x godišnje) ili kod postojanja 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.** Mjeriti uvijek u isto vrijeme (npr. prije dijalize, odnosno u bolesnika koji nisu na hemodijalizi ujutro, natašte). **Paratiroidni hormon, PTH.** Intaktna molekula sadrži 84 aminokiseline. Nestabilna je i brzo dolazi do njezinog cijepanja uz nastajanje fragmenata. Danas se najčešće vrijednost PTH određuje testovima druge generacije. Testovi ove generacije mjere i nakupljene inaktivne forme kao i oblike koji nemaju klasičnu aktivnost, npr. fragment PTH 7-84. Unakrsna reaktivnost intaktne molekule PTH u testovima druge generacije s navedenim metabolitima u bolesnika na dijalizi doseže do 50% (10,11). Nadalje, oksidirani, neaktivni oblici su imunološki reaktivni, a u bolesnika s KBB razina ovih oblika je povišena (12,13). 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 (14,15). 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 rasa, 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 (16). Treća generacija testova za iPTH, dvije vrste protutijela ¹²⁵I: 1-4 te 39-84 PTH molekule (bioaktivni, biointaktni PHT): 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 s obzirom na visoku cijenu. **Za pretvorbu iz pg/ml u pmol/l treba vrijednost pomnožiti s 0.106.**

U bolesnika s KBB stadija 3-5, koji nisu na dijalizi optimalne vrijednosti PTH su nepoznate. U bolesnika s vrijednostima iznad gornje referentne granice, preporučuje se odrediti Ca, P, 25(OH) vit D. U bolesnika s KBB 5D, održavati vrijednosti iPTH 2-9 x iznad gornje referentne vrijednosti (2). Što su vrijednosti iPTH bliže donjoj granici vjerojatnija je usporena koštana pregradnja, i obrnuto što su vrijednosti bliže gornjoj referentnoj vrijednosti veća je vjerojatnost

ubrzane koštane pregradnje. U bolesnika s vrijednostima iPTH u ovom rasponu potrebno je češće ponavljati parametar (npr. svaka 2 mjeseca) i uočiti trend. Na osnovu trenda treba zaključiti da li je koštana pregradnja ubrzana odnosno da li se ubrzava; u tom slučaju primijeniti terapiju (preparati vitamina D, ali i kalcimimetici). Osim određivanja iPTH, ali i alkalne fosfataze (gdje god je moguće koštanog izoenzima) preporučuje se učiniti UZV doštitnih žlijezda, a ne zaboraviti niti na rtg šaka (bitno je učiniti dobru snimku kako bi se uočile i male promjene). Detalji pristupa liječenju su objašnjeni u daljnjem tijeku teksta.

3.1.1. Parametri koštane izgradnje

Alkalna fosfataza (AIP). Uz PTH preporuča se odrediti i alkalnu fosfatazu. Alkalnu fosfatazu proizvode kost, jetra, slezena, crijevo i placenta. Kod odraslih osoba s normalnom funkcijom jetre, oko 50% aktivnosti potiče iz jetre, dok je oko 50% porijeklom iz kosti. Kod djece i adolescenata, koštana AIP je zastupljena i do 90% zbog rasta skeleta. Ako se isključi bolest jetre, ukupna AIP 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. Biološka varijacija koštanog izoenzima alkalne fosfataze otprilike je manja za oko 50% od one PTH (17). Alkalna fosfataza nije samo pokazatelj koštane izgradnje već može biti i medijator vaskularnih kalcifikacija. **Osteokalcin.** Osteokalcin je pored kolagena najvažniji protein koji ulazi u sastav kostiju. Za njegovu sintezu je neophodan vitamin K koji ga obogaćuje grupama pomoću kojih osteokalcin veže kalcij i koje su neophodne za interakciju s drugim proteinima i receptorima. Sintezu osteokalcina stimulira vitamin D. Sintetiziraju ga osteoblasti i predstavlja specifičan marker njihove aktivnosti. Osteokalcin ugrađen u matriks kostiju se oslobađa u cirkulaciju tokom resorpcije kostiju i zbog toga predstavlja marker prometa u kostima, a nije samo pokazatelj stvaranja kosti. Nivo osteokalcina podleže varijacijama u toku dana, više koncentracije se nalaze rano ujutru. Izlučuje se urinom. **Fragmenti prokolagena tip 1 (C-terminalni, N-terminalni).** Prokolagen tipa 1 sadrži C- i N- krajeve koji se uklanjaju tokom pretvorbe prokolagena u kolagen koji ugrađuje u matriks kosti. Odražavaju količinu novonastalog kolagena tipa 1 i formiranja kosti. Oba peptida se iz cirkulacije uklanjaju jetrom. Mogu biti povišeni i kao rezultat neskeletnih bolesti, primjerice kože i mišića.

3.1.2. Parametri koštane resorpcije

Tartarat-rezistentna kisela fosfataza (TRAP, od engl. tartrate-resistant acid phosphatase). Kisela fosfataza je lizosomalni enzim koji postoji u 5 izoformi koje se nalaze u kostima, prostati, trombocitima, eritrocitima i slezeni. Aktivnost kisele fosfataze može biti blokirana tartaratom, osim izoenzima koji potiče iz kostiju i koje je označen kao TRAP₅. Novija istraživanja su pokazala da postoje dve subforme ovog izoenzima _{5a} i _{5b}. TRAP_{5b} karakterističan za osteoklaste. Pretpostavlja se da TRAP_{5a} potiče iz makrofaga. Do sada, testovi za određivanje TRAP su mjerile obje izoforme. Razvijaju se novi testovi kojima bi se specifično određivala TRAP_{5b} koja bi mogla 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. Tokom degradacije kosti, oslobađa se u krv i izlučuje urinom. Smatra nespecifičnim markerom, zato što potiče 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 hidrosilizina nastaju PYD i DPD koji grade ukrižene veze i stabiliziraju kolagen. Ove dvije komponente se oslobađaju tijekom degradacije zrelog kolagena. Na njih ne utječe novoformirani kolagen i nezavisni su od prehrani. Dok je PYD nađen u hrskavicama, kostima, ligamentima, DPD je pronađen samo u kostima i dentinu. U urinu su prisutni kao slobodni i vezani za proteine. Slobodne forme se mogu 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. Ovi fragmenti sadrže ukrižene veze. **beta-CrossLaps.** Kako kost stari, alfa oblik aspartata koji je prisutan u CTx se konvertira u beta oblik (beta-CTx). Beta CTx se oslobađa u krvotok tijekom resorpcije kosti i služi kao specifičan parametar degradacije zrelog kolagena tipa 1. Povišene koncentracije se viđaju kod povećane resorpcije kostiju. **N-telopeptid (NTx-Telopeptid).** Slijed i orijentacija aminokiselina čini ovaj marker specifičnim pokazateljem resorpcije kostiju. NTx molekule osteoklasti mobiliziraju iz kosti u krvotok od kuda se izlučuju urinom. Povišeni nivoi NTx znak su povećane resorpcije kostiju. Navedane parametre potrebno je opetovano 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 ponavljati nego one više, i uz niske vrijednosti ovih parametara može se s velikom vjerojatnošću pretpostaviti usporena koštana pregradnja (prvenstveno adinamička kost). Osim ovih osnovnih parametara svakako je za preporučiti povremenu kontrolu bikarbonata s obzirom na negativan utjecaj acidoze na koštani metabolizam te magnezija s obzirom na vezače fosfata koji sadrže magnezij.

3.1.3. vitamin D

Metode određivanja **25(OH)D₃**, su precizne, i dobra su mjera razine osnovnog supstrata, vitamina D.

3.2. Ultrazvuk

Ultrazvuk paratireoidnih žlijezda s obojenim doplerom, je slikovna dijagnostička metoda kojom se prikazuju povećane i patološki promijenjene paratireoidne žlijezde, neovisno o njihovoj funkciji. Zbog izostanka štetnih posljedica po bolesnika, jednostvanosti izvođenja, preporuča se kao prva morfološka metoda kod sumnje na hiperparatireoidizam, a može se izvoditi i kod najtežih bolesnika (nema kontraindikacija) i ponavljati po potrebi (18-21). Nedostak je subjektivnost metode, odnosno pregled mora izvoditi iskusni liječnik. Normalne zdrave paratireoidne žlijezde ehografski se ne prikazuju, zbog malih dimenzija, uskog kontakta sa štitnjačom i sličnog ehografskog prikaza kao štitnjača (20). Zbog toga se i relativno male žlijezde kod početne hiperplazije ne prikazuju, ili se vide samo jedna do dvije. Napredovanjem sekundarnog hiperparatireoidizma i povećanjem žlijezda one postaju uočljive na ehografskoj slici i vide se kao hipoehogene tvorbe iza režnjeva štitnjače i kaudalno od režneva, djelomično okružene hiperehogenim rubom, s naznačenom vaskularizacijom. Ne prikazuju se odmah sve 4 žlijezde, već se praćenjem bolesnika kod napredovanja bolesti može uočiti porast paratireoidnih žlijezda i pojava nodularne hiperplazije (21), odnosno degenerativnih promjena u obliku fibroze, kalcifikata i cističnih promjena (22). Žlijezde znaju biti i nepravilne, a u kasnoj fazi bolesti i kod tercijarnog hiperparatireoidizma mogu biti i ehogeno prikazane, kada se teško

razlučuju od okoline (23). Osim razlikovanja difuzne i nodozne hiperplazije, ultrazvukom se može izračunati **veličina žlijezde po formuli za ovoid (Volumen= dužina x debljina x širina x 0,523, Težina = 1,1xV)**, što je važno radi odluke o terapiji (više od 90% žlijeda većih od 0,5 ml imaju nodularnu hiperplaziju (24) i refraktorne su na terapiju vitaminom D (25,26). Vrijednost parathormona korelira s veličinom i brojem paratireoidnih žlijezda (odnosno s ukupnom masom tkiva) (27). Ultrazvuk paratireoidnih žlijezda se preporuča učiniti u bolesnika s povišenim PTH na početku bolesti (početno stanje), zatim pri porastu PTH usprkos konzervativnom liječenju, jednom godišnje, te preoperativno. Na osnovi veličine paratireoidnih žlijezda (izračunate po formuli), broja, prokrvljenosti i ehostrukture (difuzna hiperplazija, nodularna hiperplazija), uz značajan porast PTH, odlučuje se o operativnom zahvatu.

Ciljanu citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka s određivanjem PTH u punktatu (28) treba izvoditi kod svih nejasnih prikaza, radi dif. dg. prema bolestima štitnjače, te preoperativno i to one promjene koje nisu tipične za paratireoidnu žlijezdu (sumnja na intratireoidnu paratireoidnu žlijezdu, sumnja na paratireoidnu žlijezdu drugdje na vratu, koja nije u kontaktu sa štitnjačom, a dostupna je punkciji, te punkcija čvorova u štitnjači suspektnih na tumor štitnjače radi istovremene kirurške intervencije). Citološka punkcija se preporuča i kod recidiva bolesti (neadekvatni operativni zahvat, rani recidiv hiperparatireoidizma ili kasni recidiv, te hiperparatireomatoza).

U slučaju kontraindikacije za operativni zahvat, povećane 1-2 paratireoidne žlijezde ili kod recidiva nakon operacije, može se pokušati sklerozirati paratireoidne žlijezde alkoholom (29-32).

UZV paratireoidnih žlijezda treba izvoditi:

1. Kod uznapredovalih oblika sekundarnog i tercijarnog hiperparatireoidizma koji su refraktorni na konzervativnu terapiju, radi identifikacije povećanih paratireoidnih žlijezda, odnosno određivanja oblika hiperplazije (difuzne ili nodularne).
2. Preoperativno radi precizne anatomske lokalizacije što je od pomoći kirurgu pri operativnom zahvatu.
3. Kod recidiva HPT nakon operacije (rani recidiv –perzistentni –kirug nije uspešno odstranio dovoljno tkiva PTŽ; kasni recidiv, hiperparatireomatoza), radi odluke o daljnjem liječenju (reoperacija, sklerozacija).
4. U bolesnika prije dijalize s visokim vrijednostima Ca i PTH.
5. Kontrole kod trajno povišenog PTH refraktornog na medikamentoznu terapiju, radi evidencije progresije bolesti (povećanje broja i veličine paratireoidnih žlijezda, razvoj nodularne hiperplazije), 1-2 puta godišnje

3.3. Scintigrafija

Scintigrafija paratireoidnih žlijezda je slikovna metoda kojom se pomoću radiofarmaka prikazuju hiperfunkcionalne i povećane paratireoidne žlijezde. Primjenjuje se kod bolesnika s klinički i laboratorijski potvrđenim hiperparatireoidizmom za lokalizaciju hiperfunkcionalnog tkiva paratireoidnih žlijezda, uglavnom preoperativno. Danas se najčešće primjenjuje radiofarmaci sestamibi i tetrofosmin, obilježeni tehnecijem (Tc99m pertehnetat), koji se inače koriste za scintigrafiju miokarda, ali se nakupljaju i u promijenjenim paratireoidnim žlijezadma i to u metaboličkim aktivnijim i umnoženim glavnim stanicama i oksifilnim stanicama bogatim mitohondrijima. Ima nekoliko načina snimanja: suptrakcijaska scintigrafija (dual trace scintigraphy) i sekvencijska (dual phase scintigraphy), te planarno i tomografsko slikanje (SPECT -Single Photon Emission Computerized Tomography), (32-34) odnosno kombinacija

scintigrafije i kompjutorizirane tomografije (SPECT-CT), radi još preciznije anatomske lokalizacije (35). Efektivna doza zračenja iznosi oko 6,9 mSv, a CT doprinosi oko 1,2 mSv. Scintigrafija se prvenstveno preporuča za dijagnozu primarnog hiperparatireoidizma (adenoma paratireoidnih žlijezda), ektopično smještenih žlijezda i recidiva bolesti. U sekundarnom hiperparatireoidizmu zbog prisutnih degenerativnim promjena u žlijezdama (nodularna hiperplazija, nekroza, fibroza, cistične promjene), često i relativno malih dimenzija žlijezda, te malog broja mitohondrija u stanicama koje nakupljaju izotop, nalaz može biti lažno negativan (ili se prikaže manje žlijezda nego je vidljivo na ultrazvuku) (36). Zbog toga se scintigrafija preporuča kod visokog parathormona i ehografski negativnog nalaza ili nedostatnog nalaza i sumnje na ektopičnu paratireoidnu žlijezdu, odnosno kod recidiva hiperparatireoidizma i nesklada UZV nalaza, laboratorijskih nalaza i operativnog nalaza. Priprema nije potrebna, a preporuča se izostaviti terapiju s D vitaminom i kalcimimeticima 1-2 tjedna prije pretrage.

U slučaju neuspješnog operativnog zahvata, te nejasnih ili neodređenih ehografskih i scintigrafskih nalaza, te duboko smještenih žlijezda, preporuča se kod reoperacije koristiti intraoperacijsku sondu, kojom se detektira aktivnost Tc99m sestamibi, koji se injicira neposredno prije operacije. Tijekom operacije sondom se lokalizira pojačana aktivnost u paratireodinoj žlijezdi i mjeri se aktivnost nakon ekscizije i u ekscidiranom materijalu. Time se odmah potvrđuje uspješnog operativnog zahvata.

Scintigrafiju paratireoidnih žlijezda treba učiniti: 1. preoperativno kod bolesnika s izraženim sekundarnim hiperparatireoidizmom, kada ultrazvukom nisu nađene sve povećane paratireoidne žlijezde, te kod sumnje na ektopičnu paratireoidnu žlijezdu. 2. kod recidiva nakon operacije 3. intraoperativno pomoću detekcijske sonde. 4. raditi SPECT-CT radi bolje anatomske lokalizacije.

3.4. Biopsija kosti

Histološki pregled bioptičkog uzorka kosti (nakon prethodnog uzimanja tetraciklina u dva navrata u određenom vremenskom intervalu) predstavlja «zlatni standard» u dijagnozi koštane bolesti u bolesnika s KBB. Za preciznu procjenu koštane bolesti u ovih bolesnika često je potrebna i histomorfometrija (uključujući statičke i kinetičke varijable). U bolesnika s KBB obradom bioptičkog uzorka kosti potrebno je procijeniti stupanj koštane pregradnje, mineralizaciju i volumen (4). Postoje četiri osnovna oblika koštanih promjena u bolesnika s KBB definirana na osnovu stupnja koštane pregradnje i mineralizacije:

1. Osteitis fibrosa: stupanj koštane pregradnje je ubrzan, a mineralizacija normalna.
Osteomalacija: stupanj koštane pregradnje smanjen, poremećena je mineralizacija.
3. Adinamička koštana bolest: stupanj koštane pregradnje je smanjen, uz smanjen broj koštanih stanica i aktivnih mjesta remodeliranja.
4. Miješana bolest kosti: stupanj koštane pregradnje ubrzan, poremećena je mineralizacija.

U današnje je doba najčešća koštana promjena u bolesnika s KBB stadija 5 koji se još ne liječe dijalizom adinamična bolest kosti, osobito u dijabetičara (37). Indikacije za biospiju kosti u bolesnika s KBB uključuju kliničke i laboratorijske pokazatelje, ali i nejasne radiološke nalaze.

Kliničke indikacije

- Nejasne spontane frakture
- Suspektna osteomalacija
- Prije paratireoidektomije ukoliko postoji sumnja na nakupljanje aluminija
- Prije primjene bisfosfonata
- Prije davanja antiRANKL protutijela (Denosumab)
- Prije davanja anti-sklerostin protutijela (Romosozumab)

Laboratorijske indikacije

- Nejasan nesklad vrijednosti alkalne fosfataze (ukupna, koštana) i iPTH
- Nejasna hiperkalcemija uz nizak PTH
- Nejasna hipofosfatemija
- Abnormalno visoke vrijednosti cirkulirajućeg aluminija, bazalno ili nakon primjene desferioksamin mesilata, pozitivan desferioksaminski test.
- Prije davanja desferioksamina u slučaju nakupljanja aluminija (a zbog značajnih nuspojava desferioksamina)
- U slučaju sumnje 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.

4. TERAPIJSKE MJERE

Tri su načina na koji se može spriječiti i smanjiti hiperfosfatemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. To su dijeta, vezači fosfata te adekvatna dijaliza. Iako postoje dokazi, eksperimentalni kao i opservacijski o povezanosti hiperfosfatemije s povećanim pobolijevanjem i smrtnosti, nema dokaza kako ispravljanje hiperfosfatemije u ovih bolesnika smanjuje pobolijevanje i smrtnost. Nedostaju randomizirane prospektivne kliničke studije o povoljnom učinku sprečavanja i ispravljanja hiperfosfatemije na srčano-žilne događaje te na teže oblike koštane bolesti. Ipak, na osnovu opservacijskih studija te poznavanja patofizioloških zbivanja, u smjernicama mnogih nefroloških društava postavljene su ciljne vrijednosti koncentracije fosfora u bolesnika s KBB: u bolesnika u stadiju 3-5 KBB unutar su referentnog raspona, a u bolesnika na dijalizi treba smanjiti koncentraciji fosfora do gornje granice referentnog raspona.

Prevenција i liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma obuhvaćaju čitav niz mjera koje uključuju nutritivnu intervenciju, uporabu lijekova, sklerozaciju paratireoidnih žlijezda i operativni zahvat.

4. 1. Nutritivne mjere

Napredovanjem KBB dolazi do nakupljanja fosfora u organizmu zbog smanjenog izlučivanja bubrezima. Ako se zna da fosfor unosimo hranom, nameće se zaključak da smanjenim unosom fosfora možemo utjecati na razvoj sekundarnog hiperparatireoidizma. Ovisno o stadiju bolesti potrebno je što ranije uvesti dijetu sa smanjenim unosom fosfora. Tijekom prosječne dijalize može se odstraniti oko 600-700 mg fosfora. U svakodnevnom je životu teško unijeti manje od 700 mg fosfora dnevno jer gotovo je sva hrana bogata bjelančevinama bogata 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 koji sadrže velike količine fosfora. Kako je neophodno izbjeći razvoj proteinsko-energetske pothranjenosti, a većina navedenih namirnica su ujedno 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 budući da većina konzervansa sadrži fosfate. Potrebno je naučiti da se fosfor iz biljnih izvora slabije apsorbira od fosfora u namirnicama životinjskog porijekla. Ukratko, edukacija bolesnika, ali i medicinskog osoblja predstavlja ključnu odrednicu uspješnosti regulacije fosfora bolesnika s KBB (38-40) (Tablica 2).

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

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

Iako se radi i izuzetno važnom problemu koji zadire u svakodnevicu bolesnika, nema sustavnih istraživanja na temu prehrane i regulacije fosfora. Ruso i suradnici su randomizirali 90 bolesnika u stadiju 3-5 KBB u skupinu sa smanjenim unosom fosfora hranom, skupinu sa smanjenim unosom fosfora i fiksnom dozom (2 g) kalcij-karbonata, ili skupinu sa smanjenim unosom fosfora i sevelamer-hidrokloridom, te ih pratili kroz 2 godine s ciljem praćenja kalcifikacija koronarnih arterija. Progresija kalcifikacija nije zabilježena samo u skupini tretiranoj sevelamerom uz smanjen unos fosfora (41). Dijeta sa smanjenim unosom proteina i

fosfata rezultirala je smanjenjem fosfaturije u bolesnika sa šećernom bolesti tip I u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika, a bez pogoršanja nutritivnog statusa (42). Lafage-Proust i sur. su nakon 5 godina uporabe dijeta s vrlo niskim udjelom bjelančevina i vrlo niskim udjelom fosfora zaključili 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 (43). Treba naglasiti da se radi o starijim istraživanjima i da se suvremeni pogled na nutritivni status bolesnika u velikoj mjeri razlikuje od onoga prije dva desetljeća. U studiji s kontroliranim unosom kalcija i fosfora u bolesnika s KBB stadija 3-5, bolesnici s neutralnom ravnotežom kalcija na početku istraživanja razvili su hiperkalcijemiju uz primjenu 1.5 g CaCO₃ dnevno, a bez utjecaja na ravnotežu fosfora, te uz tek blago povećanje fosfaturije (44). Autori zaključuju da je potreban oprez s uporabom CaCO₃ u predijaliznom stadiju KBB, zbog mogućeg odlaganja kalcija u meka tkiva. Neophodna su daljnja istraživanja povezanosti prehrane sa regulacijom fosfora i razvojem sekundarnog hiperparatiroidizma u različitim stadijima KBB.

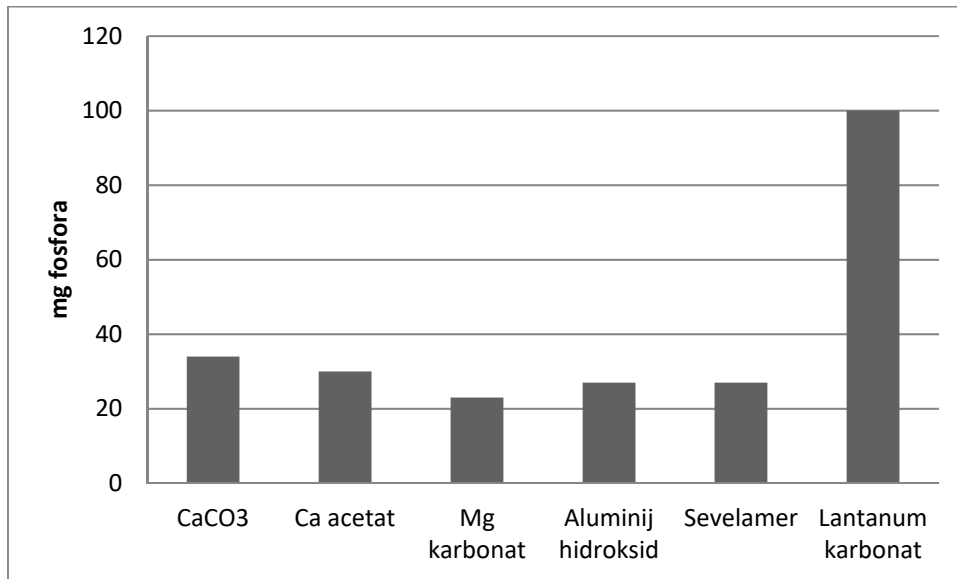
4.2. Lijekovi u prevenciji i liječenju sekundarnog hiperparatiroidizma

4.2.1. Vezači fosfora

Vezači fosfora su lijekovi koji sprečavaju 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 (45).

Kao što je prethodno navedeno, bolesnike u 2. i 3. stadiju KBB trebalo bi upozoriti na hranu bogatu fosforom, posebno na hranu koja sadrži konzervanse bogate fosfatima. U ovim stadijima bubrežne bolesti ne mora biti značajnije hiperfosfatemije, ali na račun povećane koncentracije PTH i FGF23 (46). U bolesnika s povećanom koncentracijom fosfora neophodno je uz dijetu započeti terapiju vezačima fosfata. Kalcijski vezači fosfata su prema većini smjernica prvi lijek izbora. Kako je preporučena količina unosa kalcija u ovih bolesnika 2000 mg dnevno, a u 1 g kalcij karbonata ima 400 mg kalcija doza lijeka ne bi trebala biti veća od 3 g (47,48). Druga mogućnost je primjena vezača fosfata koji je kombinacija kalcij acetata i magnezij subkarbonata. Rizik hiperkalcemije je značajno manji, a prednost može biti povoljan učinak magnezija u prevenciji patoloških kalcifikacija krvnih žila (49). U bolesnika s dokazanim kalcifikacijama te adinamičnom lezijom kosti te nižim koncentracijama PTH poželjno je ne rabiti kalcijске vezače fosfata. Upotrebu kalcijških vezača fosfata trebalo bi prekinuti u slučaju povremene ili trajne hiperkacemije. Ako se dijetom i kalcijškim vezačima fosfata ne uspije ispraviti hiperkacemija u terapiju treba uvesti nekalcijške vezače fosfate (sevelamer karbonat). Nekalcijški vezači fosfata indicirani su i u bolesnika s hiperfosfatemijom i hiperkalcemijom. Liječenje se može nastaviti i kombinacijom dvije vrste vezača fosfata, kalcijških i nekalcijških vezača fosfata (49). U bolesnika na dijalizi nekalcijški vezač fosfora može biti prvi lijek izbora. I u ovih bolesnika može se primijeniti istovremeno i kalcijški i nekalcijški vezač fosfata (50). Lantan karbonat te novi vezači fosfata koji sadrže željezo nisu registrirani u našoj zemlji.

Vezači fosfata se uzimaju uz svaki obrok. Doza ovisi o veličini obroka. Prema nekim smjernicama kalcijške vezače fosfate trebalo bi uzeti odmah iza obroka, a nekalcijške neposredno prije obroka (51). Suradljivost bolesnika je veliki problem, zbog čega je neohodna stalna edukacija bolesnika o značaju prevencije hiperfosfatemije i redovitog uzimanju vezača fosfata.



Slika 1. Kapacitet vezanja fosfora različitih vezača koji se rabe u kliničkoj praksi. Vrijednosti za 750 mg CaCO₃, 663 mg Ca acetata, 300 mg Mg karbonata, 5 ml aluminijevog hidroksida, 800 mg sevelamera, 1 g lantanum karbonata. Prilagođeno prema Daugirdas Seminars in dialysis 2011; 24:41-9. i Marzin Am J Kidney Dis 2011; 57:700-6.

Figure 1. Phosphate binding capacity of different binders used in clinical practice. Values for 750 mg CaCO₃, 663 mg Ca acetate, 300 mg Mg carbonate, 5 ml aluminium hydroxide, 800 mg sevelamer, 1 g lanthanum carbonate. Adapted according to Daugirdas Seminars in dialysis 2011; 24:41-9. and Marzin Am J Kidney Dis 2011; 57:700-6.

4.2.2. Vitamin D

Koncentracija kalcidiola - 25(OH)D je mjera „vitamin D“ statusa. Korelira s koncentracijom 1,25 (OH)₂D. Koncentracija korelira s apsorpcijom kalcija u crijevu. Kalcitriol - 1,25 (OH)₂D, aktivan je oblik vitamina D. Pojačava apsorpciju kalcija i fosfora u gastrointestinalnom traktu, inducira sazrijevanje osteoklasta, pospješuje odlaganje kalcija u kost, te suprimira PTH. Paricalcitol - 19-nor-1,25-(OH)₂-vitamin D₂, analog je aktivnog oblika vitamina D₂. Selektivni je aktivator receptora vitamina D.

Vitamin D₂ (ergocalciferol) nalazi se u određenim vrstama hrane te u vitaminskim preparatima. Vitamin D₃ (kolecalciferol) nalazi se u hrani, vitaminskim preparatima, a najveći izvor vitamina D₃ je koža izložena ultravioletnom zračenju, i to B zrakama. 7- dehidrokolesterol se fotolizom se pretvara u pre-vitamin D₃, a potom termalnom izomerizacijom u VD₃. Ovaj prohormon u u jetri biva konvertiran u 25-hidroksikolecalciferol, 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 se veže za vitamin D vežući protein koji biva filtriran u glomerulima, proksimalne stanice kanalića bubrega isti preuzimaju endocitozom posredovanom megalinom. U proksimalnim stanicama kanalića bubrega 25(OH)D biva aktiviran u 1,25(OH)₂D (dihydroxycholecalciferol, kalcitriol), pomoću 1- α -hidroksilaze). Potonji je enzim značajno aktivno reguliran osovnom Ca²⁺-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)₂D 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- α -hidroksilacija 25(OH)D u 1,25(OH)D ovisna je o količini supstrata, aktivnosti lokalne 1- α -hidroksilaze i 24 hidroksilaze. Periferna 1- α -hidroksilaza nije regulirana parathormonom niti FGF 23, ali je aktivirana medijatorima upale.

Izraženost VDR je gotovo ubikvitarna, a osovina 1,25(OH)D-VDR ima čitav niz neklasičnih bioloških djelovanja:

- 1) Nefroprotektivno djelovanje; upala ↓
 - antiproteinuričko djelovanje
 - ↑ ekspresija nefrina
 - supresija renina, reninskih receptora, angiotenzina II, angiotenzin1 receptora, VEGF (od engl. vascular endothelial growth factor, TGF β (od engl. transforming growth factor beta),
 - ↓ aktivacija NF- κ B (nuklearni faktor κ B)
 - anti EGFR (od 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-aldosteron sustava
 - Regulacija atrijskog natriuretskog peptida
 - Kontrola upale
 - Inhibicija proliferacije stanica glatkih mišića
- 4) Imunomodulacija limfocita, makrofaga, dendritičkih stanica
- 5) ↑ uništavanje M. tuberculosis Antiproliferativno djelovanje na stanice kože, povoljno djelovanje na diferencijaciju stanica Regulacija apoptoze i antitumorska aktivnost
- 8) Kontrola mišićnih i neuralnih funkcija

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

Unatoč navedenim, teoretski vrlo zanimljivim povoljnim učincima vitamina D, kontrolirane, randomizirane studije PRIMO i OPERA nisu uspjele pokazati pozitivan učinak snižavanja PTH parikalciolom na srčanu strukturu. PRIMO studija je procjenjivala učinak parikalciola na indeks mase lijeve klijetke (LVMI) i dijastoličku funkciju tijekom 48 tjedana praćenja u ispitanika sa stadijem 3 i 4 KBB i umjerenom hipertrofijom lijeve klijetke. Iako je liječenje parikalciolom 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 parikalciolom (20.9%) u odnosu prema kontrolnoj skupini (0.9%) (52). Studija OPERA je bila slično dizajnirana, ali su bolesnici bili s uznapredovalijim stadijem KBB i izraženijom hipertrofijom lijeve klijetke. Rezultat je bio kao i u PRIMO studiji – parikalciol nije utjecao na hipertrofiju lijeve klijetke, ali je ta skupina imala značajno češće hiperkalcijemije (53).

Prevelike doze vitamina D uzrokuju hiperkalcemiju, povećavaju rizik vaskularnih kalcifikacija, pojačavaju krutost arterija i hipertrofiju lijeve klijetke. Supstitucija vitamina D povisuje razinu 25(OH)D i 1,25(OH)₂D, snižuje razinu iPTH, ne povisuje rizik hiperfosfatemije. Upitno je da li ova supstitucija ima povoljan utjecaj na srčano-žilni sustav te koštani metabolizam (54).

Za sada nije poznata poželjna razina 25(OH)D u bolesnika s KBB. Jedna od preporuka u bolesnika s KBB je uzimati 600-1800 IU kolekalciferola dnevno. 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.

4.2.3. 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, te još bolje u kombinaciji s niskom dozom analoga kalcitriola snižuje PTH (55). Studija EVOLVE (od engl. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events) je zamišljena s ciljem ispitivanja utjecaja sinakalceta na složeni ciljni događaj, odnosno vrijeme do smrti, srčanog udara, hospitalizacije zbog nestabilne angine, zatajenja srca ili perifernog vaskularnog zbivanja. U primarnoj analizi nije zabilježena statistički značajna razlika između sinakalceta i placeba s obzirom na primarni cilj studije (56). 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 obzirom na navedene razlike, nađeno je nominalno statistički značajno smanjenje rizika razvoja srčano-krvožilnih događaja i potrebe za paratiroidektomijom (57). Daljnje subanalize pokazuju značajno smanjivanje rizika smrti u osoba starije životne dobi, ali ne i u mlađih bolesnika što bi moglo biti posljedica postojećeg srčano-krvožilnog rizika u starijih (57), kao i smanjivanje rizika fraktura za 16 do 29% (58). Meta-analiza osamnaest studija (7446 ispitanika) pokazuje da rutinska primjena sinakalceta u bolesnika na dijalizi nema značajan utjecaj na smrtnost, ima nejasan učinak na srčano-žilne bolesti, ali prevenira paratiroidektomiju i hiperkalcemiju, uz povećanu učestalost hipokalcemija, mučnine i povraćanja. Sinakalcet smanjuje serumski PTH i kalcij, ali bez značajnog utjecaja na fosfor (59). Radna skupina Europskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, ERA-EDTA je nedavno objavila stajalište radne skupine za CKD-MBD prema kojemu nije opravdana uporaba sinakalceta s

ciljem poboljšanja preživljenja u bolesnika sa stadijem VD KBB i biokemijskim obilježjima sekundarnog hiperparatiroidizma (60). Preporučuju randomiziranu studiju s tri skupine ispitanika: sinakalčet vs. paratiroidektomija vs. placebo uz maksimalnu standardnu terapiju.

4.2.4. 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 osteoporoze u postmenopauzi kod visokog rizika fraktura, u bolesnika s anamezom prijeloma, te u bolesnika koje su neuspješno liječene ostalim lijekovima protiv osteoporoze. Koristi se i u hipogonadalnoj osteoporozi muškaraca, kao i kod gubitka kosti uslijed terapije kortikosteroidima, kao i u adinamičnoj koštanoj bolesti. Njegove najčešće nuspojave uključuju mučninu, glavobolju, slabost i bolove u ekstremitetima. Bolja učinkovitost je postignuta u kombinaciji s denosumabom (61).

Denosumab

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

AMG 416

AMG 416 je dugodjelujući peptidni agonist CaSR koji se primjenjuje intravenski, s posljedičnim smanjivanjem PTH unutar 30 minuta od primjene, te najjačim djelovanjem nakon 24 do 48 sati od primjene. Najčešće nuspojave su uključivale simptomatsku hipokalcemiju (7%), grčeve u mišićima, mučninu, povraćanje i proljev. Rezultati faze II ispitivanja na bolesnicima koji se liječe hamodijalizom su pokazali da AMG 16 (velcalcetide) u dozi od 10 mg i 5 mg tijekom 4 tjedna smanjuje PTH za 49.4% odnosno 33.0% u odnosu na početnu vrijednost ($p < 0.05$ za obje skupine u usporedbi s placebo) (66). AMG 416 ne prelazi krvno-moždanu barijeru zbog čega bi mogao izazivati manje gastrointestinalnih nuspojava u odnosu prema oralnom sinakalchetu koji prelazi krvno-moždanu barijeru i može aktivirati CaST u periventrikularnim područjima mozga. Nadalje, AMG416 se primarno odstranjuje bubrezima, ne utječe na izoenzime citokroma, što smanjuje rizik interakcija među lijekovima, za razliku od sinakalceta koji se prvenstveno odstranjuje jetrom i to putem nekoliko izoenzima sustava citokroma (67). Intravenska primjena tijekom postupka hemodijalize osigurava suradljivost bolesnika.

Ostali lijekovi u istraživanju

CTAP101 je oblik kalcifediola s modificiranim otpuštanjem koji je u fazi II b/ 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 (68). 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 dramatično snizuje PTH, bez utjecaja na kalcij i fosfor (69). CTAP018 djeluje kao agonist receptora za vitamin D i CYP24 inhibitor. U razvoju su i KHK-7580 i ASP7991, kao i vezač fosfora koji sadrži željezo, PA21 (70). U fazi III kliničkih ispitivanja, PA21 nije bio inferioran sevelameru, ali uz manje opterećenje tabletama. U Sjedinjenim Američkim Državama je odobrena uporaba ferro-citrata kao vezača fosfora nakon što je pokazano da kontrolira fosfor, povećava zalihe željeza, te smanjuje potrebu za parenteralnom primjenom željeza i lijekova koji stimuliraju eritropoezu u populaciji bolesnika kojima se bubrežna funkcija nadomješta dijalizom (71).

4.2.5. Čimbenici od strane dijalize

Začudjuće je malo studija na temu utjecaja dijalize na biokemijske pokazatelja CKD-MBD. Studije su u pravilu male, retrospektivne i nekontrolirane. Treba istaknuti studiju Culletona i sur. koji su uspoređivali utjecaj produžene noćne hemodijalize 6 puta tjedno na biokemijske parametre CKD-MBD. U usporedbi sa standardnom hemodijalizom u trajanju od 4 sata tri puta tjedno, bolesnici koji su liječeni produženom hemodijalizom su imali značajno niži fosfor i PTH, dok je kalcij bio podjednak u obje skupine. Bolesnici su na produženoj hemodijalizi zahtijevali manje doze vezača fosfora. Ova je studija najbolji dokaz da protokol dijalize značajno utječe na koštano-mineralni metabolizam (72).

4.3. Paratireoidektomija

4.3.1. Indikacije za paratireoidektomiju

Iako je učinjen značajan napredak u našem poznavanju patogeneze sekundarnog hiperparatireodizma te u mogućnostima liječenja (vezači fosfata, analazi vitamina D te kalcimimetici) u nekih bolesnika indicirano je kirurško liječenje. Iako se kirurško liječenje sekundarnog hiperparatireodizma primjenju u kliničkoj praksi preko pola stoljeća ne postoje jedinstvene indikacije za kirurško liječenje (73). U smjernicama se kao indikacije najčešće navodi 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 se ne navodi značaj određivanja veličine paratireoidnih žlijezda, tj. razlikovanje nodularne od difuzne hiperplazije (74). Naše iskustvo, te nekih drugih autora je kako pored biokemijskih i radioloških znakova sekundarnog hiperparatireodizma značajno odrediti veličinu paratireoidnih žlijezda. U slučaju nodularne hiperplazije (promjer žlijezde > 1 cm ili volumen > 0,5 cm³) medikamentzno liječenje je neuspješno (75,76).

Na osnovu dugogodišnjeg kliničkog iskustva mišljenja smo kao je kirurško liječenje sekundarnog hiperparatiroidizma indicirano u slijedećih bolesnika:

1. PTH 8-10 x iznad referentne vrijednosti (>500 pg/ml).
2. UZV vrata-nodularna hiperplazija jedne ili više paratiroidnih žlijezda.
3. Rtg skeleta: koštane lezije tipične za sekundarni hiperparatiroidizam, patološke kalcifikacije, posebno pojava kalcifikacije uz povišeni PTH.
4. Svrbež.
5. Bolovi u kostima.

Biopsija kosti nije neophodna prije kirurškog zahvata, ali ako postoji sumnja na eventualnu aluminijsku intoksikaciju poželjno je prije paratiroidektomije učiniti biopsiju kosti uz odgovarajuću histološku analizu.

4.3.2. Kirurško liječenje hiperparatiroidizma kod KBB

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

Danas se primjenjuju tri različite kirurške metode (77):

- subtotalna paratiroidektomija (s odstranjenjem 3 i ½ žlijezde, ½ žlijezde ostaje *in situ*)
- totalna paratiroidektomija (odstranjenje sve 4 paratiroidne žlijezde) s autotransplantacijom tkiva žlijezde
- totalna paratiroidektomija bez autotransplantacije (2B).

Kod tercijarnog hiperparatiroidizma primjenjuju se dvije kirurške tehnike, subtotalna paratiroidektomija i totalna paratiroidektomija s autotransplantacijom. U svim slučajevima potrebna je krioprezervacija odstranjenog tkiva paratiroidnih žlijezda radi kasnije reimplantacije u slučaju postoperativnog hiperparatiroidizma. Koja će se od kirurških tehnika primijeniti ovisi o znanju, sposobnosti i iskustvu operatera. U slučajevima tercijarnog hiperparatiroidizma radi se subtotalna paratiroidektomija s timektomijom radi smanjivanja rizika od recidiva (često se ektopične paratiroidne žlijezde nalaze u tkivu timusa). Neki autori preporučavaju ograničene resekcije na jednu ili dvije žlijezde. Kod bolesnika s KBB sve 4 paratiroidne žlijezde su hiperplastične, dok je kod tercijarnog HPT u 1/3 bolesnika prisutan pojedinačni ili dvostruki adenom (23,78). Tiponez i suradnici navode prisutnost 5.2 puta većeg rizika od perzistirajućeg ili ponavljajućeg HPT nakon limitirajućih resekcija paratiroidnih žlijezda kod tercijarnog hiperparatiroidizma (79). Uspješnost liječenja bolesnika sa sekundarnim hiperparatiroidizmom kod sve tri metode vrlo je visok i kreće se 90%-100% (77,80). Kod bolesnika s tercijarnim hiperparatiroidizmom kirurško liječenje je također uspješno (23,78). Postoperativni perzistentni ili ostatni hiperparatiroidizam općenito je posljedica neadekvatne primarne resekcije paratiroidnih žlijezda ili/i ektopične pete paratiroidne žlijezde. Svaki ovakav slučaj zahtjeva reoperaciju. Postoperativno kod bolesnika sa sekundarnim hiperparatiroidizmom rizik recidiva povećava se s vremenom bez obzira na primjenjenu kiruršku tehniku. Subtotalne i totalne paratiroidektomije s autotransplantacijom imaju veći rizik od nastanka recidiva hiperparatiroidizma (5%-80%) od totalne paratiroidektomije bez autotransplantacije (0-4%) (81-83). Postoperativni rizik razvoja hiperparatiroidizma kod bolesnika s tercijarnim hiperparatiroidizmom je značajno niži, između 0-8%, i veći je kod bolesnika s nodularnim tipom hiperplazije paratiroidnih žlijezda (23). Kirurško liječenje bolesnika s perzistentnim ili rekurirajućim hiperparatiroidizmom kod

koji je učinjena totalna tiroidektomija s autotransplantacijom izvodi se u lokalnoj anesteziji. Uspjeh reoperacije je od 70%-100% (81).

5. SPECIFIČNOSTI LIJEČENJA OBZIROM NA STADIJ KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

5.1. Predzavršni stadij kronične bubrežne bolesti

Promjene u mineralnom metabolizmu kostiju i promjene u homeostazi Ca i P pojavljuju se rano u KBB, već kod sniženja GF ispod 60 ml/min, te napreduju kako se GF snižava.

1. Preporučujemo mjerenje serumskih razina kalcija, fosfata, PTH i aktivnost alkalne fosfataze najmanje jednom u odraslih osoba s KBB - GFR < 45 ml / min / 1,73 m² (GFR kategorije G3b-G5) kako bi se utvrdilo osnovne vrijednosti, o kojima će ovisiti daljnja učestalost praćenja (1 C).
2. Kod odraslih osoba s GFR < 45 ml/min /1,73 m² (GFR kategorije 3b-5) preporučujemo održavanje koncentracije serumskog fosfata u vrijednostima normale određenih vrijednostima raspona lokalnog laboratorija (2C).
3. Ukoliko vrijednosti serumskog fosfora nisu u granicama normale preporučamo provoditi dijetu sa smanjenim unosom fosfata, te uvesti vezače fosfora; kalcijev karbonat, kalcij acetat magnezij karbonat te sevelamer karbonat (*za posljednja bi dva lijeka bilo bi poželjno da se dodaju na listu HZZO-a za predijalizne bolesnike*) (2B).
4. U slučaju da ne postoji laboratorijski dokaz manjka vitamina D u bolesnika s KBB koji se ne liječe dijalizom ili ne sumnjamo na manjak vitamina D, ne preporuča se propisivati rutinski vitamin D ili analoge, a s ciljem snižavanja serumске vrijednosti PTH. U Republici Hrvatskoj u većini centara nije dostupno rutinsko određivanje razine 25(OH) Vit D u krvi. U nižim stadijima KBB dolazi do smanjenja serumске koncentracije 1,25(OH)2D, a posljedica toga je povišenje serumске koncentracije PTH. Nedostatkom vitamina D smatramo koncentraciju 25(OH)D u serumu bolesnika koja je manja od 50 nmol/l (20 ng/ml). Niže vrijednosti 25(OH)D povećavaju rizik za prijelome kostiju te ukupnu smrtnost. U bolesnika s manjkom vitamina D, njegovo nadomještanje pojačava mineralnu gustoću kostiju i mišićnu snagu, smanjuje rizik za prijelome kostiju i smanjuje serumsku vrijednost PTH. U bolesnika koji nemaju dokazan nedostatak vitamina D, liječenje istim 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 posljedične hiperkalcemije i /ili hiperfosfatemije. Studije koštanih ishoda još nisu objavljene (60).
5. Preporučamo razine PTH 7-11 pmol/L (60-100 pg/ml) u stadiju 4 KBB (KK 15-30 ml/min), odnosno 15-30 pmol/L (130-280 pg/ml) u stadiju 5 KBB - prije liječenja dijalizom. (naslonjeno na K/DOQI, KDIGO ne daje preporuke za razine PTH prije liječenja dijalizom) (2 B).
6. U slučaju vrijednosti Ca, P, AIP i PTH unutar referentnih vrijednosti preporučamo kontrolu ovih nalaza 1 x godišnje (osim u slučaju kada dođe do naglog smanjenja GF).

7. U stadiju 4 KBB kod urednih vrijednosti Ca, P i AIP, a povišene razine PTH >11 pmol/L (60-100 pg/ml) preporučamo laboratorijsku kontrolu za 6 mjeseci, a u slučaju opetovane razine PTH >11 pmol/L (>100 pg/ml) 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)Vit D u serumu.
8. Ne preporuča se propisivati liječenje bisfosfonatima bolesnicima s KBB u kojih je GFR < 30 ml/min/1,73 m² (KBB stadij 4 i 5) bez snažne kliničke indikacije. Učinkovitost primjene bisfosfonata nije dovoljno ispitivana u bolesnika s KBB. Indikacije za njihovu primjenu su osteoporoza, promjene u strukturi i gustoći kostiju usljed dugotrajne primjene kortikosteroida, maligna te Pagetova bolest. Primjena bisfosfonata u bolesnika s KBB koji imaju GFR 30- 60 ml/min/1,73 m² uz normalnu serumsku vrijednost PTH istovjetna je kao i za populaciju bolesnika bez KBB uz mogućnost prilagodbe doze. U bolesnika s KBB koji imaju GFR < 30 ml/min/1,73 m² dijagnoza osteoporoze je kompleksna te je često udružena s drugim oblicima bubrežne osteodistrofije. U bolesnika s adinamičnom koštanom bolesti nedostaju podaci o učinkovitosti primjene bisfosfonata na čvrstoću kostiju i žilne kalcifikacije.
9. Kod bolesnika s KBB stadij 3-5 s evidentnom CKD-MBD ne preporučamo da se biopsija kosti radi rutinski zbog toga što koštani poremećaj nije prediktor rizika od frakture kosti kao što je u općoj populaciji (2B). Biopsiju kostiju treba razmotriti osobito ako se planira antiresorptivno liječenje (2C), te u bolesnika sa KBB stadija 5 - predijaliza s neobjašnjivom frakturom, perzistirajućom koštanom boli, neobjašnjenom hiperkalcemijom, neobjašnjenom hipofosfatemijom, sumnjom na aluminijsku toksičnost, prethodna terapija bisfosfonatima (2bC).
10. Procjena ekstraskelatalnih kalcifikacija – vaskularnih i valvularnih može se učiniti RTG snimkom abdomena –lateranom (aorta), RTG urotrakta sa zdjelicom (ilijačne arterije), te ehokardiografijom.

Algoritam zbrinjavanja CKD-MDB u predzavršnim stadijima KBB:

1. Odrediti Ca, P i iPTH u serumu

1. Kalcij i fosfor mjeriti na svakoj kontroli (barem 3 puta godišnje)
2. Ukoliko je nalaz iPTH unutar unutar referentnih vrijednosti - ponoviti određivanje za godinu dana
3. Ukoliko je nalaz graničan (iPTH do 2x gornje granice) – ponoviti za šest mjeseci
4. Ukoliko su značajno povišeni i imaju trend porasta – započeti liječenje

2. Terapija hiperfosfatemije

1. Dijeta siromašna fosfatima
2. Vezači fosfata: (I A)
 - Uzimaju se isključivo uz obrok
 - Aluminijski vezači fosfata kod teške hiperfosfatemije (preporuka je male doze do 4 tjedna, ali nikako ne dulje od 4 mjeseca)

- Kalcijski vezači fosfata samo ukoliko bolesnik nema povišene vrijednosti kalcija u serumu: maksimalna preporučena doza kalcijevog karbonata do 3 g dnevno
- 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 hipermagnezemija
- U slučajevima kada su kalcijevi vezači fosfata kontraindicirani u terapiju uvesti sevelamer karbonat u maksimalnoj dozi 14,4 g podjeljenoj prema broju obroka; preporuka maksimalne doze dnevno u slučaju da bolesnik ima tri obroka: 7,2 g = 3 x 3 kapsule ili 3 x 2,4 g (prašak).

3. Terapija vitaminom D

1. Ukoliko je iPTH povišen više od dva puta od gornje granice normalnih vrijednosti preporuča se uporaba kalcitriola ili analoga vitamina D:
 - Preporučena doza kalcitriola 0,25 – 0,5 mcg ili alfakalcidola 0,25-0,5 mcg dnevno
 - Bolesnici koji na terapiju kalcitriolom ili alfakalcidolom nemaju adekvatan odgovor – preporuka odluke Bolničkog povjerenstva o nastavku liječenja parikalciolom (2C)
3. Liječenje parikalciolom nije odobreno od strane HZZO-a u stadiju 3b-5
4. Liječenje sinakalcetom nije odobreno od strane HZZO-a u stadiju 3b-5
5. Bilo bi poželjno da se liječenje parikalciolom i sinakalcetom odobri od strane HZZO-a za sve bolesnike kojima je terapija potrebna, a uz preporuku nefrologa.

5.2. Metabolička bolest kosti u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti kod nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom

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

1. Terapija hiperfosfatemije

1. Dijeta siromašna fosfatima
2. Medikamentozna terapija kao u predijaliznoj fazi
3. Ne koristiti dijalizat s koncentracijom Ca $> 1,5$ mmol/L
4. Kod ekstremno povišenih vrijednosti fosfata povećati dozu dijalize te eventualno koristiti konvekcijske metode

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

1. Pri vrijednosti iPTH 2 – 9 x iznad gornje granice normalnih vrijednosti treba pratiti trend (ukoliko postoji porast - određivati vrijednosti PTH svaka 2 mjeseca)
2. Osnovna odrednica odabira terapije su vrijednosti kalcija i fosfora.

- a. Ukoliko su i kalcij i fosfor prema gornjoj granici normale ili iznad nje, preporučuje se terapija sinakalcetom budući da 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, obzirom da bi sinakalcet dalje snizio kalcij
3. U bolesnika koji započnu liječenje dijalizom, može se nastaviti lijek iz predijalizne faze, a u slučaju daljnjeg povišenja vrijednosti iPTH prednost dati parikalciolu parenteralno. Nakon postizanja nižih vrijednosti iPTH ($< 70\text{pmol/L}$) prijeći na peroralnu primjenu.
 4. Kod blagog povišenja vrijednosti iPTH dati parikalciol 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 x viša od gornje granice normalnih vrijednosti uz trend porasta a prisutna je hiperkalcemija, razmotriti uporabu kalcimimetika (kalcimimetik (sinakalcet) se može koristiti u terapiji samostalno ili u kombinaciji)
 7. Preporučena početna doza sinakalceta za odrasle je 30 mg 1x dnevno. Dozu titrirati svaka 2 do 4 tjedna, do maksimalne doze od 180 mg 1x dnevno (ciljna vrijednost iPTH 15,9-31,8 pmol/l) (2C)
 - o Preporučuje se kontrolirati PTH-a 4 tjedna nakon započete terapije ili korekcije doze
 - o Za vrijeme terapije održavanja, vrijednosti PTH-a treba kontrolirati svakih 3-6 mjeseci
 - o Tijekom titriranja doze, serumska vrijednost kalcija treba se kontrolirati unutar tjedan dana od započete terapije ili korekcije doze sinakalceta
 - o Kada je postignuta doza održavanja, vrijednost serumskog kalcija potrebno je kontrolirati mjesečno
 - o Ako se vrijednost kalcija smanji ispod donje granice referentnih vrijednosti, u liječenje se može uvesti kalcitriol, alfakalcidol ili parikalciol
 8. Ukoliko se samostalnom terapijom sinakalcetom ne postigne zadovoljavajuće smanjivanje iPTH, a serumski fosfor i kalcij su u referentnim vrijednostima, u terapiju se može uvesti kalcitriol, alfakalcidol ili analog vitamina D.
 9. Ukoliko se samostalnom terapijom kalcitriolom, alfakalcidolom ili analogom vitamina D ne postigne zadovoljavajuće smanjivanje iPTH, a vrijednosti kalcija nisu ispod $2,2\text{ mmol/l}$, u terapiju se može dodati sinakalcet uz praćenje serumskog kalcija (2C)
3. Terapija parikalciolom
 1. Peroralna terapija svaki drugi dan (3 x tjedno, na HD)
Inicijalna doza - koncentracija iPTH (pmol/L)/7
Titracijska doza - koncentracija iPTH (pmol/L)/7
 2. Intravensko doziranje parikalcitola - putem krvožilnog pristupa na HD 3x tjedno za vrijeme HD
Inicijalna doza u mcg = Početna vrijednost serumskog iPTH (pmol/L)/8
Maksimalna doza korištena u kliničkim studijama iznosi 40 mcg.

Prilagodba doze (Tablica 3).

Tablica 3 / 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 parikalcitola / Pericalcitol dose adjustment
Ista ili veća / Same or higher	Povećati dozu za 2 do 4 mcg / Increase dose for 2-4 mcg
Manja za < 30% / Decreased <30%	
Manja za ≥30%, ≤60% / Decreased ≥30%, ≤60%	Održavati dozu / Maintain the dose
Manja > 60% / Decreased >60%	Smanjiti dozu za 2 do 4 mcg / Decrease dose for 2-4 mcg
iPTH < 15.9 pmol/l / iPTH < 15.9 pmol/l	

Kad je postignuta doza održavanja razine kalcija i fosfata treba kontrolirati jednom mjesečno. Kontrola razine serumskog iPTH svaka dva mjeseca do postizanja stabilnih vrijednosti, potom svaka 4 mjeseca.

U slučaju trajno niskih vrijednosti iPTH (<15 pmol/L tj 2x 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 parikalcitola

5.3. Poremećaj mineralnog metabolizma nakon transplantacije bubrega

Perzistirajući hiperparatireoidizam pretpostavlja značajan problem u bolesnika s presađenim bubregom (84). U većine bolesnika nakon transplantacije bubrega prisutni su poremećaji mineralnog metabolizma zbog niza čimbenika: funkcije presatka (većina bolesnika je nakon transplantacije u stadiju 3 KBB), činjenice da poremećaji prisutni prije transplantacije u većoj ili manjoj mjeri perzistiraju nakon transplantacije, kao i negativnog djelovanja imunosupresivnih lijekova na koštani metabolizam (prvenstveno kortikosteroidi i kalcijneurinski inhibitori).

U bolesnika s presađenim bubregom se savjetuje ispravljanje statusa vitamina D - supstitucija kolekalciferolom (pri tom uzeti u obzir i stupanj bubrežnog zatajenja) (85), tim više što se nakon transplantacije preporuča izbjegavanje sunca zbog rizika razvoja tumora kože. Progresija hiperparatireoidizma može zahtijevati paratireoidektomiju, ali treba naglasiti da u bolesnika s presađenim bubregom nakon paratireoidektomije može doći do prolaznog ili trajnog pogoršanja bubrežne funkcije (86). Iz istog je razloga eventualno potrebnu paratireoidektomiju poželjno odgoditi barem 6 mjeseci po transplantaciji. Također, oporavak koštane mase lošiji je u bolesnika s presađenim bubregom nego u bolesnika na dijalizi (87). Kalcimimetici snižavaju

serumski kalcij i iPTH, a povisuju fosfat. Evenpoel i suradnici (88) nakon godine dana davanja sinakalceta nisu našli porast koštane mase u području lumbarnog dijela kralježnice, vrata femura odnosno distalnog radijusa, niti su zabilježili sniženje koštanih pokazatelja ubrzane koštane pregradnje. Usprkos visokih vrijednosti iPTH i hiperkalcijemije u bolesnika s presađenim bubregom pri analizi bioptičkog uzorka kosti nerijetko se nađe nizak stupanj koštane pregradnje. U obradi hiperkalcemije svakako odrediti kalciuriju, odrediti odnos klirensa kalcija i kreatinina. Ukoliko se procijeni da je hiperkalcemija posljedica hiperparatireoidizma (Ca:kreatinin klirens > 0,02) liječenje kako je ranije navedeno, dok u slučaju da je Ca:kreatinin klirens < 0,01, postoji značajna vjerojatnost poremećene osjetljivost kalcij osjetljivih receptora (89), te je jedina dostupna terapijska mjera redukcija unosa kalcija.

1. Kalcimimetici su korisni u kontroli posttransplantacijske hiperkalcijemije povezane s hiperparatireoidizmom, osobito u ranim stadijima nakon transplantacije
2. U slučaju primjene kalcimimetika bolesnik treba dugotrajnu terapiju pri čemu treba u obzir uzeti i cijenu lijeka
3. U bolesnika koji su kandidati za transplantaciju bolje je ne davati kalcimimetike budući da mogu zamaskirati teški hiperparatireoidizam, a što povećava rizik perzistiranja ovog poremećaja nakon transplantacije
4. Ukoliko perzistiraju visoke vrijednosti iPTH, npr >80 pmol/L preporuča se učiniti paratireoidektomiju prije transplantacije (90)
5. Ako je bolesnik primao kalcimimetike do transplantacije, terapiju treba nastaviti uzimati i nakon operativnog zahvata
6. U kasnijem postransplantacijskom periodu može se procijetniti indikacija za paratireoidektomiju (2C).

6. OSTEOPOROZA U KBB

Ostoporoza je danas najčešća metabolička koštana bolest. Obilježena je smanjenom koštanom masom s posljedičnim povećanjem rizika prijeloma. Prema epidemiološkim podacima u SAD-u 10% žena bijele rase ima osteoporozu, a u žena starijih od 50 godina učestalost osteoporoze je čak 30%. S druge strane znamo da oko 10% svjetske populacije boluje od nekog stadija kronične bubrežne bolesti. Zbog preklapanja te dvije bolesti dio bolesnika s KBB ima i osteoporozu.

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

Bisfosfonati danas predstavljaju grupu lijekova koji čine zlatni standard u liječenju osteoporoze u općoj populaciji. Po kemijskoj strukturi bisfosfonati su analozi anorganskog pirofosfata. Svi bisfosfonati građeni su od dvije fosfatne grupe koje su kovalentno vezane za atom ugljika uz dva radikala (duži i kraći) po kojem se međusobno razlikuju i o kojima ovise i njihove karakteristike. Prema strukturi dijele se na jednostavne alkilrane (neamino) i heterociklične bisfosfonate (amino). U jednostavne spadaju etidronat, klodronat i tiludronat. U heterociklične spadaju pamidronat, neridronat, olupadronat, alidronat, ibandronat, residronat i zoledronat (91). Apsorpcija bisfosfonata iz gastrointestinalnog trakta je vrlo mala i kreće se od 1% do 7%. Od ukupne količine apsorbiranog bisfosfonata, oko 40% - 60% ulazi u kost. Ostatak se izlučuje nepromijenjen bubrezima. Stoga, kod bolesnika s KBB tijelo nakuplja veći postotak doze bisfosfonata. Njihovo vrijeme poluraspada je više od 10 godina, nakon čega ponovno ulaze u cirkulaciju te se izlučuju ili se ponovno ugrađuju (91). Mehanizam njihovog djelovanja u nije potpuno jasan, uglavnom se bazira se na odlaganju bisfosfonata na površinu kosti i vezivanja 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 u bolesnika s KBB korištenje bisfosfonata može dovesti do adinamične koštane bolesti (92).

Prema dosadašnjim preporukama bolesnici s osteoporozom i KBB u prvom, drugom i trećem stadiju KBB (s urednim vrijednostima PTH) mogu uzimati bisfosfonate kao i bolesnici s osteoporozom bez KBB. U bolesnika s trećim stadijem KBB s osteoporozom a koji imaju poremećene laboratorijske nalaze koštanog metabolizma se preporuča prije upotrebe bisfosfonata učiniti biopsiju kosti (93,94). U bolesnika s KBB čija je GF manja od 30 ml/min za sada se ne preporučuje se upotreba bisfosfonata. Prema zadnjim KDIGO smjernicama za koštanu bolest ove preporuke ocijenjene su snagom 2B, 2C i 2D (2). Nažalost još uvijek nema dovoljno provedenih studija u ovoj grupi bolesnika, kao što nije ni u potpunosti istražena farmakodinamika samih bisfosfonata u bolesnika s završnim stadijem bubrežne bolesti (94,95). Zbog njihovih mogućih neželjenijih djelovanja (fibrilacija atrijsa, osteonekroza čeljusnog zgloba, pojava koštano-mišićnih bolova, hipokalcemija, oversupresija koštane pregradnje i ostalo) dodatno moramo biti oprezni s ovom grupom lijekova u njihovoj primjeni u bolesnika s KBB (91).

Prije odluke o primjeni bisfosfonata svakako procijeniti stupanj koštane pregradnje, osim iPTH, koštana alkalna fosfataza, crosslaps (uzeti u obzir bubrežnu funkciju, tartarat rezistentna kiselina fosfataza 5b u Hrvatskoj nije dostupna), ali odrediti i 25(OH)D, a vrijedno je odrediti i kalciuriju. Bisfosfonati su kontraindicirani u bolesnika s usporenom koštanom pregradnjom. Uz davanje bisfosfonata vrlo je bitna suficijentnost vitamina D. Pratiti pokazatelje koštane pregradnje, u slučaju izrazito niskih vrijednosti obustaviti terapiju. U bolesnika u kojih je izvjesna brza paratireoidektomija ne preporuča se davati bisfosfonate. Prema nekim eksperimentalnim modelima na životinjama bisfosfonati mogu smanjiti napredovanje vaskularnih kalcifikacija, ali za sada taj učinak na ljudima nije potvrđen (95).

7. ZAKLJUČCI

Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma značajno doprinose visokom riziku poboljšavanja i smrtnosti u bolesnika s KBB. Sve je više lijekova koji se mogu koristiti u prevenciji i liječenju

CKD-MBD. Ostaje upitno da li novi oblici liječenja SHPT smanjuju rizik samih kliničkih događaja od interesa za preživljenje bolesnika, prvenstveno utjecaja na poboljšanje i smrtnost od srčanožilnih bolesti.

LITERATURA

1. Bailie GR, Uhlig K, Levey AS. Clinical practice guidelines in nephrology: evaluation, classification, and stratification of chronic kidney disease. *Pharmacotherapy* 2005; 25:491-502.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;113:S1-130.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3):S1-201.
4. Moe S, Drüeke T, Cunningham J i sur. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945-53.
5. Lederer E. Regulation of serum phosphate. *J Physiology* 2014; 592:3985-95.
6. Chang AR, Grams ME. Serum phosphorus and mortality in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III): effect modification by fasting. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:567-73.
7. Bašić-Jukić N, Kes P. Hyperphosphatemia and cardiovascular risk in patients on dialysis. *Acta Med Croatica* 2004; 58:207-13.
8. Moe SH M, Chen N X. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95:560-7.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Hocher B, Armbuster 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Sardiwal S, Graham 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.
18. 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.
19. Kurogawa M, Kitaoka M, Inazawa T, Kurokawa K. Imaging of the parathyroid in chronic renal failure: diagnostic and therapeutic aspects. *Nephrology and Hypertension* 1997;6:349-55.
20. Jin Yong S. Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist. *Ultrasonography* 2015 Apr 6 (Epub).
21. Fukagawa M, Kitaoka M, Kurokawa K. Ultrasonographic intervention of parathyroid hyperplasia in chronic dialysis patients: a teopretical approach. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(suppl 3): 125-9.
22. 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.
23. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary Hyperparathyroidism, Histologic Patterns of Disease and Results of Parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139:974-7.

24. 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.
25. Pavlović D, Tomić Brzac H. Criteria for calcimimetic agent in treatment of more secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001; 59:386-7.
26. Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S et al. Is the Volume of parathyroid gland predictor of Maxacalcitriol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 2006;10:198-204.
27. 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.
28. Knežević-Obad A, Tomić-Brzac H, Žarković K, Dodig D, Knežević Štromar I. Diagnostic Pitfalls in parathyroid Cytology. *Coll Antropol* 2010; 34:25-2.
29. Giangrande A, Castiglioni A, Solbiati L, Allaria P. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:412-21.
30. 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):463-464.
31. Douzath WG, Orozco SE, Maino P i sur. Percutaneous ethanol injection therapy in post-transplant patients with secondary hyperparathyroidism. *Transpl Int* 2007; 20:1031.
32. Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, Yumita Sh. 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.
33. Hara N, Takayama T, Onoguchi M i sur. Subtraction SPECT for parathyroid scintigraphy based on maximization of mutual information. *J Nucl Med Technology* 2007; 3:84-90.
34. Hindić E, Ugur Ö, Fuster D i sur. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1201-16.
35. Jurašinić 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
36. 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.
37. Spasovski GB. Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy. *Int J Artif Organs* 2004; 27:918-23.
38. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 257-64.
39. 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.
40. 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.
41. 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, Jakić M, Vujičić B, Gulin M, Krznarić Z, Pavić E, Kes P, Jelaković B, Rački S. Croatian guidelines for screening, prevention and treatment of protein-energy wasting in chronic kidney disease patients. *Lijec 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 Nephro* 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, Koiwa 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, and 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, Vanrenthergem YL. Surgical treatment of perzistent 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. Ocket 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, Vanrenthergem 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. *Scientific World Journal* 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.