

# PTH i METABOLIZAM KALCIJA I FOSFORA KOD BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI LIJEČENIH HEMODIJALIZOM

---

Mikan, Gloria

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:810962>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijske  
dijagnostike**

**Gloria Mikan**

**PTH I METABOLIZAM KALCIJA I  
FOSFORA KOD BOLESNIKA S  
KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI  
LIJEČENIH HEMODIJALIZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijske  
dijagnostike**

**Gloria Mikan**

**PTH I METABOLIZAM KALCIJA I  
FOSFORA KOD BOLESNIKA S  
KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI  
LIJEČENIH HEMODIJALIZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**

Rad je ostvaren u Zavodu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jerko Barbić, dr. med.

Rad ima 24 lista i 7 tablica.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Jerku Barbiću, dr. med. na predloženoj temi i stručnim savjetima.*

*Zahvaljujem prof. Kristini Kralik na ljubaznosti, strpljenju i pomoći prilikom izrade ovog rada.*

*I na kraju, od srca zahvaljujem svojim najbližima na ljubavi i podršci koju mi uvijek bezuvjetno pružaju.*

# SADRŽAJ

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD .....                                                    | 1  |
| 1.1. Kronična bubrežna bolest.....                               | 1  |
| 1.2. Hemodijaliza .....                                          | 3  |
| 1.3. PTH i metabolizam kalcija i fosfora .....                   | 4  |
| 1.4. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje CKD-MBD ..... | 5  |
| 2. HIPOTEZA .....                                                | 7  |
| 3. CILJ .....                                                    | 8  |
| 4. ISPITANICI I METODE .....                                     | 9  |
| 4.1. Ustroj studije .....                                        | 9  |
| 4.2. Ispitanici .....                                            | 9  |
| 4.3. Metode.....                                                 | 9  |
| 4.4. Statističke metode .....                                    | 10 |
| 5. REZULTATI.....                                                | 11 |
| 6. RASPRAVA.....                                                 | 15 |
| 7. ZAKLJUČAK .....                                               | 19 |
| 8. SAŽETAK.....                                                  | 20 |
| 9. SUMMARY .....                                                 | 21 |
| 10. LITERATURA.....                                              | 22 |
| 11. ŽIVOTOPIS .....                                              | 26 |

## POPIS KRATICA

KBB - kronična bubrežna bolest

PTH - paratireoidni hormon

CKD-MBD - kronična bubrežna bolest-poremećaj koštano-mineralnog metabolizma (od engl. *chronic kidney disease- mineral bone disorder*)

GFR - glomerularna filtracija

ZSKBB - završni stadij kronične bubrežne bolesti

SHPT- sekundarni hiperparatireoidizam

KDIGO – Bubrežna bolest: Poboljšanje globalnih ishoda (od engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

iPTH - intaktni paratireoidni hormon

## 1. UVOD

U jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice spada kronična bubrežna bolest (KBB) i njene posljedice. Broj ljudi oboljelih od KBB-a svakim se danom udvostručuje te prema dostupnim pokazateljima oko 450 000 osoba u Republici Hrvatskoj boluje od KBB-a ili imaju povećan rizik da obole (1). Prevalencija KBB-a u Republici Hrvatskoj kreće se oko 10 % što znači da svaki deseti stanovnik RH boluje od KBB-a. Tijekom 2009. godine bilo je potrebno nadomjestiti bubrežnu funkciju kod 4124 bolesnika što odgovara prevalenciji od 930 bolesnika na milijun stanovnika (1). Što se tiče globalne prevalencije KBB-a ona iznosi 11 – 13 % (2). Kronično zatajenje bubrega odvija se postupno tijekom nekoliko mjeseci ili godina te označava trajni gubitak funkcije bubrega. Među ostalim dolazi i do poremećaja razine elektrolita u krvi, kao što su kalcij (Ca) i fosfor (P), koji se inače u normalnim uvjetima filtriraju iz tijela putem bubrega, te dolazi do prekomjernog lučenja paratireoidnog hormona (PTH) (1). Izrazito visok PTH, hiperfosfatemija i hipokalcemija glavne su značajke uznapredovalog stadija KBB-a. Kod oboljelih već u ranim stadijima bolesti dolazi do sistemskog poremećaja metabolizma kosti i minerala s teškim posljedicama na cijeli organizam, odnosno javlja se poremećaj mineralno-koštanog metabolizma (CKD-MBD). Ključni čimbenik prevencije i liječenja CKD-MBD-a u bolesnika s KBB-om je održavanje ovih laboratorijskih parametara u granicama normale jer njihove promjene utječu na kvalitetu života, morbiditet i mortalitet bolesnika.

### 1.1. Kronična bubrežna bolest

KBB predstavlja oštećenje bubrežne funkcije ili smanjenje funkcije bubrega praćeno smanjenjem glomerularne filtracije (GFR) ispod 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> površine tijela, tijekom najmanje tri mjeseca. KBB predstavlja klinički sindrom kojim trajno i progresivno dolazi do smanjenja egzokrine, metaboličke i endokrine funkcije bubrega (3). Oštećenje bubrega rezultira nizom poremećaja jer se postupno gubi njihova glavna funkcija, odnosno uklanjanje otpadnih tvari metabolizma i suviška tekućine iz organizma. Bubrezi su od iznimne važnosti te sudjeluju u regulaciji krvnog tlaka, eritropoezi, održavanju čvrstoće kostiju i razgradnji bjelancevina. Stoga ne iznenađuje da oboljeli od KBB-a imaju izrazito povećan rizik od hipertenzije, šećerne bolesti te srčanog i moždanog udara (4). Prema stupnju bubrežnog

oštećenja, odnosno prema veličini GFR-a razlikujemo pet stadija KBB-a. U prvom stadiju dolazi do oštećenja funkcionalne rezerve bubrega ( $\text{GFR} \leq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), potom slijedi drugi stadij u kojem se javlja blago smanjenje GFR-a ( $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ -  $89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). U trećem stadiju prisutno je umjereno smanjenje GFR-a ( $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ -  $59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), a u četvrtom stadiju teško smanjenje GFR-a ( $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ -  $29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (1).

KBB koji nije prepoznat i liječen na vrijeme vodi do završnog stadija kronične bubrežne bolesti (ZSKBB). ZSKBB ili peti stadij KBB-a prati oštećenje bubrežne funkcije te smanjenje GFR-a ispod  $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  površine tijela. Brojni simptomi, znakovi i laboratorijski nalazi uz oštećenje bubrežne funkcije ukazuju i na oštećenje cjelokupna organskog sustava - tzv. uremijski sindrom, koji karakterizira dekompenzirana kronična bubrežna insuficijencija u kojoj je teško narušena elektrolitna i acido-bazična homeostaza. Tijek KBB-a prate mnogobrojne komplikacije kao što su bubrežna anemija, ateroskleroza, pothranjenost, dislipidemije, krvožilne bolesti, poremećaji neurološkog i imunološkog sustava te mineralno koštani poremećaji. Ovaj stadij KBB-a zahtijeva nadomjesno bubrežno liječenje, odnosno hemodijalizu. U ovom stadiju smrtnost bolesnika vrlo je visoka (1,5,6). Već je otprije poznato da su kardiovaskularne komplikacije povezane s poremećajem mineralnog metabolizma jedan od glavnih čimbenika smrtnog ishoda u bolesnika sa ZSKBB-om na hemodijalizi. Također, postoje i brojni dodatni čimbenici zajednički ovim bolesnicima koji značajno doprinose razvoju kardiovaskularne bolesti te povećavaju smrtnost. Jedan od najznačajnijih čimbenika upravo je hipertenzija koja je prisutna kod 80 % bolesnika na početku dijalize (7). Metaboličke abnormalnosti, naročito hiperfosfatemija, povišen  $\text{Ca} \times \text{P}$  umnožak te povišene koncentracije PTH sve se više prepoznaju kao mogući čimbenici rizika koji pridonose kardiovaskularnoj bolesti i njezinim posljedicama (8,9). Dijelom zbog hipertenzije, kronične anemije i smanjene bubrežne funkcije dolazi i do hipertrofije lijeve klijetke (10). Također, jedan od dodatnih čimbenika koji doprinose razvoju kardiovaskularne bolesti je i pojava hiperlipidemije, a glavni čimbenik rizika koji je vrlo čest kod bolesnika kojima je potrebna dijaliza je *diabetes mellitus* (11). Svi ovi čimbenici doprinose visokom smrtnom ishodu bolesnika sa ZSKBB-om liječenih hemodijalizom.

Međutim, klinički simptomi općenito se pojavljuju u odmakloj fazi bolesti, kada je oštećeno više od 80% bubrežne funkcije, zbog čega se kod velikog broja bolesnika bolest ne otkriva na vrijeme. Pravodobna dijagnoza i liječenje vrlo su bitni jer mogu smanjiti napredovanje KBB-a, no gubitak bubrežne funkcije za većinu bolesnika siguran je te

neizbježan. Važnu ulogu u prepoznavanju pacijenata ima upravo laboratorijska dijagnostika. Mnogi kriteriji za postavljanje dijagnoze temelje se na lako dostupnim laboratorijskim pretragama (5,12).

## **1.2. Hemodijaliza**

Jedna od najčešćih metoda nadomjesnog liječenja zatajenja bubrega je hemodijaliza. To je metoda pomoću koje se odstranjuju otpadne tvari, odnosno produkti organizma kalij i ureja, te suvišak vode i elektrolita iz krvi. Također osim hemodijalize postoje još dva načina nadomještanja bubrežne funkcije, a to su transplantacija bubrega i peritonejska dijaliza (3).

Naziv hemodijaliza izveden je od grčke riječi „hemo“ što znači krv i „dijaliza“ u prijevodu riješiti se nečega. Kao što i sama riječ kaže, pomoću hemodijalize uklanjaju se toksični produkti iz krvi. Krv se izvlači iz tijela i pumpa u stroj koji filtrira toksične tvari iz krvi, a potom se pročišćena krv vraća u bolesnika. Postupak se temelji na difuziji otopljene tvari kroz polupropusnu membranu odnosno na principu da će dvije otopine u kojima se nalaze različite koncentracije supstancija težiti izjednačavanju koncentracija tih tvari. Također potreban je pristup krvotoku koji se omogućuje postavljanjem privremenog centralnog venskog katetera ili kirurškim uspostavljanjem venske fistule. Zabilježeno je da većina bolesnika treba 9 - 12 sati tjedno dijalize što se rasporedi u 2 ili 3 postupka (3,13).

Početak nadomjesnog liječenja ovisi o brojnim čimbenicima i kliničkom stanju bolesnika. Odluka o započinjanju hemodijalize temelji se na prisutnosti ZSKBB-a kod bolesnika, znakovima i simptomima završnog stadija te o procijenjenoj brzini GFR-a. Kod pacijenata kod kojih je  $GFR < 5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  odmah se započinje hemodijaliza bez obzira jesu li prisutni simptomi ZKBB-a. Međutim, neovisno o vrijednosti GFR-a u bolesnika koji unatoč medikamentnom liječenju imaju hiperkalijemiju, krvarenje, hipervolemiju, hipertenziju, perikarditis, mučninu, učestalo povraćanje ili znakove progresivne neuropatije, također treba započeti nadomjesno liječenje (14). Trenutno se oko milijun ljudi na svijetu liječi dijalizom, a godišnji porast dijaliziranih iznosi 8 % te je u stalnom porastu (15).

### 1.3. PTH i metabolizam kalcija i fosfora

Kod oboljelih od KBB-a već u ranim stadijima bolesti dolazi do sistemskog poremećaja metabolizma kosti i minerala s teškim posljedicama na cijeli organizam odnosno javlja se CKD-MBD. Prekomjerno nakupljanje fosfora u organizmu na kraju najčešće rezultira i pojavom sekundarnog hiperparatireoidizma (SHPT), odnosno dolazi do prekomjernog lučenja PTH. CKD-MBD u bolesnika s KBB-om obuhvaća prisutnost abnormalnosti u laboratorijskim parametrima Ca, P, PTH i/ili vitamina D. Najčešće dolazi do pojave hipokalcijemije, hiperfosfatemije i hiperparatireoidizma. Također uz poremećaje metabolizma i pregradnje kosti moguća je i pojava izvankeštanih patoloških kalcifikacija krvnih žila i mekih tkiva. Smatra se da je CKD-MBD jedan od glavnih indikatora povećana morbiditeta i mortaliteta bolesnika na dijalizi (16–18).

Kalcij i fosfor spadaju među najzastupljenije i najvažnije minerale u ljudskom organizmu te među ostalim zajedno sudjeluju u izgradnji kostiju i zubi. Oba minerala od iznimne su važnosti u mnogim metaboličkim procesima. Prilikom apsorpcije iz probavnog sustava kalcij zbog svoje slabe topljivosti stvara netopljive spojeve kalcijeva fosfata u crijevima koji se ne apsorbiraju te se izlučuju izmetom. Povećanje apsorpcije kalcija pospješuje vitamin D i to njegov aktivni oblik (1,25-dihidroksikolekalciferol ili kalcitriol) koji nastaje nizom reakcija u jetri i bubregu pod kontrolom PTH te također sudjeluju pri apsorpciji kosti. Iz toga možemo uvidjeti važnost pravilne funkcije bubrega prilikom sveopćeg procesa (1). Također, treba spomenuti i važnost čimbenika rasta fibroblasta 23, FGF 23 (od engl. *fibroblast growth factor* 23). FGF 23 je hormon koji nastaje u koštanom sustavu te se smatra možda najvažnijim hormonom u regulaciji prometa fosfora i metabolizma kalcitriola (19). U bolesnika s KBB-om koncentracije cirkulirajućeg FGF 23 progresivno se povećavaju usporedno sa zadržavanjem fosfata, međutim to rezultira posljedično smanjenom bubrežnom proizvodnjom kalcitriola te dovodi do prekomjernog lučenja PTH. Stoga FGF 23 nije samo marker poremećaja metabolizma kalcija i fosfora u bolesnika s KBB-om, već je on ključan čimbenik odgovoran za početak SHPT-a te kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Iako bi FGF 23 mogao predstavljati obećavajuću terapijsku metu koja bi mogla poboljšati prognozu bolesnika s KBB-om, određivanje FGF 23 nažalost još uvijek nije u rutinskoj kliničkoj praksi (19,20).

Hiperfosfatemija uzrokuje poremećaj u prometu kalcija te poremećaj u metabolizmu koštano sustava. Dolazi do smanjene sinteze kalcitriola, aktivnog metabolita vitamina D,

koji se sintetizira u bubregu. Manjak kalcitriola uzrokuje smanjenu apsorpciju kalcija u crijevima te se javlja hipokalcijemija. Hiperfosfatemija, hipokalcijemija i manjak kalcitriola potiču prekomjerno lučenje PTH i pojavu SHPT-a. PTH djeluje na koštano tkivo tako da pospješuje razgradnju samog tkiva iz kojeg se oslobađa kalcij što uzrokuje poremećaj za koji se upotrebljava pojam kronična bubrežna bolest - mineralno koštani metabolizam (CKD-MBD) (13).

Mnoga istraživanja dokazala su kako je upravo hiperfosfatemija zaslužna za pojavu SHPT-a u bolesnika s KBB-om. Kod teškog SHPT-a osteoklasti puno brže razgrađuju kost nego što je osteoblasti obnavljaju što uzrokuje posljedično propadanje kostiju. Upravo zbog toga česti su prijelomi i promjene na kostima te kalcifikacije krvnih žila i mekih tkiva što rezultira povećanim morbiditetom i mortalitetom bolesnika. Cilj je liječenja održavanje vrijednosti serumskog kalcija i fosfora u referentnim vrijednostima te PTH u preporučenom rasponu koji je zadan prema već postojećim smjernicama (16).

#### **1.4. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje CKD-MBD**

Prevencija, praćenje i liječenje bolesnika s KBB-om koji pate od CKD-MBD-a trebalo bi biti u skladu s postojećim smjernicama i preporukama. Neophodna je standardizacija i pojednostavljenje liječenja KBB-a. Također potrebno je odrediti mjeru, parametar ili smjernicu koja će nam biti nit vodilja prilikom prevencije, praćenja i liječenja KBB-a koja se može lako izmjeriti dostupnim laboratorijskim dijagnostičkim pretragama te bi na taj način mogli objektivizirati odnosno izmjeriti uspješnost samog liječenja (21). Hrvatske preporuke za prevenciju, praćenje i liječenje bolesnika s KBB-om koji pate od CKD-MBD-a u organizaciji Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskoga liječničkog zbora temeljene su na važećim međunarodnim KDIGO smjernicama.

The Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) 2017 obuhvaća smjernice kliničke prakse za prevenciju, praćenje i liječenje CKD-MBD-a. Smjernice predstavljaju dorađeno izdanje prijašnjih preporuka i smjernica objavljenih 2009. godine (22). Osnovni laboratorijski parametri koji bi se trebali mjeriti kod bolesnika s CKD-MBD-om su kalcij, fosfor te kalcij fosfor umnožak (CaxP) i PTH. Prema preporukama referentna vrijednost serumskog kalcija kreće se u rasponu 2,14 mmol/L - 2,53 mmol/L, a u načelu ukupni kalcij bi se trebao mjeriti 4 -12 puta godišnje, odnosno svaki mjesec ili svaka 3 mjeseca. U bolesnika

na hemodijalizi preporučuje se kalcij mjeriti uvijek u isto vrijeme i to prije dijalize. Referentna vrijednost anorganskog fosfora je 0,79 mmol/L - 1,42 mmol/L te ga se također preporučuje mjeriti prije dijalize, a trebao bi se kontrolirati kao i kalcij 4 -12 puta godišnje. Što se tiče PTH referentna vrijednost je 15 pg/mL - 65 pg/mL, međutim prema KDIGO smjernicama kod dijaliziranih bolesnika vrijednosti intaktnog PTH (iPTH) trebaju se održavati u rasponu 2 - 9 puta iznad gornje referentne vrijednosti, što znači da je optimalan iPTH u rasponu 130 pg/mL - 585 pg/mL. Izmjerena vrijednost serumskog PTH može se koristiti za procjenu koštane bolesti jer značajno povišene ili snižene vrijednosti mogu predvidjeti promjene u pregradnji kostiju (23). Preporučuje se kontrolirati iPTH 2 – 4 puta godišnje, odnosno svaka 3 mjeseca ili svakih 6 mjeseci (24). Opravdano je povećati učestalost mjerenja u svrhu kontroliranja uspješnosti liječenja i popratnih nuspojava (23). Liječenje se treba temeljiti na serijskim procjenama vrijednosti kalcija, fosfora i iPTH. Preporučuje se korištenje dijaliziranog kalcija u rasponu 1,25 mmol/L - 1,50 mmol/L. Treba izbjegavati hiperkalcijemiju jer povišene koncentracije kalcija mogu dovesti do zastoja srca i povećanih kontrakcija (25). Što se tiče terapijskih mjera postoje tri načina pomoću kojih možemo kontrolirati pojavu hiperfosfatemije: dijeta, vezači fosfata i adekvatna dijaliza. Kod bolesnika koji su na terapiji snižavanja fosfora preporučuje se smanjiti dozu vezača fosfata na bazi kalcija (23). Kod dijaliziranih bolesnika vrijednost fosfora treba smanjiti do gornje granice referentnog raspona. Dijetu sa smanjenim unosom fosfora potrebno je što prije započeti. Lijekovi koji se koriste u preveniciji i liječenju SHPT-a su: vezači fosfora koji sprječavaju apsorpciju fosfora u probavnom sustavu te se uzimaju uz svaki obrok, vitamin D, kalcimimetici poput sinakalceta koji samostalno ili u kombinaciji s kalcitriolom smanjuje vrijednost iPTH. Ostali lijekovi koji se koriste su: teriparatid koji potiče funkciju osteoblasta i denosumab koji regulira aktivnost osteoklasta (16). Kod bolesnika s teškim hiperparatireoidizmom, koji ne reagiraju na terapiju, preporučuje se paratireoidektomija (23).

## **2. HIPOTEZA**

Kod bolesnika liječenih hemodijalizom u KBC Osijek kontrola biomarkera mineralno-koštanog metabolizma je usklađena s hrvatskim preporukama.

### 3. CILJ

Cilj istraživanja je ispitati serumsku razinu kalcija, fosfora, CaxP umnoška, iPTH i usporediti s aktualnim smjernicama u bolesnika koji se liječe hemodijalizom u KBC Osijek.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija (26).

### 4.2. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno 100 bolesnika sa završnim stadijem KBB-a, od kojih su 62 (62 %) muškarca i 38 (38%) žene, liječenih hemodijalizom na Zavodu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek tijekom 2017. godine.

### 4.3. Metode

Za potrebe istraživanja iz medicinske dokumentacije prikupljeni su osnovni demografski podatci svakog pacijenta (dob, spol i tjelesna masa ispitanika). Također su uzeti u obzir i prikupljeni podatci o liječenju hemodijalizom (duljina liječenja u mjesecima ili godinama). Iz povijesti bolesti prikupljeni su laboratorijski nalazi pomoću kojih će se u ovom istraživanju pratiti serumske vrijednosti kalcija (Ca), fosfora (P), intaktnog paratireoidnog hormona (iPTH) u određenim vremenskim intervalima tijekom godinu dana te će se izračunati Ca x P umnožak.

U istraživanju će se izračunati prosječne godišnje vrijednosti i broj vađenja serumskog kalcija, fosfora i iPTH u odnosu na spol. Zabilježiti će se postotak bolesnika u odnosu na referentne vrijednosti kalcija, fosfora, iPTH i CaxP umnoška. Promatrat će se postoji li povezanost dobi, tjelesne mase i trajanja hemodijalize s vrijednostima kalcija, fosfora, iPTH i Ca x P umnoška. Također, promatrat će se i vrijednosti kalcija i fosfora u odnosu na vrijednosti iPTH.

Prikupljeni podatci zatim će se usporediti s aktualnim smjernicama.

#### 4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između skupina testirane su Mann Whitneyevim U testom i Kruskal Wallisovim tetom. Ocjena povezanosti dana je spearmanovim koeficijentom korelacije (27). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu koristio se statistički program *MedCalc Statistical Software version 18.2.1* (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 100 bolesnika, od kojih su 62 (62 %) muškarca i 38 (38 %) žene. Središnja vrijednost (medijan) dobi je 69 godina (interkvartilnog raspona 61 - 75 godina) u rasponu 33 - 89 godina, a trajanje dijalize 4 godine (interkvartilnog raspona 2 - 7 godina). Medijan tjelesne mase ispitanika je 74 kg, u rasponu 42 kg - 132 kg (Tablica 1.).

Tablica 1. Dob i tjelesna masa bolesnika, i trajanje hemodijalize

|                            | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum –<br>Maksimum |
|----------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Dob bolesnika (godine)     | 69 (61 – 75)                       | 33 – 89               |
| Tjelesna masa (kg)         | 74 (63 – 84)                       | 42 – 132              |
| Trajanje dijalize (godine) | 4 (2 – 7)                          | 1 – 23 godine         |

Nema značajnih razlika u prosječnim godišnjim vrijednostima kalcija, fosfora, iPTH i Ca x P umnoška u odnosu na spol (Tablica 2.).

Tablica 2. Prosječne godišnje vrijednosti kalcija, fosfora, iPTH i Ca x P umnoška u odnosu na spol

|                                                                                       | Medijan (interkvartilni raspon)<br>u odnosu na spol |                          |                        | p*   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|------|
|                                                                                       | Muškarci<br>(n = 62)                                | Žene<br>(n = 38)         | Ukupno                 |      |
| Prosječne godišnje vrijednosti<br>kalcija Ca (mmol/L)                                 | 2,1<br>(2 - 2,3)                                    | 2,2<br>(2 - 2,3)         | 2,2<br>(2,0 – 2,3)     | 0,63 |
| Prosječne godišnje vrijednosti<br>fosfora P (mmol/L)                                  | 1,6<br>(1,4 - 2)                                    | 1,7<br>(1,4 - 1,9)       | 1,7<br>(1,4 – 2,0)     | 0,99 |
| Prosječne godišnje vrijednosti<br>iPTH (pg/mL)                                        | 294,5<br>(181,6 - 413,5)                            | 241,6<br>(161,8 - 409,9) | 283,6<br>(172,9 – 406) | 0,26 |
| Prosječne godišnje vrijednosti<br>Ca x P umnoška (mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> ) | 3,5<br>(2,9 - 4,4)                                  | 3,7<br>(3,1 - 4,2)       | 3,6<br>(2,9 – 4,3)     | 0,78 |

\*Mann Whitney U test

Prema smjernicama broj vađenja kalcija, fosfora i iPTH mora biti 4 puta godišnje. Kod 64 (64 %) ispitanika kalcij je vađen unutar smjernica, fosfor kod 60 (60 %), a iPTH kod 90 (91 %) bolesnika (Tablica 3.).

Tablica 3. Broj vađenja kalcija, fosfora, iPTH u odnosu na spol

|                           | Medijan (interkvartilni raspon)<br>u odnosu na spol |               |         | p*     |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|---------|--------|
|                           | Muškarci (n = 62)                                   | Žene (n = 38) | Ukupno  |        |
| Broj vađenja Ca/ godini   |                                                     |               |         |        |
| nije unutar smjernica     | 20 (32,3)                                           | 16 (42,1)     | 36 (36) | 0,39   |
| unutar smjernica          | 42 (67,7)                                           | 22 (57,9)     | 64 (64) |        |
| Broj vađenja P/ godini    |                                                     |               |         |        |
| nije unutar smjernica     | 22 (35,5)                                           | 18 (47,4)     | 40 (40) | 0,30   |
| unutar smjernica          | 40 (64,5)                                           | 20 (52,6)     | 60 (60) |        |
| Broj vađenja iPTH/ godini |                                                     |               |         |        |
| nije unutar smjernica     | 6 (9,8)                                             | 3 (8)         | 9 (9)   | > 0,99 |
| unutar smjernica          | 55 (90,2)                                           | 35 (92)       | 90 (91) |        |

\*Fisherov egzaktni test

Vrijednost kalcija u referentnom rasponu je kod 56 (56 %) bolesnika, fosfora njih 25 (25 %), a normalne vrijednosti iPTH su zabilježene kod 78 (78 %) bolesnika. Ca x P umnožak je u referentnom rasponu kod 50 (50 %) bolesnika, dva imaju niže vrijednosti od referentne, a njih 48 (48 %) više od referentne (Tablica 4.).

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost dobi, tjelesne mase i trajanja hemodijalize s vrijednostima kalcija, fosfora, iPTH i Ca x P umnoška.

Stariji bolesnici imaju značajno niže vrijednosti fosfora (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,347$   $P < 0,001$ ) i Ca x P umnoška (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,338$   $P = 0,001$ ), dok mlađi bolesnici imaju značajno više vrijednosti fosfora i Ca x P umnoška.

Bolesnici s većom tjelesnom masom imaju značajno više vrijednosti fosfora (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,219$   $P = 0,03$ ), iPTH (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,294$   $P = 0,003$ ) i Ca x P umnoška (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,241$   $P = 0,02$ ), dok bolesnici s nižom tjelesnom masom imaju značajno niže vrijednosti fosfora, iPTH i Ca x P umnoška.

Oni bolesnici koji su na dijalizi duže vrijeme imaju značajno više vrijednosti kalcija, dok bolesnici koji su kraće vrijeme na dijalizi imaju značajno niže vrijednosti kalcija. (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,251$   $P = 0,01$ ) (Tablica 5.).

Tablica 4. Bolesnici u odnosu na referentne vrijednosti kalcija, fosfora, iPTH i umnoška CaxP

|                                                     | Broj (%) bolesnika u odnosu na spol |               |           | p*   |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------|-----------|------|
|                                                     | Muškarci (n = 62)                   | Žene (n = 38) | Ukupno    |      |
| Kalcij (mmol/L)                                     |                                     |               |           |      |
| < 2,14                                              | 28 (45,2)                           | 16 (42,1)     | 44 (44)   | 0,84 |
| 2,14 - 2,53                                         | 34 (54,8)                           | 22 (57,9)     | 56 (56)   |      |
| Fosfor (mmol/L)                                     |                                     |               |           |      |
| < 0,79                                              | 2 (3,2)                             | 0             | 2 (2)     | 0,68 |
| 0,79 - 1,42                                         | 16 (25,8)                           | 9 (23,7)      | 25 (25)   |      |
| >1,42                                               | 44 (71)                             | 29 (76,3)     | 73 (73)   |      |
| iPTH (pg/mL)                                        |                                     |               |           |      |
| < 130                                               | 6 (9,7)                             | 6 (15,8)      | 12 (12)   | 0,59 |
| 130 - 585                                           | 49 (79)                             | 29 (76,3)     | 78 (78)   |      |
| > 585                                               | 7 (11,3)                            | 3 (7,9)       | 10 (10)   |      |
| Umnožak Ca x P (mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> ) |                                     |               |           |      |
| < 1,6906                                            | 2 (3,2)                             | 0             | 2 (2)     | 0,59 |
| 1,6906 - 3,5926                                     | 33 (53,2)                           | 17 (44,7)     | 50 (50)   |      |
| > 3,5926                                            | 27 (43,5)                           | 21 (55,3)     | 48 (48)   |      |
| Ukupno                                              | 62 (100)                            | 38 (100)      | 100 (100) |      |

\*Fisherov egzaktni test

Tablica 5. Bolesnici u odnosu na referentne vrijednosti kalcija, fosfora, iPTH i umnoška Ca x P

|                | Spearmanov koeficijent korelacije Rho<br>(P vrijednost) |                      |                      |
|----------------|---------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                | Dob                                                     | Tjelesna masa        | Trajanje<br>Dijalize |
| Kalcij         | -0,013 (0,90)                                           | 0,113 (0,27)         | <b>0,251 (0,01)</b>  |
| Fosfor         | <b>-0,347 (&lt; 0,001)</b>                              | <b>0,219 (0,03)</b>  | -0,116 (0,25)        |
| iPTH           | -0,132 (0,19)                                           | <b>0,294 (0,003)</b> | -0,126 (0,21)        |
| Umnožak Ca x P | <b>-0,338 (0,001)</b>                                   | <b>0,241 (0,02)</b>  | -0,030 (0,76)        |

Nema značajne razlike u vrijednostima kalcija u odnosu na referentne vrijednosti iPTH (Tablica 6.).

Tablica 6. Vrijednosti kalcija u odnosu na vrijednosti iPTH

| Vrijednosti iPTH | Medijan<br>(interkvartilni raspon)<br>prosječne godišnje vrijednosti kalcija | P*   |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|------|
| < 130            | 2,28 (2,11 – 2,34)                                                           | 0,10 |
| 130 - 585        | 2,15 (2,04 – 2,23)                                                           |      |
| > 585            | 2,22 (2,04 – 2,33)                                                           |      |

\*Kruskal Wallis test

Nema značajne razlike u vrijednostima fosfora u odnosu na referentne vrijednosti iPTH (Tablica 7.).

Tablica 7. Vrijednosti fosfora u odnosu na vrijednosti iPTH

| Vrijednosti iPTH | Medijan<br>(interkvartilni raspon)<br>prosječne godišnje vrijednosti fosfora | P*   |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|------|
| < 130            | 1,47 (1,12 – 1,84)                                                           | 0,39 |
| 130 - 585        | 1,68 (1,42 – 1,98)                                                           |      |
| > 585            | 1,66 (1,42 – 1,74)                                                           |      |

\*Kruskal Wallis test

## 6. RASPRAVA

Provedeno presječno istraživanje obuhvatilo je 100 bolesnika oboljelih od kronične bubrežne bolesti (KBB) liječenih hemodijalizom. U istraživanju su praćene koncentracije kalcija, fosfora i iPTH tijekom 2017. godine. Koncentracije su zatim uspoređene s postojećim smjernicama te se pomoću Spearmanovog koeficijenta korelacije ocijenila povezanost dobi, tjelesne mase i trajanja hemodijalize s vrijednostima kalcija, fosfora, PTH i Ca x P umnoška.

Prosječno trajanja hemodijalize iznosi 4 godine, prosječna dob bolesnika 69 godina, a prosječna tjelesna masa iznosi 74 kilograma. Izmjerene prosječne koncentracije kalcija, fosfora, iPTH i Ca x P umnoška ne variraju u odnosu na spol.

Kod većine bolesnika kalcij, fosfor i iPTH vađeni su unutar preporučenih smjernica, kalcij u 64 % bolesnika, fosfor u 60 % te iPTH u 91 % bolesnika. Također, kod bolesnika su prisutne abnormalnosti u ovim parametrima, odnosno prisutne su hipokalcemija, hiperfosfatemija te hiperparatireoidizam.

Istraživanje je pokazalo da 78 % bolesnika ima iPTH u rasponu 130 pg/mL- 585 pg/mL, što je znak djelotvorne kliničke kontrole sekundarnog hiperparatireoidizma (SHPT) čija je pojava neizbježna s obzirom na kroničnu hemodijalizu. Mortalitet i morbiditet bolesnika s izraženim SHPT-om je velik (28). Međunarodna klinička istraživanja dokazala su da se smrtnost i rizik od kardiovaskularnih bolesti povećava pri vrijednostima iPTH > 300 pg/mL, a pri vrijednostima  $\geq 600$  pg/mL rizik je još i veći. Vrijednosti iPTH > 585 pg/mL ima 10 % bolesnika te spadaju u skupinu bolesnika s visokim rizikom mortaliteta i morbiditeta te je kod njih prisutna ubrzana koštana pregradnja odnosno znak nedjelotvorne kliničke kontrole. Samo 12 % bolesnika ima iPTH < 130 pg/mL što može biti znak osteomalacije ili adinamične koštane pregradnje. Izvješće Floegee i sur. (29) navodi da je slabija prognoza preživljavanja povezana s povišenim vrijednostima iPTH, dok izvješće Tentorija i sur. (30) te članova EVOLVE (Evaluacija terapije sinakalceta hidrokloridom za smanjenje kardiovaskularnih događaja, od engl. *EValuation Of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower CardioVascular Events*) istraživačke grupe (31) opisuje kako se prognoza preživljavanja može značajno poboljšati snižavanjem vrijednosti iPTH uvođenjem medikamentne terapije kao što su vezači fosfata, vitamin D te kalcimimetici koji samostalno ili u kombinaciji s kalcitriolom smanjuju vrijednost iPTH. U slučaju neuspjelog snižavanja vrijednosti iPTH poseže se za drastičnijom metodom, paratireoidektomijom. Iz podataka

Japanskog društva za liječenje hemodijalizom (JSDT od engl. *Japanese Society for Dialysis Therapy*) zabilježeno je da se u bolesnika koji su se podvrgnuli paratireoidektomiji jednogodišnja smrtnost te smrt uzrokovana kardiovaskularnim posljedicama smanjila za 34 %, odnosno 41 %. Stoga možemo zaključiti da se snižavanjem vrijednosti iPTH ujedno poboljšavaju izgledi za preživljenje (32). Mjerenje iPTH ključna je laboratorijska pretraga u procjeni i praćenju koštanog poremećaja u bolesnika s KBB-om na kroničnom liječenju dijalizom (33).

Većina bolesnika, njih 56 %, ima kalcij unutar preporučenih vrijednosti što je rezultat djelotvorne medikamentne terapije. Hiperkalcemiju, koju prema smjernicama treba izbjegavati i koja dovodi do kalcifikacije krvnih žila i mekih tkiva zbog povećanog taloženja kalcija i fosfora, nema niti jedan bolesnik u istraživanju. Kod 44 % bolesnika zabilježena je hipokalcemija, kalcij  $< 2,14$  mmol/L, odnosno nedovoljna kontrola serumskog kalcija. Hipokalcemija je uz hiperfosfatemiju glavna značajka uznapredovalog završnog stadija KBB-a te se javlja kao posljedica sekundarnog hiperparatireoidizma. Nedavne analize ishoda preživljavanja kod oboljelih s hipokalcemijom pokazale su kako hipokalcemija, kao i hiperfosfatemija, može biti povezana s povećanim rizikom od smrti. U istom istraživanju dokazano je da smanjena koncentracija kalcija tijekom 6 mjeseci značajno povećava smrtni rizik. Također, hipokalcemija može biti povezana i sa srčanim aritmijama (34).

Hiperfosfatemija je prisutna u 73 % bolesnika, što je i očekivano u ovom stadiju kronične bubrežne bolesti. Fosfor unutar preporučenih vrijednosti te pod kontrolom ima 25 % bolesnika, dok snižene vrijednosti fosfora ima samo 2 % bolesnika. Već je odavno poznata povezanost hiperfosfatemije sa sekundarnim hiperparatireoidizmom te je uz hipokalcemiju glavna značajka završnog stadija KBB-a. Mnogobrojna epidemiološka istraživanja, kao istraživanje koje su proveli Block i sur. (35), dokazala su kako je hiperfosfatemija direktno povezana s kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom dijaliziranih bolesnika (19). Posljedice hiperfosfatemije su, osim koštane bolesti, kalcifikacija krvnih žila te ubrzana progresija bubrežnog zatajenja. Liječenje ovog poremećaja vezačima fosfata može spriječiti teške posljedice koje se javljaju kod bolesnika s KBB-om (19).

Kod polovine bolesnika, njih 50 %, Ca x P umnožak je u referentnom rasponu, dok su povećane vrijednosti Ca x P umnoška prisutne u 48 % bolesnika. Smatra se da su hiperfosfatemija i povišene vrijednosti Ca x P umnoška izravno povezani s povećanom kalcifikacijom krvnih žila i smrti uzrokovanom kardiovaskularnim čimbenicima (36). Međutim, nove dorađene KDIGO smjernice kliničke prakse za prevenciju, praćenje i liječenje

CKD-MBD iz 2017. godine preporučuju da se zasebne vrijednosti serumskog kalcija i fosfora procijenjene zajedno koriste kao smjernice kliničke prakse prije nego matematički izračun kalcij-fosfor umnoška ( $\text{Ca} \times \text{P}$ ).

Istraživanje je pokazalo da stariji bolesnici imaju niže vrijednosti fosfora i niže vrijednosti  $\text{Ca} \times \text{P}$  umnoška u odnosu na mlađe bolesnike; jedan od razloga može biti što je većina starijih bolesnika duže vrijeme na medikamentnoj terapiji. Također, istraživanje je pokazalo da bolesnici s većom tjelesnom masom imaju povišene vrijednosti iPTH i  $\text{Ca} \times \text{P}$  umnoška. U prilog tome ide epidemiološko istraživanje koje su proveli Kamychewa i sur. (37). Istraživanje je dokazalo povezanost povećanih vrijednosti iPTH i kalcija s povećanom tjelesnom masom u oba spola. Također, istraživanje je dokazalo da je iPTH nezavisni prediktor pretilosti.

Prema provedenom istraživanju bolesnici koji su duže vrijeme na hemodijalizi imaju značajno više vrijednosti kalcija, dok bolesnici koji su kraće vrijeme na hemodijalizi imaju značajno niže vrijednosti kalcija. Međutim, za bolesnike sa završnim stadijem KBB-a karakteristična je hipokalcemija. Mogući razlog zbog kojeg većina bolesnika koji su duže vrijeme na hemodijalizi ima značajno više vrijednosti kalcija, odnosno kod većine je serumska koncentracija kalcija pod kontrolom, ujedno je i dulje trajanje medikamentne terapije i dijalize odnosno dulje trajanje djelotvorne kliničke kontrole. Liječenje hipokalcemije bazira se većinom na peroralnu nadoknadu kalcija, ponekad uz vitamin D. Bolesniku se daje kalcij glukonat (90 mg elementarnog  $\text{Ca/g}$ ) ili kalcij karbonat (400 mg elementarnog  $\text{Ca/g}$ ) u dozi koja pruža 1-2 g elementarnog kalcija dnevno (38).

Iz laboratorijske perspektive u istraživanju nisu zabilježene značajne razlike u vrijednostima kalcija i fosfora u odnosu na referentne vrijednosti iPTH. Prosječne vrijednosti kalcija bile su u normalnom rasponu kod sve tri skupine bolesnika, i kod onih koji su imali  $\text{iPTH} < 130 \text{ pg/mL}$ , i kod onih čiji je iPTH bio u rasponu  $130 \text{ pg/mL} - 585 \text{ pg/mL}$  i kod onih bolesnika čiji je  $\text{iPTH} > 585 \text{ pg/mL}$ , iz čega možemo zaključiti da je koncentracija kalcija kod bolesnika pod kontrolom, odnosno da primaju zadovoljavajuću medikamentnu terapiju vitaminom D te da u ovom slučaju koncentracija kalcija ne korelira s vrijednostima iPTH. Izlučivanje iPTH inače je obrnuto proporcionalno koncentraciji kalcija, to jest što je koncentracija kalcija niža, to je vrijednost iPTH viša. Međutim, ovo istraživanje nije pokazalo tu povezanost; mogući razlog je već spomenuto dugo trajanje medikamentne terapije.

Prosječne vrijednosti fosfora bile su povišene  $> 1,42$  mmol/L kod sve tri skupine bolesnika, i kod onih koji su imali iPTH  $< 130$  pg/mL, i kod onih čiji je iPTH bio u rasponu 130 pg/mL - 585 pg/mL i kod onih bolesnika čiji je iPTH  $> 585$  pg/mL. Najveća prosječna vrijednost fosfora 1,68 mmol/L bila je kod skupine bolesnika s rasponom iPTH 130 pg/mL - 585 pg/mL. Međutim, kao i kod kalcija, nisu zabilježene značajne razlike u vrijednostima fosfora u odnosu na referentne vrijednosti iPTH, iako je već poznato da smanjenje bubrežne funkcije te posljedično smanjenje bubrežne ekskrecije fosfora rezultira povećanim lučenjem iPTH (16). Istraživanje je pokazalo prisutnost hiperfosfatemije kod povišenih vrijednosti iPTH, ali nije pokazalo značajnu korelaciju vrijednosti fosfora s referentnim vrijednostima iPTH. Međutim, ovdje se vidi jedan klasičan slučaj sekundarnog hiperparatireoidizma kod kojeg vrijednosti fosfora nisu pod djelotvornom kliničkom kontrolom, odnosno fosfor je samo kod 25 % dijaliziranih bolesnika u preporučenom rasponu. Čak i vrijednosti fosfora koje su blizu gornje granice referentne vrijednosti nisu preporučljive. Lijekovi koji bi se trebali koristiti u prevenciji i liječenju hiperfosfatemije te ujedno i SHPT-a vezači su fosfora koji sprječavaju apsorpciju fosfora u probavnom sustavu te bi se trebali uzimati uz svaki obrok. Mogući razlog prisutne hiperfosfatemije kod 73 % bolesnika je neadekvatna dijeta, odnosno nepoštivanje ili manjak educiranosti bolesnika o dijeti sa smanjenim unosom fosfora te nezadovoljavajuća medikamentna terapija.

Ograničenje provedenog istraživanja je nedostatak podataka o životnim navikama bolesnika i nekim drugim prisutnim dijagnozama koje su mogle uzrokovati KBB kao što su dijabetička nefropatija, žilne bolesti bubrega, glomerulonefritis, endemska nefropatija itd.. Također, nisu zabilježeni ni podatci o medikamentnom liječenju bolesnika.

Kronična bubrežna bolest, s njezinim posljedicama, smatra se globalnim javnozdravstvenim problemom. U današnje vrijeme kronična bubrežna bolest može se dijagnosticirati jednostavnim laboratorijskim testovima pomoću kojih se na vrijeme otkrivena može spriječiti. Također, mogu se i odgoditi komplikacije koje se javljaju kao rezultat smanjene bubrežne funkcije. Stoga je važno prevesti ove prednosti laboratorijske dijagnostike prilikom dijagnosticiranja bolesti u jednostavne i primjenjive javnozdravstvene mjere, odnosno smjernice ili preporuke koje će biti prihvaćene na globalnoj razini (39).

## 7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Kod većine bolesnika kalcij, fosfor i iPTH vađeni su unutar preporučenih smjernica.
- Prisutne su abnormalnosti u laboratorijskim parametrima mineralno-koštanog metabolizma.
- Nema značajnih razlika u prosječnim godišnjim vrijednostima kalcija, fosfora, iPTH i  $Ca \times P$  umnoška u odnosu na spol.
- Većina bolesnika, njih 78 %, ima iPTH vrijednosti unutar preporučenih kliničkih smjernica što upućuje na djelotvornu kliničku kontrolu SHPT.
- Kod 10 % bolesnika prisutna je ubrzana koštana pregradnja, dok je kod 12 % bolesnika pristna usporena koštana pregradnja, znak nedjelotvorne kliničke kontrole.
- Većina bolesnika, njih 56 %, ima vrijednosti kalcija unutar preporučenih kliničkih smjernica, dok je kod 44 % bolesnika prisutna hipokalcemija koja je znak nezadovoljavajuće medikamentne terapije.
- Hiperfosfatemija priutna je u 78 % bolesnika, što je znak nedjelotvorne kliničke kontrole, fosfor unutar preporučenih smjernica ima 25 % bolesnika, a snižene vrijednosti fosfora ima 2 % bolesnika.
- Polovina bolesnika, njih 50 %, ima  $Ca \times P$  umnožak unutar referentnih vrijednosti.
- Postoji povezanost vrijednosti fosfora i  $Ca \times P$  umnoška s dobi bolesnika.
- Postoji povezanost vrijednosti iPTH i  $Ca \times P$  umnoška s tjelesnom masom.
- Bolesnici koju su duže vrijeme na hemodijalizi imaju značajno više vrijednosti kalcija.
- Nije zabilježena korelacija vrijednosti kalcija i fosfora s vrijednostima iPTH.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati serumsku razinu kalcija, fosfora, CaxP umnoška, iPTH i usporediti s aktualnim smjernicama u bolesnika koji se liječe hemodijalizom u KBC Osijek.

**Nacrt studije:** Istraživanje je presječna studija.

**Ispitanici i metode:** Istraživanjem je obuhvaćeno 100 bolesnika sa završnim stadijem KBB-a liječenih hemodijalizom tijekom 2017. godine. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su osnovni demografski podatci bolesnika te podatci o duljini liječenja hemodijalizom, a iz povijesti bolesti prikupljeni su laboratorijski nalazi pomoću kojih su se pratile serumske vrijednosti kalcija, fosfora, i iPTH tijekom godinu dana. Prikupljeni podatci zatim su se usporedili s aktualnim smjernicama.

**Rezultati:** Istraživanje je pokazalo da su kod većine bolesnika kalcij, fosfor i iPTH vađeni unutar preporučenih smjernica. Nisu prisutne značajne razlike u prosječnim godišnjim vrijednostima u odnosu na spol. Vrijednosti kalcija u preporučenom rasponu ima 56 % bolesnika, fosfora 25 %, a iPTH 78 % bolesnika. Stariji bolesnici imaju značajno niže vrijednosti fosfora i CaxP umnoška i obratno. Bolesnici s većom tjelesnom masom imaju značajno više vrijednosti iPTH i CaxP umnoška i obratno. Oni bolesnici koji su na dijalizi duže vrijeme imaju značajno više vrijednosti kalcija i obratno. Nema značajne razlike u vrijednostima kalcija i fosfora u odnosu na vrijednosti iPTH.

**Zaključak:** KBB se može dijagnosticirati jednostavnim laboratorijskim testovima pomoću kojih se na vrijeme otkrivena može spriječiti. Važno je prevesti ove prednosti laboratorijske dijagnostike u jednostavne i primjenjive javnozdravstvene mjere, odnosno smjernice ili preporuke koje će biti prihvaćene na globalnoj razini.

**Ključne riječi:** kronična bubrežna bolest, hemodijaliza, poremećaj mineralno-koštanog metabolizma, smjernice.

## 9. SUMMARY

### PTH AND THE METABOLISM OF CALCIUM AND PHOSPHORUS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE TREATED BY HAEMODIALYSIS

**Objectives:** The objective of the study was to examine the serum levels of calcium, phosphorus, CaxP product, and iPTH, and to compare those levels with the levels present in patients being treated with haemodialysis at the University Hospital Centre Osijek.

**Study design:** The study is designed as a cross sectional study.

**Material and methods:** The study included 100 patients suffering from end-stage CKD, treated with haemodialysis during 2017. The basic demographic data and the data on the length of the treatment were taken from the medical documentation, while the laboratory reports were taken from the medical histories of each patient. These laboratory reports were used to monitor the serum levels of calcium, phosphorus, and iPTH over the period of one year. The gathered data was then compared with the actual guidelines.

**Results:** The study has shown that, calcium, phosphorus, and iPTH for most patients were drawn within the recommended guidelines. Considering gender, no significant differences in the average yearly values were found. Also, calcium values were found to be within the recommended range for 56 % of the patients, as were phosphorus values for 25 %, and iPTH values for 78 % of the patients. Moreover, it was found that older patients have considerably lower values of phosphorus and CaxP, and vice versa, while the ones with higher body mass have considerably higher values of phosphorus, iPTH, and CaxP, and vice versa. Also, the patients who were on dialysis for a longer period of time have considerably higher values of calcium, and vice versa. No significant difference was found in the values of calcium and phosphorus in regards to iPTH values.

**Conclusion:** CKD can be diagnosed with simple laboratory tests, which can also prevent it, if it is diagnosed early enough. It is important to use these advantages provided by laboratory diagnostics and to convey them into simple and applicable public health measures or guidelines, which will then be accepted on a global level.

**Keywords:** chronic kidney disease, haemodialysis, mineral-bone metabolism disorder, guidelines

## 10. LITERATURA

1. Kes P, Bašić-Jukić N, Furić Čunko V. Priručnik za kronične bubrežne bolesnike i one koji bi to mogli postati: Kronična bolest bubrega. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju; 2011.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS i sur. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11:1-18.
3. Honović L, ur. Trajno usavršavanje medicinskih biokemičara: Laboratorijska dijagnostika kronične bubrežne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
4. Rački S. Suvremeni pristup kroničnoj bubrežnoj bolesti- 45 godina riječkog iskustva. *Med Flumiensis*. 2010;4:344–51.
5. Rački S, Orlić L, Sladoje-Martinović B. Kronično bubrežno zatajenje – indikacija za presađivanje bubrega. *Medix*. 2011;92/93:195–201.
6. Gamulin S. Patofiziologija za visoke zdravstvene škole. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
7. Up To Date. Hypertension in dialysis patients. Dostupno na adresi: [https://www.uptodate.com/contents/hypertension-in-dialysis-patients?topicRef=1847&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/hypertension-in-dialysis-patients?topicRef=1847&source=see_link). Datum pristupa: 26. 6. 2018.
8. Up To Date. Vascular calcification in chronic kidney disease. Dostupno na : [https://www.uptodate.com/contents/vascular-calcification-in-chronic-kidney-disease?topicRef=1847&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/vascular-calcification-in-chronic-kidney-disease?topicRef=1847&source=see_link). Datum pristupa: 26. 6. 2018.
9. Up To Date. Risk factors and epidemiology of coronary heart disease in end-stage renal disease (dialysis). Dostupno na adresi: [https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-and-epidemiology-of-coronary-heart-disease-in-end-stage-renal-disease-dialysis?topicRef=1847&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-and-epidemiology-of-coronary-heart-disease-in-end-stage-renal-disease-dialysis?topicRef=1847&source=see_link). Datum pristupa 26. 6. 2018.
10. Up To Date. Overview of screening and diagnosis of heart disease in dialysis patients. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-screening-and->

- [diagnosis-of-heart-disease-in-dialysis-patients?topicRef=1847&source=see\\_link](#). Datum pristupa: 26. 6. 2018.
11. Up To Date. Prevalence of and risk factors for coronary heart disease in diabetes mellitus. Dostupno na adresi: [https://www.uptodate.com/contents/prevalence-of-and-risk-factors-for-coronary-heart-disease-in-diabetes-mellitus?topicRef=1847&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/prevalence-of-and-risk-factors-for-coronary-heart-disease-in-diabetes-mellitus?topicRef=1847&source=see_link). Datum pristupa: 26. 6. 2018.
  12. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
  13. Kes P, Bašić-Jukić N, Furić Čunko V. Priručnik za kronične bubrežne bolesnike: Trajno nadomještanje bubrežne funkcije. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju; 2011.
  14. Up To Date. Indications for initiation of dialysis in chronic kidney disease. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/indications-for-initiation-of-dialysis-in-chronic-kidney-disease>. Datum pristupa: 30. 5. 2018.
  15. Čala S. Nefrologija danas- 2006.: Skrb za bubrežne bolesnike. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju; 2006.
  16. Bašić-Jukić N, Pavlović D, Šmalcelj R, Tomić-Brzac H, Orlić L, Radić J. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Liječ Vjesn. 2016;138:107–20.
  17. Orlić L. Mineralno-koštani poremećaji u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Med Flum. 2010;46(4):463–70.
  18. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, i sur. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2004;44(5C):34–8.
  19. Pavlović D, Katičić D, Josipović J. Kronična bubrežna bolest - poremećaj metabolizma minerala i kosti: Zašto i kako kontrolirati fosfor. Acta Med Croat. 2012;66:64–7.

20. Russo D, Battaglia Y. Clinical Significance of FGF-23 in Patients with CKD. *Int J Nephrol*. 2011;2011:1-5.
21. Čala S. Nefrologija danas- 2010.: Kvaliteta liječenja u nefrologiji, dijalizi i transplantaciji. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju; 2010.
22. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Dostupno na adresi: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-mbd/>. Datum pristupa: 29. 5. 2018.
23. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, i sur. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017 ;92(1):26–36.
24. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Dostupno na adresi: <https://www.hdndt.org/smjernice-kostano-mineralni-metabolizam.html>. Datum pristupa: 7. 6. 2018
25. Bašić-Marković N, Šutić I, Popović B, Marković R. Osobitosti prehrane bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Acta Med Croatica*. 2016;70:275-81.
26. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
27. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
28. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. Prevencija i liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma. Dostupno na adresi: <https://www.hdndt.org/hdndt-osvrti.html>. Datum pristupa: 8. 6. 2018
29. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A i sur. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1948-5

30. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG i sur. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85:166-73.
31. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367:2482-94.
32. Kakuta T, Ishida M, Fukagawa M. Critical Governance Issue of Parathyroid Hormone Assays and its Selection in the Management of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders: PTH Assay and its Selection. *Ther Apher Dial.* Dostupno na adresi: <http://doi.wiley.com/10.1111/1744-9987.12690>. Datum pristupa: 20. 5. 2018.
33. Županić D, Vlašić-Tanasković J, Šmalcelj R, Kes P, Kušec V. Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje u poremećaju koštanog metabolizma bolesnika na kroničnom liječenju dijalizom i onih s presatkom bubrega. *Biochem Med.* 2006;16(2):137-49
34. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int.* 2010 Aug;78:S10–21.
35. Block GA. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug 1;15(8):2208–18.
36. Kim G-H, Choi BS, Cha DR, Chee DH, Hwang E, Kim HW, i sur. Serum calcium and phosphorus levels in patients undergoing maintenance hemodialysis: A multicentre study in Korea. *Kidney Res Clin Pract.* 2014 Mar;33(1):52–7.
37. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *Eur J Endocrinol.* 2004;6.
38. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Metabolizam tekućine i elektrolita: Hipokalcijemija. Dostupno na adresi: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/metabolizam-tekucine-i-elektrolita/hipokalcijemija>. Datum pristupa: 12. 6. 2018.
39. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, i sur. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives-a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247-59.

## 11. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODATCI:

**Ime i prezime:** Gloria Mikan

**Datum i mjesto rođenja:** 29. 12. 1994., Zadar

**Adresa:** Lovre Matačića 47, 23000 Zadar

**Mobilni telefon:** +385996854016

**Adresa elektroničke pošte:** [gloriamikan123@gmail.com](mailto:gloriamikan123@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

2016. - trenutno: Sveučilišni diplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2013. - 2016.: Stručni studij medicinsko laboratorijske dijagnostike, Zdravstveno veleučilište Zagreb

2009. - 2013.: Opća gimnazija Vladimir Nazor u Zadru

2001. - 2009.: Osnovna škola Šimun Kožičić Benje u Zadru