

SEKUNDARNI HIPERPARATIREOIDIZAM I KARDIORENALNI SINDROM TIP 4: ETIOPATOGENEZA, KLINIČKI ZNAČAJ I LEČENJE

Tatjana Labudović^{1,2}, Branislava Nedeljković¹, Dejan Petrović^{1,2}, Mileta Poskurica^{1,2}

¹Centar za urologiju i nefrologiju, Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

²Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM AND CARDIORENAL SYNDROME TYPE IV: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL SIGNIFICANCE AND TREATMENT

Tatjana Labudovic^{1,2}, Branislava Nedeljkovic¹, Dejan Petrovic^{1,2}, Mileta Poskurica^{1,2}

¹Center for Urology and Nephrology, Clinic for Urology and Nephrology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

²Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Kardioresnalni sindrom je patofiziološki poremećaj funkcije srca i bubrega, gde akutni ili hronični poremećaj funkcije jednog organa podstiče akutni ili hronični poremećaj funkcije drugog organa. U kardioresnalnom sindromu tip 4 (hronični renokardijalni sindrom) nedostatak vitamina D i sekundarni hiperparatireoidizam dovode do poremećaja funkcije srca i bubrega. Rad je imao za cilj da analizira faktore rizika, patogenetske mehanizme razvoja sekundarnog hiperparatireoidizma i kliničke posledice i da ukaže na klinički značaj njegovog ranog otkrivanja i pravovremenog lečenja. Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogeneom, dijagnostikom i lečenjem sekundarnog hiperparatireoidizma. Kod hronične bolesti bubrega (stadijum 2 i 3) uključuju se mehanizmi adaptacije, povećava se koncentracija FGF-23 i parathormona u serumu. Ovi hormoni povećavaju frakcionu ekskreciju fosfata na nivou bubrega, a parathormon oslobađa kalcijum iz koštanog tkiva i tako održavaju koncentraciju kalcijuma i fosfata u serumu u normalnom rasponu. Gubitak sposobnosti bubrega da stvara aktivni metabolit vitamina D i izlučuje fosfat iz organizma značajno doprinosi razvoju i napredovanju kardioresnalnog sindroma tip 4. Glavne kliničke posledice sekundarnog hiperparatireoidizma jesu koštana bolest ubrzanog prometa, vaskularne i valvularne kalcifikacije i razvoj bolesti srca. Savremeno lečenje uključuje primenu vezivača fosfata koji ne sadrže kalcijum, novih analoga vitamina D i primenu kalcimimetika. Rana dijagnostika i optimalna kontrola sekundarnog hiperparatireoidizma sprečavaju progresiju hronične bolesti bubrega, razvoj kardiovaskularnih bolesti, smanjuju stopu kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta i popravljaju kvalitet života ovih bolesnika.

Ključne reči: hiperparatireoidizam, sekundarni; kardioresnalni sindrom; terapija.

UVOD

Kardioresnalni sindrom je patofiziološki poremećaj funkcije srca i bubrega, gde akutni ili hronični poremećaj funkcije jednog organa podstiče akutni ili hronični poremećaj funkcije drugog organa (1–8). Razlikujemo pet

ABSTRACT

Cardioresnal syndrome is a psychophysical disorder of the functions of the heart and kidneys, where the acute or chronic disorder of the functioning of one organ causes the acute or chronic disorder of the functioning of the other organ. In the type 4 of the cardioresnal syndrome (chronic renocardial syndrome), the deficiency of the vitamin D and the secondary hyperparathyroidism cause a disorder of the functioning of the heart and kidneys. The goal of this work is to analyze the risk factors, pathogenetic mechanisms of the development of the secondary hyperparathyroidism and to point out the clinical importance of its early detection and timely treatment. Works written by experts have been examined, as well as the clinical studies researching etiopathogenesis, diagnostics and treatment of secondary hyperparathyroidism. In the chronic kidney disease (stadiums 2 and 3), adaptation mechanisms are activated, while the concentration of FGF-23 and the concentration of parathyroid in the serum both increase. These hormones increase the fractional excretion of the phosphates within the kidney, while parathyroid releases the calcium from the bone tissue, therefore maintaining the concentration of calcium and phosphates in the serum within the normal range. The kidneys' loss of ability to create active vitamin D metabolites and excrete phosphate out of the organism significantly contributes to the development and progress of type 4 cardioresnal syndrome. The main clinical consequences of the secondary hyperparathyroidism are the high turnover bone disease, vascular and valvular calcification and the development of heart diseases. Modern treatment includes the use of phosphate binders that not contain calcium, new vitamin D metabolites and the use of calcimimetics. The early diagnosis and optimal control of secondary hyperparathyroidism prevent the progress of the chronic kidney disease and the development of cardiovascular diseases, reduce the rate of cardiovascular morbidity and mortality and improve the patients' quality of life.

Key words: hyperparathyroidism, secondary; cardioresnal syndrome; therapeutics.

tipova kardioresnalnog sindroma, a u kardioresnalnom sindromu tip 4 (hronični renokardijalni sindrom)

nedostatak vitamina D i sekundarni hiperparatireoidizam dovode do poremećaja funkcije srca i bubrega (1–8). Bolesnici koji boluju od hronične bolesti bubrega izloženi su brojnim tradicionalnim (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, gojaznost, pušenje cigareta, fizička neaktivnost) i netradicionalnim (anemija, mikroinflamacija, hiperhomocisteinemija, oksidativni stres, nedostatak vitamina D, sekundarni hiperparatireoidizam) faktorima rizika, koji ubrzavaju opadanje funkcije bubrega i doprinose razvoju kardiovaskularnih bolesti (1–8).

METABOLIZAM KALCIJUMA I FOSFATA KOD HRONIČNE BOLESTI BUBREGA

Hronična bolest bubrega definiše se kao jačina glomerulske filtracije koja je manja od 60 ml/min/1,73 m², u odsustvu oštećenja bubrega, u toku najmanje tri meseca, ili kao oštećenje bubrega (proteinurija, hematurija, patološki sediment) uz očuvanu JGF (JGF \geq 90 ml/min/1,73 m²) (9–15). Poremećaji metabolizma minerala kod hronične bolesti bubrega uključuju promene u koncentraciji kalcijuma, fosfata, vitamina D i parathormona u serumu (9–13). Kod hronične bolesti bubrega (stadijum 2 i 3), u stadijumu „normalne koncentracije kalcijuma i fosfata u serumu“, uključuju se mehanizmi adaptacije: povećan nivoa fibroblastnog faktora 23 (FGF-23) i parathormona u serumu. Ovi hormoni povećavaju frakcionu ekskreciju fosfata na nivou bubrega, a parathormon oslobađa kalcijum iz koštanog tkiva, i na taj način održavaju koncentraciju kalcijuma i fosfata u serumu u normalnom rasponu (9–13, 16). U stadijumu 3 (JGF = 59–30 ml/min/1,73 m²) postepeno se troše mehanizmi adaptacije, koncentracija kalcijuma se postepeno smanjuje i približava donjoj normalnoj granici, a koncentracija fosfata postepeno raste i približava se gornjoj normalnoj granici. Kada JGF dostigne vrednost manju od 30 ml/min/1,73 m² iscrpljuju se mehanizmi adaptacije, zbog čega dolazi do smanjenja koncentracije kalcijuma (hipokalcemija) i povećanja koncentracije fosfata u serumu (hiperfosfatemija) (9–13, 16). Kod odmakle hronične bolesti bubrega iako je povećana koncentracija FGF-23 u serumu, njegovo dejstvo na ekskreciju fosfata je smanjeno zbog smanjenog ispoljavanja koreceptora *Klotho*, a zbog smanjene aktivnosti 1 α -hidroksilaze smanjeno je stvaranje kalcitriola, zbog čega se produbljuju hipokalcemija i hiperfosfatemija, povećava sekrecija parathormona i razvija sekundarni hiperparatireoidizam (9–13, 17, 18).

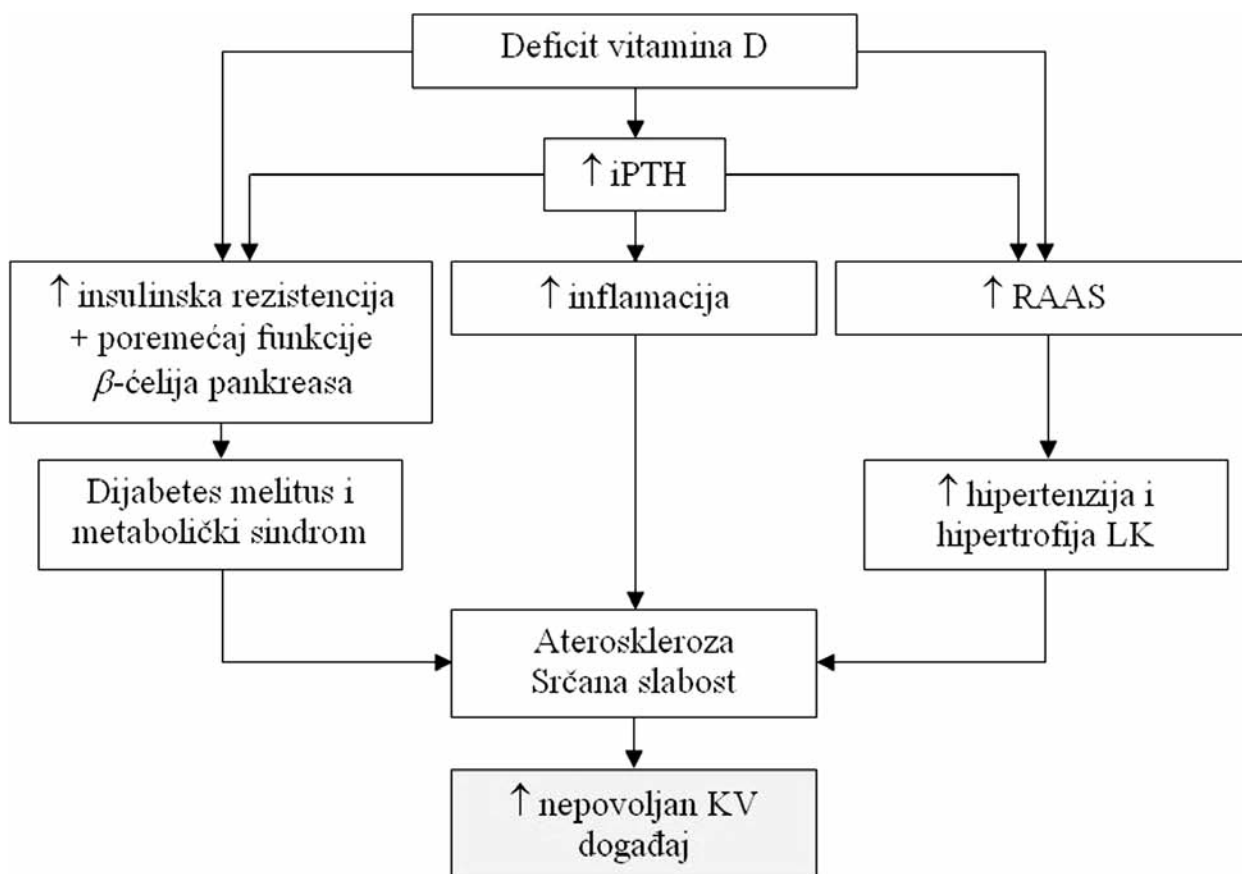
Hroničnu bolest bubrega karakterišu nedostatak 25(OH)D i 1,25(OH)₂D, kao posledica smanjenog izlaganja sunčevoj svetlosti ovih bolesnika, restrikcije unosa namirnica koje sadrže vitamin D, povećanog gubitka 25(OH)D preko mokraće zbog proteinurije,

povećane koncentracije FGF-23 u serumu (podstiče fosfaturiju, blokira 1 α -hidroksilazu, blokira stvaranje parathormona [PTH], aktivira 24-hidroksilazu i povećava razgradnju 25(OH)D i 1,25(OH)₂D) (9–13, 16).

Smanjene koncentracije kalcijuma i kalcitriola u serumu za posledicu imaju smanjenje broja receptora osetljivih za kalcijum (CaSR) i receptora za vitamin D (VDR) na površini ćelija paratireoidea, što doprinosi otežanoj optimalnoj kontroli sekundarnog hiperparatireoidizma (9-11, 16).

KLINIČKE POSLEDICE POREMEĆAJA METABOLIZMA KALCIJUMA I FOSFATA KOD HRONIČNE BOLESTI BUBREGA

Nedostatak vitamina D, gubitak sposobnosti bubrega da stvara aktivni metabolit vitamina D i izlučuje fosfat iz organizma značajno doprinose razvoju i napredovanju kardiorrenalnog sindroma tip 4 (slika 1) (12, 17, 19, 20). Usled nedostatak vitamina D dolazi do: povećanog oslobađanja renina, aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sistema, smanjenog stvaranja i oslobađanja nefrina u podocitima, koji ima značajnu ulogu u građi opne filtracionih pukotina, što za posledicu ima razvoj proteinurije i napredovanje hronične bolesti bubrega (19). Zbog aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sistema povećava se arterijski krvni pritisak, pritiskom se opterećuje leva komora i razvija njena hipertrofije, a usled smanjenja funkcije miokarda i srčana slabost (19–21). Do smanjenja funkcije miokarda, kao posledice nedostataka vitamina D, dolazi zbog smanjenog ispoljavanja VEGF faktora u endotelnim ćelijama krvnih sudova miokarda, smanjenog priliva kiseonika do miokarda, a takođe i smanjenja ulaska kalcijuma u kardiomiocyte, što za posledicu ima smanjenu kontraktilnost miokarda (21, 22). Kod hronične slabosti srca povećana je koncentracija prozapaljenskih citokina (interleukin-1, interleukin-6, faktor nekroze tumora lafa-TNF α), koji blokiraju pretvaranje 25(OH)D u 1,25(OH)₂D i stvaranje kalcitriola (22). Kod bolesnika koji boluju od hronične srčane slabosti, dodavanje vitamina D u dozi 2000 IU *per os* dnevno u toku devet meseci, znatno popravlja sistolnu funkciju leve komore (21). Rizik od srčane slabosti dvostruko je veći kod bolesnika kod kojih je nivo 25(OH)D manji od 37,5 nmol/l u odnosu na bolesnike kod kojih je nivo 25(OH)D veći od 75 nmol/l (21). Nedostatak vitamina D ima značajnu ulogu i u razvoju ateroskleroze. Usled nedostatka vitamina 25(OH)D povećana je aktivnost Th-1 limfocita i stvaranje prozapaljenskih citokina (interleukin-1, interleukin-6, faktor nekroze tumora alfa-TNF α). Ovi citokini dovode do pregrupisanja monocita, aktivacije makrofaga, povećanja oksidativnog stresa (*oxLDL*) i pojačane aktivnosti metaloproteinaza matriksa, zbog čega dolazi do



Slika 1. Potencijalni mehanizmi uticaja deficita vitamina D na nepovoljan kardiovaskularni događaj; iPTH – intaktini parathormon, RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sistem, LK – leva komora; modifikovano prema referenci (12)

nestabilnosti i rupture aterosklerotskog plaka (20, 21). Rezultati dosadašnjih kliničkih ispitivanja pokazuju da optimalan nivo 25(OH)D treba da iznosi najmanje 30 ng/ml (75 nmol/l) (nmol/l = ng/ml x 2,5) (21).

Poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfata ima značajnu ulogu u razvoju vaskularnih kalcifikacija. Proces kalcifikacije je progresivan i dinamičan, a sastoji od pasivnog i aktivnog dela. Pasivni proces podrazumeva taloženje kristala kalcijuma i fosfata na mestu oštećenja zida arterija, a aktivni proces uključuje preoblikovanje glatkih mišićnih ćelija zida arterija u ćelije slične osteoblastima (indukcija osteogeneze) (22–25). Razlikujemo četiri tipa kalcifikacija: kalcifikaciju intime zida arterija, kalcifikaciju medije zida arterija, kalcifikujuću uremijsku arteriolopatiju (kalcifilaksa) i kalcifikaciju srčanih valvula (22–25). Kalcifikacija intime odlikuje se kalcifikacijom aterosklerotskih plakova, što za posledicu ima povećan rizik od rupture aterosklerotskog plaka. Ruptura plaka se najčešće događa na mestu spoja tkiva visoke i niske gustine, a za određivanje lokalizacije kalcifikacije u aterosklerotskom plaku – površinska ili dubinska kalcifikacija koristi se intravaskularni ultrazvuk (22–25). Kalcifikacija medije zida arterija je aktivan proces koji se odlikuje preoblikovanjem glatkih mišićnih ćelija u ćelije slične osteoblastima. Visoka koncentracija

fosfata u serumu, oksidativni stres, BMP2 (*bone morphogenic protein 2*), BMP4 (*bone morphogenic protein 4*), leptin i vitamin D podstiču ushodno ispoljavanje cbfa-1 u glatkim mišićnim ćelijama zida arterija, čime počinje proces kalcifikacije. Vaskularna kalcifikacija za posledicu ima povećanu krutost arterija, povećan arterijski krvni pritisak i hipertrofiju leve komore (22–27). Kalcifikacija medije zida malih i srednjih arterija i arteriola u koži, označava se još i kao i kalcifikujuća uremijska arteriolopatija ili kalcifilaksa. Odlikuje se difuznom kalcifikacijom medije, intimalnom hiperplazijom i trombozom, i nekrozom kože (22–25). Kalcifilaksa se javlja kao komplikacija sekundarnog hiperparatireoidizma (proizvod solubiliteta veći od 60 mg²/dl²), a faktori koji pogoduju njenom nastanku jesu upotreba *warfarina*, imunosupresivnih lekova, hiperkoagulabilni status, dijabetes i gojaznost. Javlja se kod 1% bolesnika koji se leče hemodijalizom i ima visoku stopu smrtnosti – 60–80% (22–25). Kalcifikacija srčanih valvula nastaje zbog mehaničkog stresa, inflamacije i povećane koncentracije fosfata u serumu. Za posledicu ima aortnu i/ili mitralnu stenozu, povećan rizik od razvoja srčane slabosti, poremećaja srčanog ritma, a kod ovih bolesnika postoji potreba za hirurškom zamenom srčane valvule (22–25).

DIJAGNOSTIKOVANJE POREMEĆAJA METABOLIZMA KALCIJUMA I FOSFATA

Biomarkeri sekundarnog hiperparatireoidizma

Kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega (stadijum 3) treba odrediti kalcijum, fosfat, alkalnu fosfatazu i parathormon (28, 29), a monitoring ponoviti za 6–12 meseci. Kod hronične bolesti bubrega stadijuma 4, kalcijum i fosfat treba određivati na svakih 3–6 meseci, a alkalnu fosfatazu i parathormon na 6–12 meseci. Kod bolesnika sa petim stadijumom hronične bolesti bubrega, kalcijum i fosfat treba određivati na svaka 1–3 meseca, parathormon na 3–6 meseci, a alkalnu fosfatazu na 12 meseci (28, 29). Kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega (stadijuma 3–5) treba odrediti i koncentraciju vitamina D (25(OH)D) u serumu, a učestalost određivanja (na 3–6 meseci) zavisi od početne koncentracije (28, 29).

Dijagnostikovanje vaskularnih kalcifikacija

Za otkrivanje i procenu težine vaskularnih kalcifikacija koriste se direktna i indirektna merenja. U direktna merenja kalcifikacija u arterijskim krvnim sudovima spadaju: radiografski pregled (*plain X-ray*) abdomena i ekstremiteta, vaskularna kolor dopler ultrasonografija i ehokardiografija za otkrivanje vaskularnih kalcifikacija u karotidnim i femoralnim arterijama, abdominalnoj aorti i srčanim valvulama (28–32). Elektronska beam kompjuterizovana tomografija (EBCT) i multislajz kompjuterizovana tomografija (MSCT) omogućavaju kvantitativnu procenu sadržaja kalcijuma u koronarnim arterijama, kao i procenu efikasnosti primenjene terapije za umanjenje kalcifikacija (stepen regresije kalcifikacija) (28–32).

Za indirektnu procenu krutosti perifernih arterija koriste se merenje pulsog pritiska i brzine aortnog pulsog talasa (28–32). Radiografski pregledi se zbog niske cene i niskog zračenja prilikom pregleda često koriste za otkrivanje vaskularnih kalcifikacija kod bolesnika sa odmaklim stadijumom hronične bolesti bubrega. Ovim pregledom otkrivaju se dva tipa vaskularnih kalcifikacija: diskontinuirani tip kod kalcifikacije intime (aterosklerotskog plaka) i kontinuirani tip kod kalcifikacije medije zida arterija (arterioskleroza) (28–32). Radiološki pregled karlice i šaka omogućava otkrivanje kalcifikacija u ilijačnim, femoralnim, radijalnim i digitalnim arterijama, a primenom sistema bodovanja (skor za vaskularne kalcifikacije – SVCS [*simple vascular calcification score*]) procenjuje se i težina vaskularnih kalcifikacija: zbir bodova jednak nuli znači odsustvo kalcifikacija, a zbir bodova 8 ukazuje na bilateralnu kalcifikaciju sva četiri krvna suda (28–32).

Prevalenca vaskularnih kalcifikacija povećava se s napredovanjem hronične bolesti bubrega, od 40% kod bolesnika sa stadijumom 3 do 80–90% kod bolesnika sa stadijumom 5 hronične bolesti bubrega (28–32). Kod bolesnika koji boluju od petog stadijuma hronične bolesti bubrega i leče se hemodijalizom, vaskularna kalcifikacija dokazana je kod 75% slučajeva, a više od 50% bolesnika ima SVCS skor ≥ 3 . Bolesnici kod kojih je SVCS skor ≥ 3 imaju pet puta veći rizik od nepovoljnog ishoda bolesti (28–32).

Lateralni radiološki pregled lumbalnog dela kičmenog stuba koristi se za otkrivanje i procenu težine kalcifikacija u abdominalnoj aorti (AAC skor – abdominal aortic score). Posmatraju se četiri segmenta abdominalne aorte, prednji i zadnji zid u visini prvog, drugog, trećeg i četvrtog lumbalnog pršljena. Odsustvo kalcifikacija ima skor 0, kalcifikacija koja zahvata manje od 1/3 visine tela lumbalnog kičmenog pršljena ima skor 1, kalcifikacija u dužini većoj od 1/3 (1/3–2/3) ima skor 2, a ako je dužina kalcifikacije veća od 2/3 visine tela lumbalnog kičmenog pršljena, onda ima skor 3. Maksimalni skor bodova iznosi 24 (28–32). U zavisnosti od skora AAC razlikujemo tri stepena težine kalcifikacija: AAC skor ≤ 4 – odsustvo ili beznačajna kalcifikacija, 5–15 – umerena kalcifikacija i AAC skor ≥ 16 – teška kalcifikacija. AAC skor koristi se kao parametar za predviđanje ishoda bolesti. Bolesnici sa AAC skorom ≥ 16 imaju statistički značajno veći rizik od nepovoljnog ishoda bolesti nego bolesnici sa AAC skorom ≤ 4 (28–32). Kalcifikacija abdominalne aorte ukazuje na povećan rizik od kardiovaskularnog događaja i nepovoljnog ishoda kod bolesnika koji se leče hemodijalizom (prediktor opšteg i kardiovaskularnog mortaliteta bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama) (28–32).

Vaskularna ultrasonografija omogućava otkrivanje kalcifikacija u površinskim arterijama (karotidne i femoralne arterije), a merenje debljine intima-medija na karotidnim arterijama – CIMT (*carotid intima-media thickness*) koristi se za otkrivanje ateroskleroze (28–32). CIMT se meri na zajedničkoj karotidnoj arteriji, 1 cm distalno od karotidnog bulbosa i prihvaćen je kao marker generalizovane arterijske bolesti (33). Normalna debljina intima-medija na karotidnim arterijama iznosi 0,6–0,8 mm, a stopa povećanja zbog starosti iznosi 0,005–0,010mm godišnje (33). Nalaz je pozitivan ukoliko je CIMT $\geq 1,0$ mm (26). Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom, povećanje CIMT za 0,1 mm dovodi do povećanja rizika od kardiovaskularnog mortaliteta za 24–31% (33).

Ehokardiografija je zlatan standard za neinvazivnu procenu strukture i funkcije srčanih komora i srčanih valvula. Ovaj pregled omogućava i procenu težine valvularnih kalcifikacija: blaga, umerena, teška. Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom najčešće su

zahvaćene mitralna i aortna valvula. Mitralna kalcifikacija je dokazana kod 10–40%, a kalcifikacija aortne valvule kod 25–55% bolesnika koji se leče hemodijalizom (34, 35). Hipertrofija leve komore procenjuje se elektrokardiografskim pregledom, a može i srčanom kompjuterizovanom tomografijom. Ona indirektno ukazuje na povećanu krutost perifernih arterija (povećanje periferne vaskularne rezistencije) (36).

Tehnike kompjuterizovane tomografije (elektronska *beam* kompjuterizovana tomografija – EBCT i multislajz tomografija – MSCT) predstavljaju zlatni standard za procenu sadržaja kalcijuma u koronarnim arterijama, kao i za procenu kalcifikacija aorte (torakalna i abdominalna aorta) i srčanih valvula (29–32). Ove tehnike omogućavaju da se kvantifikuje sadržaj kalcijuma u koronarnim arterijama određivanjem skora kalcifikacije CCS (*coronary calcium score*), koji se izražava u agatston jedinicama. U zavisnosti od skora CCS razlikuju se četiri stepena kalcifikacije: bez kalcifikacija (CCS = 0), blaga do umerena (CCS = 1–400), teška (CCS = 401–1.000) i veoma teška kalcifikacija (CCS > 1.000) (37). Bolesnici koji boluju od hronične bolesti bubrega, a CCS skor im je > 400 imaju statistički značajno veću stopu nepovoljnog ishoda bolesti od bolesnika kod kojih je CCS skor jednak nuli (29–32). Kod bolesnika na hemodijalizi prevalenca kalcifikacija koronarnih arterija je visoka i iznosi 80–90%, a skor CCS \geq 400 u vezi je sa povećanim rizikom od nastanka kardiovaskularnog događaja (29–32). Vrednosti skora kalcifikacija koronarnih arterija – CCS \geq 1.000 povezane su sa kalcifikacijom aortne valvule (37). Izlaganje radijaciji pri MSCT veće je 30–50 puta nego x-zračenje (X-ray) i 3–4 puta nego pri EBCT pregledu (37).

U indirektna merenja vaskularne kalcifikacije spadaju: merenje pulsog pritiska – PP i brzine pulsog talasa aorte – aPWV (29–32). Vaskularna kalcifikacija povećava krutost arterija, a to za posledicu ima povećanje pulsog pritiska i brzine pulsog talasa aorte – aPWV (*pulse wave velocity*). Kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega pulsni pritisak \geq 60 mmHg povezan je sa kalcifikacijom koronarnih arterija (CCS skor \geq 400) (29–32). Merenje brzine karotidno-femoralnog (aortnog) pulsog talasa jeste zlatni standard za indirektnu procenu stepena krutosti arterija. Svako smanjenje JGF za 10 ml/min/1,73 m² povezano je sa povećanjem brzine pulsog talasa za 0,5 m/s (33). U odmaklom stadijumu hronične bolesti bubrega, vrednosti aPWV > 10–12 m/s ukazuju na povećanu krutost arterija i na povećan rizik od nepovoljnog ishoda ovih bolesnika (29–32). Prema preporukama KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), kao skrining za otkrivanje i procenu težine vaskularnih i valvularnih kalcifikacija treba koristiti ehokardiografiju i lateralni radiološki pregled lumbalnog dela kičmenog stuba (radiografski pregled abdominalne aorte) (29–32).

Za izdvajanje bolesnika koji se leče hemodijalizom, a imaju povećan rizik od nepovoljnog ishoda, u kliničkoj praksi se koristi indeks kalcifikacije kardiovaskularnog sistema, koji uključuje: godine starosti bolesnika (1 bod za 60–69 godina i 2 boda za \geq 70 godina), dužinu lečenja hemodijalizom (1 bod za \geq 2 godine), abdominalni X-ray skor (1 bod za skor 2–6, 4 boda za skor \geq 7) i prisustvo ili odsustvo kalcifikacije mitralne (1 bod) i kalcifikacija aortne valvule (3 boda) (ehokardiografski pregled). Ispitivanja pokazuju da 50% bolesnika sa indeksom kalcifikacije kardiovaskularnog sistema 9–11 ima skor CAC \geq 1.000 (31). Skrining za otkrivanje, procenu težine i progresije vaskularnih i valvularnih kalcifikacija kod bolesnika koji boluju od odmaklog stadijuma hronične bolesti bubrega treba primenjivati jednom godišnje (31).

Za otkrivanje bolesti perifernih arterija koristi se indeks ABI (*ankle-brachial index*). On se izračunava kao odnos arterijskog krvnog pritiska izmerenog na *a. tibialis posterior* i *a. brachialis*. Kod okluzivne bolesti perifernih arterija (stenoza \approx 50%), zbog poststenotične dilatacije smanjuje se sistolni krvni pritisak na arterijama stopala, usled čega je ABI indeks < 0,9 (38, 39). *Cut-off* vrednost za okluzivnu bolest perifernih arterija za ABI indeks iznosi 0,9 (38, 39). Vrednosti \geq 1,4 ukazuju na povećanu krutost perifernih arterija, odnosno na razvoj arterioskleroze. Zbog kalcifikacije medije arterija bolesnici na hemodijalizi često imaju ABI indeks \geq 1,4 (38, 39). Zbog toga se kod ovih bolesnika kao skrining koristi merenje odnosa sistolnog arterijskog krvnog pritiska izmerenog na nožnom prstu i na arteriji *brachialis* (TBI – *toe-brachial index*), a vrednosti ovog indeksa < 0,7 ukazuju na okluzivnu bolest perifernih arterija (38, 39). Hronična bolest bubrega (JGF < 60 ml/min/1,73 m²) jeste nezavisan faktor rizika za perifernu arterijsku bolest (38, 39). Kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega i imaju mikroalbuminuriju, prevalenca indeksa ABI < 0,9 iznosi 46% (38).

LEČENJE POREMEĆAJA METABOLIZMA KALCIJUMA I FOSFATA

Zbog složene povezanosti između hormona (parahormon, 1,25(OH)₂D₃), koštanog tkiva i ravnoteže minerala (kalcijum, fosfat) u organizmu, lečenje sekundarnog hiperparatireoidizma kod hronične bolesti bubrega zahteva stalnu kontrolu laboratorijskih parametara (kalcijum, fosfat, proizvod solubiliteta (Ca²⁺ x PO₄³⁻), 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, iPTH) i praćenje bolesnika (40, 41).

Nedosatak vitamina D ima značajnu ulogu u razvoju sekundarnog hiperparatireoidizma, progresiji hronične bolesti bubrega i razvoju kardiovaskularnih bolesti. Kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega (stadijum 3 i 4) ukoliko je koncentracija 25(OH)D manja

od 30 ng/ml primenjuje se lečenje preparatima vitamina D₂ (ergokalciferol) ili vitamina D₃ (holekalciferol). Lečenje deficita vitamina D (25(OH)D < 20 ng/ml) započinje *per os* primenom vitamina D₂ ili vitamina D₃, u dozi od 50.000 IU nedeljno, tokom 8–12 nedelja. Terapija održavanja može se nastaviti na jedan od tri načina: 50.000 IU vitamina D₂ ili vitamina D₃ svake druge nedelje, 1.000–2.000 IU vitamina D₂ ili vitamina D₃ ili izlaganje sunčevoj svetlosti 5–10 minuta dnevno u periodu 10–15 h tokom 3–6 meseci, uz odgovarajući monitoring bolesnika (41). Ukoliko je koncentracija 25(OH)D manja od 5 ng/ml, vitamin D₂ (ergokalciferol) primenjuje se *per os* u dozi od 50.000 IU nedeljno tokom 12 nedelja, a zatim jednom mesečno tokom tri meseca. Bolesnici sa koncentracijom 25(OH)D u serumu 16–30 ng/ml zahtevaju primenu ergokalciferola u dozi od 50.000 IU, jednom mesečno tokom šest meseci (1 IU = 0,025 O_g vitamina D) (41).

Ukoliko je koncentracija 25(OH)D veća od 30 ng/ml, a koncentracija parathormona povećana primenjuju se aktivni metaboliti vitamina D (21, 41). Postoje tri oblika aktivnog metabolita vitamina D: kalcitriol, parikalciol i maksakalcitol. Kalcitriol je lek prve linije u lečenju poremećaja metabolizma kalcijuma i fosfata i sekundarnog hiperparatireoidizma. Inicijalna doza kalcitriola iznosi 0,25 µg dnevno ili svaki drugi dan, a dozu treba povećavati za 0,25 µg u intervalima 4–8 nedelja (41). Parikalciol i maksakalcitol imaju manji afinitet za intestinalne receptore i manju incidencu hiperkalcemije. Inicijalna doza parikalciola iznosi 1–2 µg dnevno ili svaki drugi dan i postepeno se povećava za 1–2 µg svake 2–4 nedelje (41). Dokserkalciferol je 1α(OH)D₂ i zahteva aktivaciju pod dejstvom 25-hidroksilaze u jetri. Inicijalna doza dokserkalciferola iznosi 1µg dnevno ili svaki drugi dan, a doza se povećava za 0,5–1,0 µg svake druge nedelje (41). Ne primenjuje se kod bolesnika kod kojih postoji poremećaj funkcije jetre (21, 41). U potencijalna kardioprotektivna dejstva agonista receptora za vitamin D spadaju: smanjena aktivacija rennin-angiotenzin-aldosteron sistema, sprečavanje razvoja sekundarnog hiperparatireoidizma, sprečavanje razvoja kalcifikacija arterija, smanjena inflamacija i usporavanje procesa razvoja ateroskleroze. Parakalcitol smanjuje albuminuriju kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2 i imaju hroničnu bolest bubrega stadijuma 2–4 (17). Primena kalcitriola ili drugih aktivnih metabolita vitamina D u terapiji sekundarnog hiperparatireoidizma, može pogoršati hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju i povećati rizik od mekotkivnih, vaskularnih i valvularnih kalcifikacija (41).

U lečenju hiperfosfatemije prvi korak je restrikcija unosa fosfata. Prema NKF-DOQI preporukama da bi se sprečila malnutricija kod bolesnika koji boluju od petog stadijuma hronične bolesti bubrega i leče se

hemodijalizom, minimalni unos proteina treba da bude 1,2 g/kg/dan, što odgovara unosu fosfata 800–1.000 mg na dan (42). Primenjuju se i vezivači fosfata, a osnovni mehanizam njihovog dejstva jeste stvaranje nerastvorljivih jedinjenja fosfata u digestivnom traktu, što obezbeđuje eliminaciju fosfata stolicom i onemogućava njihovu apsorpciju (41–43). Aluminiyum-hidroksid (*Aluminium hydroxide*) veoma dobro vezuje fosfat i sprečava njegovu apsorpciju iz gastrointestinalnog trakta. Upotreba aluminiyum-hidroksida preporučuje se u periodu do 30 dana, a njegovo dugotrajno korišćenje povezano je sa nakupljanjem aluminiyuma i razvojem toksičnosti: encefalopatija, osteomalacija, mikrocitna anemija, miopatija (44). Koncentracija aluminiyuma u serumu pre primene vezivača fosfata koji sadrže aluminiyum treba da bude manja od 20 µg/l, a monitoring koncentracije aluminiyuma u serumu treba raditi na svaka tri meseca (44).

Kalcijum-acetat i kalcijum-karbonat najčešće se koriste kao vezivači fosfata, a njihov glavni nedostatak je razvoj hiperkalcemije. Ona se javlja kod 50% bolesnika, posebno kod onih koji istovremeno primaju i aktivne metabolite vitamina D (41–43). Inicijalna doza kalcijum-acetata iznosi 667–1.334 mg, tri puta dnevno, a kalcijum-karbonata tri puta dnevno po 500–1.000 mg. Kalcijum-acetat/magnezijum-karbonat primenjuje se u dozi 435/235 mg, tri puta dnevno, uz odgovarajući monitoring kalcijuma i fosfata u serumu i proizvoda solubiliteta (41–43). Vezivače fosfata koji sadrže kalcijum ne treba primenjivati kod bolesnika kod kojih se dijagnostikuju vaskularne kalcifikacije i/ili adinamična bolest kostiju i/ili imaju smanjenu koncentraciju parathormona u serumu, kao ni kod bolesnika koji imaju perzistentnu ili rekurentnu hiperkalcemiju, a leče se hemodijalizom (41–43). Kod bolesnika kod kojih je istovremeno prisutna hiperkalcemija i hiperfosfatemija koriste se vezivači fosfata koji ne sadrže kalcijum (sevelamer-hidrohlorid, sevelamer-karbonat i lantanum-karbonat). Inicijalna doza sevelamer-hidrohlorida iznosi 800–1.600 mg tri puta dnevno, sevelamer-karbonata 800 mg tri puta dnevno, a lantanum-karbonata tri puta dnevno po 500–1.000 mg, uz odgovarajući monitoring kalcijuma i fosfata u serumu i proizvoda solubiliteta (44). Sevelamer-hidrohlorid popravlja kontrolu parathormona, smanjuje koncentraciju LDL holesterola u serumu, smanjuje epizode hiperkalcemije i umanjuje kalcifikaciju koronarnih arterija i aorte (41–44).

Kalcimimetici su novi agensi koji se koriste u lečenju sekundarnog hiperparatireoidizma. Cinakalcet je prvi agens iz ove grupe, vezuje se za receptore osetljive za kalcijum na površini ćelija paratireoidea i smanjuje sekreciju parathormona (41). Inicijalna doza cinakalceta iznosi 30 mg dnevno, a maksimalna doza 180 mg na dan. Doza se titrira, tako što se povećava za 30 mg svake 2–4

nedelje, do smanjenja koncentracije parathormona u serumu i dostizanja njegove ciljane vrednosti (41). Najznačajnije neželjeno dejstvo lečenja cinakalcetom jeste hipokalcemija. Cinakalcet ne treba uključivati u terapiju kod bolesnika kod kojih je koncentracija kalcijuma u serumu manja od 8,4 mg/dl (41). Cinakalcet se može primenjivati sam, u kombinaciji sa vezivačima fosfata ili u kombinaciji sa vezivačima fosfata i preparatima aktivnog metabolita vitamina D₃ (41). Koncentraciju kalcijuma i fosfata u serumu treba određivati jednom nedeljno kada se započinje sa lečenjem i kada se povećava doza cinakalceta. Koncentraciju parathormona treba odrediti posle mesec dana od započinjanja lečenja cinakalcetom (41). Kalcimimetici povećavaju broj receptora osetljivih za kalcijum – CaSR i receptora za vitamin D – VDR na površini ćelija paratireoidea, smanjuju sekreciju parathormona i obezbeđuju optimalnu kontrolu sekundarnog hiperparatireoidizma (25). Klinička ispitivanja pokazuju da kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega, kalcimimetici sprečavaju razvoj i i dovode do regresije postojećih vaskularnih i valvularnih kalcifikacija (25). Preterana blokada sekrecije parathormona za posledicu ima razvoj adinamične bolesti kostiju, koja je udružena sa teškim vaskularnim kalcifikacijama i povećanim rizikom od fraktura i smrti (31, 44). Prena NKF-DOQI ciljni nivo parathormona treba da bude od 150–300 pg/ml, a prema preporukama KDIGO od 150–600 pg/ml (31). Hirurška intervencija se razmatra kod onih bolesnika gde nije ostvarena kontrola sekundarnog hiperparatireoidizma medikamentima, kod kojih je koncentracija parathormona u serumu stalno veća od 1000 pg/ml i povezana sa hiperkalcemijom (10).

Lečenje sekundarnog hiperparatireoidizma treba da omogući postizanje željenih ciljanih vrednosti parametara kalcijuma, fosfata i parathormona, tako da koncentracija kalcijuma u serumu bude od 2,1–2,37 mmol/l, fosfata 1,13–1,78 mmol/l, proizvod solubiliteta < 4,5 mmol²/l² i koncentracija parathormona u serumu od 150–300 pg/ml (30). Prema KDIGO (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) preporukama ciljna koncentracija parathormona u serumu treba da bude od 150–500 pg/ml (28).

Otkrivanje bolesnika sa vaskularnim kalcifikacijama, uključujući i kalcifikaciju koronarnih arterija omogućava pravovremenu primenu odgovarajućeg lečenja radi smanjenja rizika od kardiovaskularnog događaja (31). Povećana učestalost hemodijaliza, upotreba dijalizatora velike površine, hemodijafiltracija i upotreba kalcimimetika treba da obezbede bolju kontrolu sekundarnog hiperparatireoidizma (31). Kod bolesnika sa povećanim rizikom za progresiju vaskularnih kalcifikacija (bolesnici sa dokazanim vaskularnim i valvularnim kalcifikacijama) treba biti oprezan sa vezivačima fosfata koji sadrže kalcijum, zbog povećanog rizika od progresije kalcifikacija. Kod ovih bolesnika primenjuju se vezivači

fosfata koji ne sadrže kalcijum (31). Natrijum-tiosulfat se koristi za lečenje kalcifikase (kalcifikujuće uremijske arteriolopatije). Optimalna doza natrijum tiosulfata, kod bolesnika koji se leče hemodijalizom i imaju kalcifikaciju, iznosi 12,5–25 mg/m². Primenjuje se u vidu i. v. infuzije (15–30 minuta) na kraju hemodijalize, tri puta nedeljno tokom pet meseci (ukupno 60 tretmana) (24). Bifosfonati se koriste u lečenju kalcifikase, a kod bolesnika sa odmaklim stadijumom hronične bolesti bubrega, upotreba bifosfonata može pogoršati postojeću adinamičnu bolest kostiju (24, 45).

ZAKLJUČAK

Sekundarni hiperparatireoidizam je progresivna bolest sa ozbiljnim komplikacijama, kao što su: bolest koštanog sistema, kalcifikacija, vaskularna i valvularna kalcifikacija, poremećaj srčanog ritma i iznenadna srčana smrt. Rano izdvajanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj sekundarnog hiperparatireoidizma i pravovremena primena odgovarajućeg plana lečenja sprečavaju progresiju hronične bolesti bubrega, razvoj sekundarnog hiperparatireoidizma i kardiovaskularnih bolesti, smanjuju stopu kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta i popravljaju kvalitet života ovih bolesnika.

ZAHVALNOST

Autori zahvaljuju Ministarstvu za prosvetu i nauku Republike Srbije za projekat br. 175014 čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku istraživanja.

LITERATURA

1. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957–62.
2. Ronco C, Haapio M, House AA, Anaveker N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527–39.
3. Ronco C, Chionh C-Y, Maapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The cardiorenal syndrome. *Blood Purif* 2009; 27: 114-26.
4. Ronco C, McCullough, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-11.
5. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. Cardiorenal syndrome - definition, classification and basic principles of therapy. *Ser J Exp Clin Res* 2010; 11: 67–71.

6. McCullough P, Goel S, Bellovich K. Preventing and managing cardiorenal syndromes. *US Nephrology* 2010; 5: 50–4.
7. McCullough PA, Ahmed A. Cardiorenal syndromes. *World J Cardiol* 2011; 3: 1–9.
8. Petrović D, Milovanović D, Nikolić A, i sar. Kardiorenalni sindrom tip 2: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Med Čas* 2012; 46: 30–4.
9. Moorthi RN, Moe SM. CKD-Mineral and bone disorder: core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 1022–36.
10. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913–21.
11. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427–35.
12. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensurd DD, Holick MF. Vitamin D deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949–56.
13. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2850–65.
14. Pateinakis P, Papagianni A. Cardiorenal syndrome type IV-cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management. *Int J Nephrol* 2011; ID: 938651. (<http://dx.doi.org/10.4061/2011/938651>)
15. Stojimirović B, Petrović D. Klinički značaj kontrole faktora rizika u sprečavanju progresije hronične slabosti bubrega. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63: 585–91.
16. Gupta D, Brietzke S, Hayden MR, Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Phosphate metabolism in cardiorenal metabolic disease. *Cardiorenal Med* 2011; 1: 261–70.
17. Ronco C, Cozzolino M. Mineral metabolism abnormalities and vitamin D receptor activation in cardiorenal syndromes. *Heart Fail Rev* 2012; 17: 211–20.
18. Coladonato JA. Control of Hyperphosphatemia among Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11 Suppl 2): 107–14.
19. Petchey WG, Johnson DW, Isbel NM. Shining D, light on chronic kidney disease: Mechanisms that may underpin the cardiovascular benefit of vitamin D. *Nephrology* 2011; 16: 351–67.
20. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1515–22.
21. Witham MD. Vitamin D in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2011; 8: 123–30.
22. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiology mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99: 1044–59.
23. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1453–64.
24. Ketteler M, Rothe H, Krüger T, Biggar PH, Schlieper G. Mechanisms and treatment of extraosseous calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 509–16.
25. Shroff RC, Shanahan CM. Pathogenesis of vascular calcification: experimental studies. In: Olgaard K, Salusky IB, Silver J, eds. *The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease*. New York: Oxford University Press, 2010: 283–301.
26. Eddington H, Klara PA. The association of chronic kidney disease-mineral bone disorder and cardiovascular risk. *J Ren Car* 2010; 36(Suppl 1): 61–7.
27. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85–97.
28. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3): 1–201.
29. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113): 1–130.
30. Raggi P, London GM. Non-invasive assessment of vascular calcification and arterial stiffness. In: Olgaard K, Salusky IB, Silver J, eds. *The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease*. New York: Oxford University Press, 2010: 217–34.
31. Jiwakanon S, Chiu Y-W, Mehrotra R. Should vascular calcification be routinely measured in dialysis patients? *Semin Dial* 2010; 23: 263–6.
32. Block GA. Screening dialysis patients for vascular calcification. *Semin Dial* 2010; 23: 271–6.
33. Rubin MF, Rosas SE, Chirinos JA, Townsend RR. Surrogate markers of cardiovascular disease in CKD: whats under the hood?. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 488–97.
34. Karohl C, Gascon LDM, Raggi P. Noninvasive imaging for assessment of calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 567–77.
35. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk factors for aortic valve calcification in patients on regular hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 173–9.

36. Petrović D, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatireoidizam – faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010; 63: 674–80.
37. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. Diagnostics and therapy of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2011; 12: 37–40.
38. Garimella PS, Harl PD, Ohare A, DeLoach S, Herzog CA, Hirsch AT. Peripheral artery disease and CKD: a focus peripheral disease as a critical component of CKD care. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 641–54.
39. Chue CD, Townsend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart* 2010; 96: 817–23.
40. Tomasello S. Secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease. *Diabetes Spectrum* 2008; 21: 19–25.
41. Coladonato JA. Control of Hyperphosphatemia among Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11 Suppl 2): 107–14.
42. Hutchison AJ, Smith CP, Brenchley PEC. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 578–89.
43. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 23–8.
44. Sprague SM, Coyne D. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 512–8.
45. Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1345–54.