

Sekundarni hiperparatireoidizam u bolesnika na hemodijalizi u korelaciji s poremećajem koštano-mineralnog metabolizma i proteinsko-energetskom pothranjenošću

Utvić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:618766>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Petra Utvić

SEKUNDARNI
HIPERPARATIREOIDIZAM U
BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI U
KORELACIJI S POREMEĆAJEM
KOŠTANO-MINERALNOG
METABOLIZMA I
PROTEINSKO-ENERGETSKOM
POTHRANJENOŠĆU

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Petra Utvić

SEKUNDARNI
HIPERPARATIREOIDIZAM U
BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI U
KORELACIJI S POREMEĆAJEM
KOŠTANO-MINERALNOG
METABOLIZMA I
PROTEINSKO-ENERGETSKOM
POTHRANJENOŠĆU

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren: u KBC-u Osijek, Zavod za nefrologiju.

Mentor rada: doc.dr.sc. Tihana Šimundić, dr.med.

Rad ima 25 listova i 5 tablica.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Tihani Šimundić, dr.med., na vodstvu, neizmjernom strpljenju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Velika hvala mojoj obitelji na ljubavi, razumijevanju, nesebičnim savjetima i podršci tijekom cijelog studija. Hvala vam za vjeru u moje sposobnosti. Volim vas.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Kronična bubrežna bolest	1
1.2. Hemodijaliza	2
1.3. Metabolizam kalcija, fosfora i parathormona	3
1.3.1. Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma. Sekundarni hiperparatireoidizam.	3
1.4. Proteinsko-energetska pothranjenost u kroničnoj bubrežnoj bolesti	4
1.5. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti	4
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	6
3. ISPITANICI I METODE.....	7
3.1. Ustroj studije.....	7
3.2. Ispitanici	7
3.3. Metode.....	7
3.4. Statističke metode	8
4. REZULTATI.....	9
5. RASPRAVA	13
6. ZAKLJUČAK	17
7. SAŽETAK	19
8. SUMMARY	20
9. LITERATURA.....	21
10. ŽIVOTOPIS	26

Popis kratica

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme*)

BIS – bolnički informacijski sustav

CaSR – receptor osjetljiv na kalcij (engl. *calcium-sensing receptor*)

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*)

FGF 23 – faktor rasta fibroblasta 23 (engl. *fibroblast growth factor 23*)

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

KBB – kronična bubrežna bolest

KDIGO – engl. *Kidney Disease Improving Global Outcome*

PTH – parathormon

1. UVOD

1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest klinički je sindrom koji predstavlja progresivno i trajno oštećenje bubrežnih funkcija (1). Propadanjem nefrona tijekom najmanje 3 mjeseca dolazi do gubitka ekskrecijske, endokrine i metaboličke funkcije bubrega (1). Gubitkom ekskrecijske funkcije ne uklanjaju se otpadni produkti metabolizma i suvišak tekućine organizma što dovodi do poremećaja sastava tjelesnih tekućina te oštećenja ostalih organa. Gubitak endokrine funkcije uzrokuje smanjenu sintezu aktivnog metabolita vitamina D3, eritropoetina i vazodilatatornih prostaglandina. Posljedično tome nastaju promjene koncentracija kalcija i fosfora u plazmi, anemije te hipertenzija. Metabolička insuficijencija uzrokuje poremećaj metabolizma i izlučivanja bioloških tvari i lijekova što dovodi do nakupljanja tih tvari u organizmu (1).

Kroničnu bubrežnu bolest obilježava pet stadija. Razlikuju se prema stupnju oštećenja i veličini glomerularne filtracije (eGFR). Klasifikacija koja se koristi u kliničkoj praksi je KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcome*) (2), a stadiji kronične bubrežne bolesti opisani su u tablici (Tablica 1).

Tablica 1. Faze kronične bubrežne bolesti prema klasifikaciji KDIGO

Faza	eGFR (ml/ min/ 1,73 m ²)
1	≥ 90
2	60 - 89
3a	45 - 59
3b	30 - 44
4	15 - 29
5	≤ 14

Dva najčešća uzroka uznapredovale kronične bubrežne bolesti su dijabetička nefropatija i hipertenzivna nefropatija. Osim toga, kroničnu bubrežnu bolest mogu uzrokovati i mnoge druge bolesti. To ovisi o raznim faktorima kao što je geografsko područje i razvijenost zemlje. Neke od tih bolesti su glomerulonefritis, policistična bolest bubrega, endemska (balkanska) nefropatija, autoimune bolesti, hemolitičko-uremički sindrom itd. (1)

1.2. Hemodijaliza

Postoje načini usporavanja napredovanja kroničnog bubrežnog oštećenja poput liječenja hipertenzije i hiperfosfatemije, kontrole glikemije, smanjivanja proteinurije, ograničavanja unosa proteina, ispravljanja anemije i dislipidemije. Također, potrebna je stalna edukacija bolesnika i poticanje nefarmakoloških mjera koje uključuju prestanak pušenja, kontrolu tjelesne težine te redovitu tjelovježbu.

Teži gubitak bubrežne funkcije zahtjeva provedbu liječenja nadomještanjem funkcije bubrega, a to je moguće učiniti pomoću hemodijalize, peritonealne dijalize ili transplantacije bubrega. Hemodijaliza je postupak kojim se pokušavaju uspostaviti normalne vrijednosti volumena i sastava tjelesnih tekućina. Iz krvi bolesnika uklanjaju se razgradni produkti, toksini, višak elektrolita poput kalija i voda. Istovremeno dodaju se tvari koje u tom trenutku nisu dostatne, a potrebne su organizmu kao što su primjerice bikarbonati (1). Zdravlje bolesnika liječenih hemodijalizom je veoma narušeno s obzirom da se dijalizom sastav tjelesnih tekućina ne može održati u potpunosti normalnim niti se mogu nadomjestiti sve bubrežne funkcije (3). Temeljno načelo dijalize jest pretpostavka da će dvije otopine koje su različite koncentracije tvari i odijeljene su polupropusnom membranom težiti izjednačavanju koncentracija tih tvari (1). Molekule koje prolaze kroz polupropusnu membranu su male te prelaze iz područja veće koncentracije tvari u područje manje koncentracije. Brzina prijenosa tvari kroz polupropusnu

membranu ovisi o propusnosti i površini membrane, o koncentracijskom gradijentu te o vremenu u kojem su krv i tekućina u dodiru s membranom (3).

1.3. Metabolizam kalcija, fosfora i parathormona

Kalcij i fosfati predstavljaju anorganski dio koštanog tkiva. To su osnovni minerali čija je fiziološka uloga važna u organizmu. Kao takvi, utječu na koštani metabolizam. Budući da kalcij u plazmi dolazi u dva oblika, dio dolazi u slobodnom, biološki aktivnom obliku, a drugi u vezanom obliku (2). Uloga kalcija u organizmu je široka, međutim važno je spomenuti njegovu ulogu u mišićnoj kontrakciji, neuromišićnoj transmisiji te koagulacijskom procesu (2). S druge strane, fosfati sudjeluju u procesima aerobnog i anaerobno metabolizma. Također, važan su dio kristala hidroksiapatita. Kako bi koncentracije kalcija i fosfata u krvi postigle homeostazu, potrebna je hormonska regulacija paratireoidnog hormona (PTH).

1.3.1. Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma. Sekundarni hiperparatireoidizam.

Jedna od komplikacija kronične bubrežne bolesti jest poremećaj koštano-mineralnog metabolizma. U tom skupu koštanih poremećaja pripadaju sekundarni hiperparatireoidizam te bubrežna osteodistrofija. Sekundarni hiperparatireoidizam posljedica je poremećaja metabolizma kalcija, fosfora, parathormona i vitamina D. Kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti zbog smanjene glomerularne filtracije dolazi do smanjenog bubrežnog izlučivanja fosfora (2). Tako nastaju povišene koncentracije fosfora u krvi što rezultira hiperfosfatemijom. Poremećaj se dalje kompenzira tako što osteoblasti otpuštaju faktor rasta fibroblasta 23 (FGF23) koji zatim potiče izlučivanje fosfata bubrežima (2). S vremenom, kako bolest dalje napreduje, razvija se značajna hiperfosfatemija. Posljedično tome, razvija se i hipokalcijemija. Hipokalcijemija nastaje kada se ionski kalcij veže na fosfate koji su u suvišku te dolazi do kalcifikacije tih kompleksa u raznim tkivima (2). Manjak aktivnog vitamina D također utječe na razvoj hipokalcijemije. U kroničnoj bubrežnoj bolesti smanjuje

se proizvodnja 1α -hidroksilaze (2). Ona je odgovorna za pretvaranje neaktivnog oblika vitamina D u aktivni. Zbog njegovog manjka, u probavnom sustavu dolazi do smanjenje resorpcije kalcija. Odgovor organizma na nastalo stanje jest pojačano lučenje parathormona što dovodi do razvoja sekundarnog hiperparatireoidizma. Kako bi se ispravila hipokalcijemija, parathormon potiče reapsorpciju kalcija u proksimalnim tubulima te njegovu mobilizaciju iz kostiju (2). Naposljetku zbog poremećaja u metabolizmu kalcija, fosfora, vitamina D i parathormona u kroničnoj bubrežnoj bolesti nastaju različite promjene na kostima.

Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma liječe se tako da se prvo normalizira povišena koncentracija fosfora u serumu (hiperfosfatemija), a zatim se liječi sekundarni hiperparatireoidizam supresijom lučenja parathormona. Od lijekova za hiperfosfatemiju koriste se vezači fosfata kao što su sevelamer ili lantan karbonat (2).

1.4. Proteinsko-energetska pothranjenost u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Nedostatkom odgovarajućeg unosa makro- i mikro-nutrijenata nastaje proteinsko-energetska pothranjenost. To je kliničko stanje koje nastaje kao posljedica manjka proteina i energije te drugih nutrijenata (4). U slučaju kronične bubrežne bolesti, radi se o sekundarnoj proteinsko-energetskoj pothranjenosti. Zbog nedostatka energije dolazi do razgradnje masnog i mišićnog tkiva, proteina te se razvija stanje kroničnog katabolizma (4). Osim gubitka tjelesne težine i sarkopenije, proteinsko-energetsku pothranjenost obilježavaju i niske koncentracije vrijednosti albumina i prealbumina u serumu.

1.5. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Jedna od najčešćih komplikacija kronične bubrežne bolesti jest anemija. Nastaje kao posljedica nemogućnosti bubrega za stvaranje hormona eritropoetina koji potiče

diferencijaciju matične stanice hematopoeze (1). Kao rezultat razvija se normocitna i normokromna anemija (2). Međutim, postoje i drugi čimbenici koji pridonose razvoju anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Zbog povećane koncentracije hepcidina dolazi do smanjene apsorpcije željeza u probavnom sustavu (2). Uremički toksini, sekundarni hiperparatireoidizam, nedovoljan i poremećen metabolizam folata i vitamina B12, primjena ACE inhibitora te smanjeni vijek crvenih krvnih stanica također utječe na razvoj anemije (1). Također, kod bolesnika u kroničnoj bubrežnoj bolesti razvoju nekog oblika anemije pridonosi pojačani gubitak krvi prilikom čestih uzorkovanja, hemodijaliza i spontanih krvarenja iz probavnog trakta (2).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi povezanost sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika na hemodijalizi s poremećajem koštano-mineralnog metabolizma i proteinsko-energetske pothranjenosti. Također, cilj je utvrditi povezanost sekundarnog hiperparatireoidizma s ostalim prikupljenim podacima koji su anamnestički, antropometrijski i laboratorijski podaci bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ova studija ustrojena je kao presječna studija.

3.2. Ispitanici

U ovo su istraživanje bili uključeni pacijenti s kroničnom bubrežnom bolesti liječeni na hemodijalizi koji se kontroliraju na Zavodu za nefrologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek. Podaci o pacijentima prikupljeni su redovnim putem u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2024. do 1. veljače 2024. godine

Ukupan broj ispitanika je 97.

3.3. Metode

Podaci pacijenata liječenih na hemodijalizi prikupljeni su pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava (BIS) na Zavodu za nefrologiju KBC-a Osijek, u razdoblju od 1. siječnja 2024. do 1. veljače 2024. godine za svakog pojedinog ispitanika. Prikupljeni podaci su podaci o dobi i spolu. Iz zapisnika sa redovitih hemodijaliza i iz medicinske dokumentacije za svakog ispitanika izdvojeni su anamnestički podaci, antropometrijski podaci i laboratorijski parametri.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci opisani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Kontinuirani podaci prikazani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Ocjena povezanosti kontinuiranih varijabli dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 96 ispitanika, od kojih je 57 (59 %) muškaraca i 39 (41 %) žena. Medijan dobi ispitanika je 68 godina (interkvartilnog raspona od 55 do 75 godina) u rasponu od najmanje 25 do najviše 86 godina. Moždani udar imalo je 7 (7 %), a srčani udar 8 (8 %) ispitanika. Na terapiji za fosfate su 83 (87 %) ispitanika, a za anemiju njih 89 (93 %). Najučestalija terapija su: *eritropoetin*, *intravenska terapija željezom* i *parikalcitol* (Tablica 2).

Tablica 2. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	57 (59)
Žene	39 (41)
Komorbiditeti	
Moždani udar	7 (7)
Srčani udar	8 (8)
Terapija	
Terapija za fosfate	83 (87)
Terapija za anemiju	89 (93)
Terapija	
<i>Intravenska terapija željezom</i>	54 (56)
<i>Parikalcitol</i>	50 (52)
<i>Eritropoetin</i>	56 (58)

Mjere sredine i raspršenja biokemijskih pokazatelja prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja biokemijskih pokazatelja

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najveće vrijednosti
Eritrociti $\times 10^{12}/L$	3,58 (3,39 - 3,89)	2,26 - 5,6
Hemoglobin [g/L]	109 (103 - 117)	74 - 148
MCV [fL]	93,4 (90,8 - 96,88)	41,4 - 105,9
Ukupni proteini [g/L]	64,3 (61 - 67,78)	49,3 - 83,9
Albumini [g/L]	37,65 (35,63 - 40,1)	26,3 - 44,2
Željezo $\mu\text{mol}/L$	10,25 (7,13 - 16,03)	2,8 - 72
Feritin $\mu\text{g}/L$	587,4 (348,13 - 758,7)	38 - 7169
Kolesterol [mmol/L]	3,65 (2,78 - 4,69)	1,6 - 7,15
Trigliceridi [mmol/L]	1,52 (0,98 - 1,91)	0,48 - 4,68
HDL-kolesterol [mmol/L]	1,05 (0,8 - 1,22)	0,32 - 1,82
LDL-kolesterol [mmol/L]	2,49 (1,73 - 3,37)	0,96 - 5,06
PTH [pg/mL]	309 (174,25 - 496,75)	11 - 1890
Kalcij [mmol/L]	2,27 (2,08 - 2,38)	1,4 - 2,67
Fosfor [mmol/L]	1,75 (1,27 - 2,02)	0,39 - 3,17
UF [kg]	3 (2 - 4)	0,3 - 5

Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho) ocijenila se povezanost paratiroidnog hormona s biokemijskim pokazateljima.

Uočava se da su više vrijednosti PTH povezane s višom vrijednosti triglicerida (Rho = 0,204) i s nižim vrijednostima kalcija (Rho = -0,228), dok ostale povezanosti s paratiroidnim hormonom nisu u značajnoj vezi (Tablica 4).

Tablica 4. Povezanost paratiroidnog hormona (PTH) s biokemijskim pokazateljima

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) PTH
Dob ispitanika	-0,085 (0,41)
Eritrociti	-0,113 (0,27)
Hemoglobin	-0,175 (0,09)
MCV	-0,055 (0,60)
Ukupni proteini	-0,074 (0,47)
Albumini	-0,030 (0,77)
Željezo	-0,076 (0,46)
Feritin	-0,010 (0,92)
Kolesterol	0,078 (0,45)
Trigliceridi	0,204 (0,04)
HDL-kolesterol	-0,197 (0,05)
LDL-kolesterol	0,111 (0,28)
Kalcij	-0,228 (0,03)
Fosfor	0,151 (0,14)
UF	0,152 (0,14)

Od ukupnog broja ispitanika, 7 (7 %) ispitanika uzima terapiju samo za fosfate, 13 (14 %) samo za anemiju, a za fosfate i anemiju lijekove uzima 76 (79 %) ispitanika.

U skupini ispitanika koji uzimaju samo lijekove za fosfate, što su više vrijednosti PTH niža je dob ispitanika (Rho = -0,857) a više su vrijednosti željeza (Rho = 0,821).

Kod ispitanika koji su samo na terapiji za anemiju, nema značajne povezanosti PTH s biokemijskim pokazateljima.

Ispitanici koji uzimaju lijekove za anemiju i za fosfate, što imaju više vrijednosti PTH to su im niže vrijednosti HDL – kolesterola (Rho = -0,250) i kalcija (Rho = -0,257) (Tablica 5).

Tablica 5. Povezanost paratiroidnog hormona (PTH) s biokemijskim pokazateljima

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	PTH		
	Uzimaju lijekove samo za fosfate	Uzimaju lijekove samo za anemiju	Uzimaju lijekove i za anemiju i za fosfate
Dob ispitanika	-0,857 (0,01)	0,138 (0,65)	-0,040 (0,73)
Eritrociti	-0,108 (0,82)	-0,181 (0,55)	-0,106 (0,36)
Hemoglobin	-0,148 (0,75)	-0,176 (0,57)	-0,149 (0,20)
MCV	-0,286 (0,53)	-0,176 (0,57)	-0,001 (0,99)
Ukupni proteini	0,357 (0,43)	0,165 (0,59)	-0,168 (0,15)
Albumini	0,286 (0,53)	0,308 (0,31)	-0,142 (0,22)
Željezo	0,821 (0,02)	-0,443 (0,13)	-0,120 (0,30)
Feritin	-0,250 (0,59)	0,319 (0,29)	-0,093 (0,42)
Kolesterol	0,357 (0,43)	-0,148 (0,63)	0,071 (0,54)
Trigliceridi	0,607 (0,15)	0,093 (0,76)	0,149 (0,20)
HDL-kolesterol	0,001 (>0,99)	-0,033 (0,91)	-0,250 (0,03)
LDL-kolesterol	0,607 (0,15)	-0,022 (0,94)	0,106 (0,36)
Kalcij	-0,414 (0,36)	0,077 (0,80)	-0,257 (0,02)
Fosfor	0,126 (0,79)	0,025 (0,94)	0,120 (0,30)
UF	-0,091 (0,85)	0,455 (0,12)	0,126 (0,28)

5. RASPRAVA

Kronična bubrežna bolest pokazuje sve veću učestalost u općoj populaciji razvijenih zemalja s prevalencijom koja iznosi 10 do 15 % (2). Ovako visokoj prevalenciji pridodaje činjenica da su arterijska hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, pretilost i šećerna bolest sve češće prisutne u odrasloj populaciji te se smatraju vodećim i najbitnijim uzrocima kronične bubrežne bolesti (5, 6, 7). Međutim, kronična bubrežna bolest zbog dugo nevidljivih simptoma bolesti biva otkrivena tek u kasnijim stadijima kada su bubrežne funkcije znatno narušene (2). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) procijenila je da godišnje 5-10 milijuna slučajeva kronične bubrežne bolesti završi smrtnim ishodom (8). Iz tog razloga iznimno je važno podići svijest o kroničnoj bubrežnoj bolesti kako bi bila omogućena rana intervencija te kako bi se smanjio rizik od komplikacija, kardiovaskularnih komorbiditeta i smrtnosti (9).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je moždani udar imalo 7 %, a srčani udar 8 % ispitanika. Drugi radovi također govore o većoj incidenciji kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti. Čak je procijenjena veća vjerojatnost smrtnosti radi kardiovaskularnih komplikacija nego smrtnosti uzrokovane završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (10). Provedena je i studija u kojoj su korišteni podaci iz meta analize te je otkriven i povećan rizik od smrtnosti povezane s kardiovaskularnim bolestima u drugom stadiju kronične bubrežne bolesti (11, 12).

87 % ispitanika trenutno uzima terapiju za fosfate. Tako se visok postotak može objasniti povišenom koncentracijom fosfata u serumu koja je uobičajena za bolesnike s kroničnom bubrežnom bolesti i sekundarnim hiperparatireoidizmom. Sekundarni hiperparatireoidizam stanje je koje nastaje kao posljedica hiperfosfatemije i hipokalcijemije koja zatim potiče pojačano stvaranje i lučenje paratireoidnog hormona. Budući da visok postotak ispitanika uzima terapiju za fosfate, ne postoji značajna povezanost vrijednosti PTH s vrijednostima

fosfata u serumu. Istraživanja su pokazala da prehrana bogata fosforom također povećava serumske razine PTH-a (13). Unatoč brojnim istraživanjima, utjecaj koncentracije fosfata u serumu na koncentraciju PTH u serumu nije u potpunosti jasan. Međutim, poznato je da podaci opisuju mogućnost osjetljivosti CaSR-a (receptor osjetljiv na kalcij) na promjene u koncentraciji fosfata u serumu (14).

Uočena je povezanost viših vrijednosti PTH s nižim vrijednostima kalcija. U sekundarnom hiperparatireoidizmu hipokacijemija najvažniji je stimulans pojačanog lučenje parathormona iz paratireoidnih žlijezda (15). Do sniženih vrijednosti kalcija dolazi zbog smanjene resorpcije kalcija u probavnom sustavu. Tako se za procjenu koštanog statusa bolesnika određuju laboratorijski parametri: serumski kalcij, fosfati, PTH i alkalna fosfataza (16). FGF-23 izlučuje se kao odgovor na povećane serumske koncentracije fosfata, 1,25-dihidroksikolekalciferola i PTH, a dodatni čimbenik koji utječe na njegove izlučivanje jest i ionizirani kalcij (15). Važno je odgovarajućom terapijom održati razine kalcija, fosfora i PTH unutar referentnih vrijednosti kako bi zdravlje kostiju ostalo očuvano te kako bi se smanjila kalcifikacija krvnih žila i mekih tkiva (17).

Više vrijednosti PTH povezane su s višom vrijednosti triglicerida. Drugi autori također pretpostavljaju da stanje povećanog lučenja PTH može izazvati i prehrana bogata masnoćama što posljedično dovodi do promjene regulacije 1,25-dihidroksikolekalciferola time objašnjavajući smanjenu aktivnost jetrene 25-hidroksilaze kod pretilih pacijenata (18). S druge strane, potrebno je izbjeći pretjeranu restrikciju proteina u prehrani budući da to može dovesti do proteinsko-energetske pothranjenosti koja dodatno povećava rizik od smrtnosti kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (18).

U provedenom istraživanju 7 % ispitanika uzima terapiju samo za fosfate, 14 % ispitanika samo za anemiju, a dok za fosfate i anemiju terapiju uzima 79 % ispitanika. Budući da velik postotak bolesnika uzima kombiniranu terapiju za fosfate i anemiju, može se zaključiti kako

su anemija i poremećaji koštano-mineralnog metabolizma česte komplikacije kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Prema kohortnim studijama provedenim u Danskoj, incidencija anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti kod pacijenata koji se ne liječe na dijalizi prelazi 50 % (19, 20). U slučajevima bolesnika koji su u 5. stadiju KBB s razvijenim sekundarnim hiperparatireoidizmom koji je refraktoran na medikamentozno liječenje dolazi u obzir i paratireoidektomija čime se može očekivati poboljšanje stanja bolesnika (21).

Prema dobivenim rezultatima, kod ispitanika koji su samo na terapiji za anemiju nema značajne povezanosti PTH s biokemijskim pokazateljima. Tako da iako su provedene brojne presječne studije koje sugeriraju povezanost biomarkera koštano-mineralnog metabolizma sa koncentracijama hemoglobina u serumu, sama povezanost anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti sa sistemskim koštanim biomarkerima ostaje i dalje nejasna (22).

U skupini ispitanika koji uzimaju samo lijekove za fosfate, što su više vrijednosti PTH niža je dob ispitanika, a više su vrijednosti željeza. Više vrijednosti željeza objašnjava činjenica da ova skupina ispitanika ne uzima terapiju za anemiju. U Mađarskoj je provedena retrospektivna kohortna studija kojom su dobiveni rezultati gdje su razine PTH i serumskog fosfora bile niže u skupini ispitanika starijih od 65 godina nego kod ispitanika mlađih od 65 godina. Više starijih bolesnika imalo je vrijednosti PTH u rasponu koji je sukladan preporukama koje se odnose na bolesnike s kroničnom bubrežnom bolešću (23). Smatra se da to može biti povezano s kroničnim upalnim stanjem u organizmu, a također može biti i pokazatelj malnutricije (23).

Ispitanici koji uzimaju lijekove za anemiju i za fosfate, što imaju više vrijednosti PTH to su im niže vrijednosti HDL-kolesterola i kalcija. Visoke vrijednosti PTH kompenzacijska su reakcija na niže vrijednosti kalcija u serumu. Ovaj poremećaj metabolizma kalcija uzrokovan

KBB-om rezultira razvojem sekundarnog hiperparatireoidizma s promjenama na kostima. Niže vrijednosti HDL-kolesterola česte su kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Tako je niska vrijednost HDL-kolesterola značajan prediktor progresije KBB-a (24). Mendelova randomizacijska analiza podupire shvaćanje da je bolja bubrežna funkcija uzročno povezana s genetski višom koncentracijom kolesterola (25). Također, smatra se da nizak HDL-kolesterol može biti indikator sveukupno lošeg metaboličkog statusa (26). Tako u općoj populaciji sniženi eGFR pridonosi lošem metaboličkom statusu time djelujući na razvoj kardiovaskularnih bolesti (26).

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata moguće je zaključiti:

- Na terapiji za fosfate su 87 % ispitanika, a za anemiju njih 93 %. Terapiju za fosfate i anemiju prima 79 % ispitanika. Može se zaključiti kako je većina bolesnika u provedenom istraživanju anemična te ima poremećaj koštano-mineralnog metabolizma.
- Moždani udar imalo 7 %, a srčani udar 8 % ispitanika. Incidencija kardiovaskularnih bolesti povećana je kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.
- 87 % ispitanika trenutno uzima terapiju za fosfate. Tako se visok postotak može objasniti hiperfosfatemijom koja je uobičajena za bolesnike s kroničnom bubrežnom bolesti i sekundarnim hiperparatireoidizmom.
- Uočena je povezanost viših vrijednosti PTH s nižim vrijednostima kalcija. Hipokalcijemija je najvažniji je stimulans pojačanog lučenja parathormona u sekundarnom hiperparatireoidizmu.
- Više vrijednosti PTH povezane su s višom vrijednosti triglicerida. Ispitanici koji uzimaju lijekove za anemiju i za fosfate, što imaju više vrijednosti PTH to su im niže vrijednosti HDL-kolesterola i kalcija. Stanje povećanog lučenja PTH može izazvati i prehrana bogata masnoćama.
- Ostale povezanosti biokemijskih pokazatelja s PTH nisu u značajnoj vezi
- U skupini ispitanika koji uzimaju samo lijekove za fosfate, što su više vrijednosti PTH niža je dob ispitanika, a više su vrijednosti željeza. Međutim, te vrijednosti nisu klinički značajne.

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Utvrditi povezanost sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika na hemodijalizi s poremećajem koštano-mineralnog metabolizma i proteinsko-energetske pothranjenosti te s ostalim prikupljenim podacima koji su anamnestički, antropometrijski i laboratorijski podaci bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.

Nacrt studije: Presječna studija

Ispitanici i metode: U ovo je istraživanje bilo uključeno 97 pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti liječenih na hemodijalizi koji se kontroliraju na Zavodu za nefrologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek. Prikupljeni podaci su podaci o dobi i spolu. Iz zapisnika sa redovitih hemodijaliza i iz medicinske dokumentacije za svakog ispitanika izdvojeni su anamnestički podaci, antropometrijski podaci i laboratorijski parametri.

Rezultati: Najveći broj ispitanika prima terapiju za anemiju i za fosfate. Uočena je povezanost viših vrijednosti PTH s nižim vrijednostima kalcija i višom vrijednosti triglicerida. Ispitanici koji uzimaju lijekove za anemiju i za fosfate, što imaju više vrijednosti PTH to su im niže vrijednosti HDL-kolesterola i kalcija.

Zaključak: Anemija i poremećaj koštano-mineralnog metabolizma česte su komplikacije kronične bubrežne bolesti. Hipokalcijemija i hiperfosfatemija glavni su stimulansi pojačanog lučenje PTH u sekundarnom hiperparatireoidizmu.

Ključne riječi: fosfati; kalcij; koštano-mineralni metabolizam; kronična bubrežna bolest; proteinsko-energetska pothranjenost; sekundarni hiperparatireoidizam.

8. SUMMARY

Secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis in correlation with metabolic bone disease and protein-energy malnutrition

Objectives: To determine the association of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis with metabolic bone disease and protein-energy malnutrition alongside other collected data, which are anamnestic, anthropometric and laboratory data of patients with chronic kidney disease.

Study design: Cross-sectional study

Participants and methods: This study included 97 patients with chronic kidney disease treated on hemodialysis and monitored at KBC Osijek, Department of Nephrology. Gathered data contains information about age and gender. Anamnestic data, anthropometric data and laboratory parameters were extracted from the records of regular hemodialysis and medical documentation for each subject.

Results: The majority of patients receive therapy for anemia and for phosphates. Higher PTH values were associated with lower calcium values and higher triglyceride values. Higher PTH values were associated with lower HDL-cholesterol and calcium values.

Conclusion: Anemia and metabolic bone disease are common complications of chronic kidney disease. Hypocalcemia and hyperphosphatemia are the main stimulants of increased PTH secretion in secondary hyperparathyroidism.

Keywords: calcium; chronic kidney disease; metabolic bone disease; phosphates; protein-energy malnutrition; secondary hyperparathyroidism.

9. LITERATURA

1. Vrhovac B, i sur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Mihić D, Mirat J, Včev A. Interna medicina. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
4. Bašić-Jukić, N., Radić, J., Klarić, D., Jakić, M., Vujičić, B., Gulin, M., ... Rački, S. (2015). PREPORUKE ZA PRAĆENJE, PREVENCIJU I LIJEČENJE PROTEINSKO-ENERGIJSKE POTHRANJENOSTI U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI. *Liječnički vjesnik*, 137 (1-2), 0-0. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/172665>
5. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260–272.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–1305.
7. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Primary care Clin Office Pract*. 2008;35(2):329–344.
8. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ*. 2018 Jun 1;96(6):414-422D. doi: 10.2471/BLT.17.206441. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29904224; PMCID: PMC5996218.

9. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, Davies S, Dashora U, Yousef Z, Patel DC, Strain WD. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther.* 2022 Jan;39(1):33-43. doi: 10.1007/s12325-021-01927-z. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739697; PMCID: PMC8569052.
10. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart.* 2017 Dec;103(23):1848-1853. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310794. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28716974.
11. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073–2081.
12. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1341–1352.
13. Habas E Sr, Eledrisi M, Khan F, Elzouki AY. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus.* 2021 Jul 14;13(7):e16388. doi: 10.7759/cureus.16388. PMID: 34408941; PMCID: PMC8362860.
14. Centeno PP, Herberger A, Mun HC, Tu C, Nemeth EF, Chang W, Conigrave AD, Ward DT. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun.* 2019 Oct 16;10(1):4693. doi: 10.1038/s41467-019-12399-9. PMID: 31619668; PMCID: PMC6795806.

15. Muppidi V, Meegada SR, Rehman A. Secondary Hyperparathyroidism. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557822/>
16. Bašić-Jukić, N., Pavlović, D., Šmalcelj, R., Tomić-Brzac, H., Orlić, L., Radić, J., ... Rački, S. (2016). SMJERNICE ZA PREVENCIJU, PRAĆENJE I LIJEČENJE POREMEĆAJA KOŠTANO-MINERALNOG METABOLIZMA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI. *Liječnički vjesnik*, 138 (5-6), 0-0. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/172850>
17. Hu L, Napoletano A, Provenzano M, Garofalo C, Bini C, Comai G, La Manna G. Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 13;23(20):12223. doi: 10.3390/ijms232012223. PMID: 36293076; PMCID: PMC9603742.
18. Bargagli M, Arena M, Naticchia A, Gambaro G, Mazzaferro S, Fuster D, Ferraro PM. The Role of Diet in Bone and Mineral Metabolism and Secondary Hyperparathyroidism. *Nutrients*. 2021 Jul 7;13(7):2328. doi: 10.3390/nu13072328. PMID: 34371838; PMCID: PMC8308808.
19. Toft G, Heide-Jørgensen U, van Haalen H, et al. Anemia and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease: a Danish population-based study. *J Nephrol*. 2020;33(1):1–11.
20. Vestergaard SV, Heide-Jørgensen U, van Haalen H, et al. Risk of anemia in patients with newly identified chronic kidney Disease – A population-based cohort study. *Clin Epidemiol*. 2020;12:953–962.

21. Hen H, Ren W, Gao Z, et al. Effects of parathyroidectomy on plasma PTH fragments and heart rate variability in stage 5 chronic kidney disease patients. *Ren Fail.* 2021;43(1):890–899.
22. Li F, Ye X, Yang G, Huang H, Bian A, Xing C, Tang S, Zhang J, Jiang Y, Chen H, Yin C, Zhang L, Wang J, Huang Y, Zhou W, Wan H, Zha X, Zeng M, Wang N. Relationships between blood bone metabolic biomarkers and anemia in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2210227. doi: 10.1080/0886022X.2023.2210227. PMID: 37170583; PMCID: PMC10184590.
23. Kiss I, Kiss Z, Ambrus C, Szabó A, Szegedi J, Balla J, Ladányi E, Csiky B, Árkossy O, Török M, Túri S, Kulcsár I; CKD-MBD Working Group of Hungarian Society of Nephrology. Age-dependent parathormone levels and different CKD-MBD treatment practices of dialysis patients in Hungary--results from a nationwide clinical audit. *BMC Nephrol.* 2013 Jul 18;14:155. doi: 10.1186/1471-2369-14-155. PMID: 23865464; PMCID: PMC3720255.
24. Kawachi K, Kataoka H, Manabe S, Mochizuki T, Nitta K. Low HDL cholesterol as a predictor of chronic kidney disease progression: a cross-classification approach and matched cohort analysis. *Heart Vessels.* 2019 Sep;34(9):1440-1455. doi: 10.1007/s00380-019-01375-4. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30874893.
25. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górzyńska M, Franczyk B. The Role and Function of HDL in Patients with Chronic Kidney Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 17;21(2):601. doi: 10.3390/ijms21020601. PMID: 31963445; PMCID: PMC7014265.
26. You A, Li Y, Tomlinson B, Yue L, Zhao K, Fan H, Liu Z, Zhang Y, Zheng L. Association Between Renal Dysfunction and Low HDL Cholesterol Among the Elderly in China. *Front*

Cardiovasc Med. 2021 May 12;8:644208. doi: 10.3389/fcvm.2021.644208. PMID: 34055931;
PMCID: PMC8149893.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

- Ime i prezime: Petra Utvić
- Rođena: 28.03.2000. godine u Osijeku
- Kućna adresa: Dunavska 44, 31 207 Tenja
- E-mail adresa: petrautvic2000@gmail.com
- Tel: +385993293644

Obrazovanje:

- 2022. - 2024. Sveučilišni diplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika, Medicinski fakultet Osijek
- 2019. - 2022. Sveučilišni preddiplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika, Medicinski fakultet Osijek
- 2015. - 2019. III. gimnazija Osijek, Osijek
- 2007. - 2015. Osnovna škola Tenja, Tenja

Ostale aktivnosti:

2022. – članica studentske sekcije za fiziologiju i imunologiju (FizIOs)

2021. – članica udruge CMLDSA