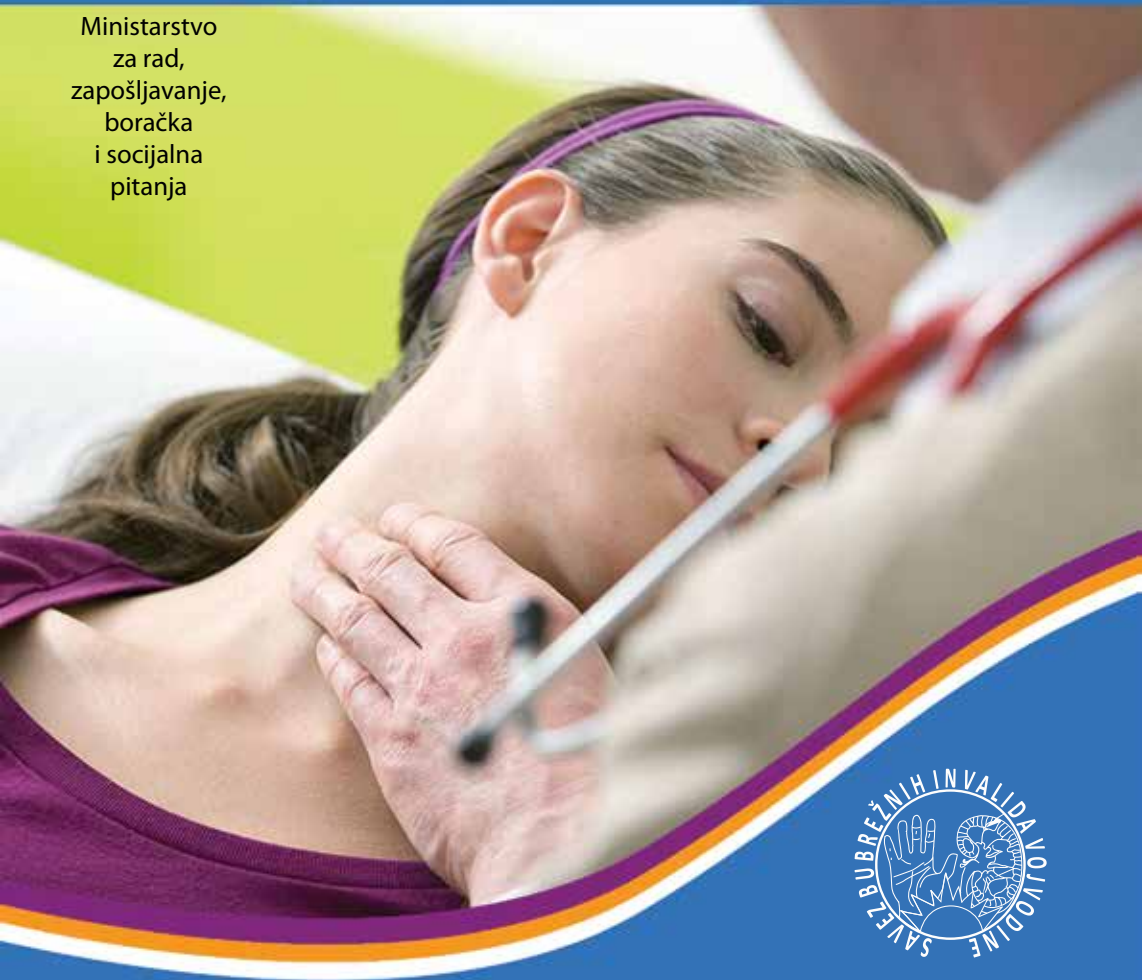




Ministarstvo
za rad,
zapošljavanje,
boračka
i socijalna
pitanja



SEKUNDARNI HIPERPARATIREODIZAM

Dr Dušan Jerinkić
internista-endokrinolog OB Kikinda

Sekundarni hiperparatireodizam

Po definiciji sekundarni hiperparatireodizam predstavlja pojačanu funkciju paratireoidnih žlezda izazvanu uzrokom koji se nalazi izvan paratireoidnih žlezda. To znači da neki drugi uzroci dovode do poremećaja funkcije a kasnije u toku bolesti i poremećaja u veličini paratireoidnih žlezda. Najčešći uzrok nastanka sekundarnog hiperparatireodizma je hronično popuštanje bubrežne funkcije. Drugi, ređi uzroci sekundarnog hiperparatireodizma su vezani sa nedostatak vitamina D. A nedostatak vitamina D može da se javi kao: 1) rezultat nedovoljnog unosa hranom ili 2) u sklopu poremećene resorpcije hranljivih materija.

Poremećaj rada paratireoidnih žlezda se javlja dosta rano u toku popuštanja bubrežne funkcije. Hronično popuštanje bubrega se procenjuje i stepenuje prema veličini azotnih materija u krvi. Postoje pet stepeni poremećaja bubrežne funkcije, prema težini poremećaja, t.j. prema veličini azotnih materija u krvi. Prve promene vezane za metabolizam kostiju t.j. promene koncentracije fosfora i kalcijuma se mogu detektovati pre trećeg stadijuma. Promene su u početku povremene, prolazne (posle obroka) i blage a kasnije se ustaljuju i postaju izraženije.

U fiziološkim-normalnim uslovima postoji ravnoteža između kalcijuma u krvi i fosfata koji se nalaze u rastvorenom stanju u krvotoku. Problem nastaje ako se poremeti ravnoteža između koncentracije fosfora i kalcijuma; bilo povećanjem fosfora, bilo smanjenjem rastvorenog kalcijuma u krvi. Kao rezultat i



Dr Dušan Jerinkić
internista-endokrinolog
OB Kikinda

Mineralno-koštani poremećaji u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) je skup poremećaja strukture i funkcije bubrega koji traju više od 3 meseca i ispoljavaju se promenama jačine glomerulske filtracije (JGF).

Jedan od poremećaja u sklopu HBI su i mineralno-koštani poremećaji (MKP), koji se manifestuju sledećim nepravilnostima ili njihovom kombinacijom:

biohemijski poremećaji kalcijuma (Ca), fosfora (P), alkalne fosfataze (AF), paratireoidnog hormona (PTH), bikarbonata i metabolizma vitamina D nepravilnosti koštanog prometa, mineralizacije, volumena, linearnog rasta ili snage kosti vaskularne ili druge mekoti-kivne kalcifikacije



jedne i druge promene nastaje povećana sekrecija parathormona.

Prva promena koja ukazuje na nastupajući problem sa funkcijom paratireoidnih žlezda je hiperfosfatemija – povećana koncentracija fosfora u krvi. Bubrezi koji imaju smanjenu funkciju ne mogu u dovoljnoj meri, dovoljno efikasno i dovoljno brzo da se reše viška fosfata u krvi koje nastaju posle jela. Prolazne, prvo postprandijalne epizode hiperfosfatemije u krvi dovode do pada kalcijuma u krvi, kako ukupnog tako i jonizovanog. Kao rezultat pada kalcijuma u krvi nastupa povećana sinteza i sekrecija parathormona - hormona kojeg luče paratireoidne žlezde. Organizam ustvari pokušava da nadoknadi smanjen nivo kalcijuma tako što će ga angažovati sa mesta gde ga ima u izobilju, a to su naše kosti. Povišena sekrecija parathormona je u početku adaptabilni mehanizam koji pokušava da povrati pore-

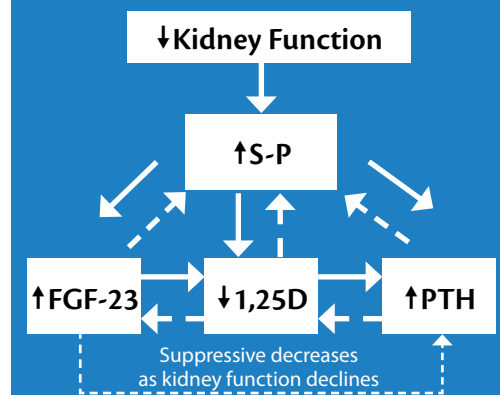
Renalna osteodistrofija (ROD) se sada definiše kao narušena morfologija kosti u HBI koja se kvantifikuje biopsijom kosti nakon dvojnog obeležavanja tetra-ciklinom i histomorfometrijskih merenja

Turnover Mineralisation Volumen klasifikacija

1. Osteitis fibrosa cystica
2. Sekundarni hiperparatireodizam
3. Adinamična bolest kostiju
4. Osteomalacija i mešovite forme ROD

Kalcijum, Fosfori Vitamin D Kalcijum i fosfor su važni minerali kojima raju biti **izbalansirani** u organizmu. Kada su bubrezi insuficijentni, organizam ne uzima kalcijum dovoljno niti eliminiše fosfor potpuno. Organizam pokušava da koriguje ovu situaciju uzimajući kalcijum iz kosti **Ekstraskeletne kalcifikacije**

Patogeneza poremećaja metabolizma minerala u ranim stadijumima HBI (isprekidane linije označavaju negativnu povratnu spregu)



Martin K J, and González E A CJASN 2011; 6:440-446

mečenu ravnotežu između kalcijuma i fosfora u krvi. Dakle povišena sekrecija parathormona je u početku pokušaj adaptacije organizma.

Posle izvesnog vremena, a sa daljim smanjenjem bubrežne funkcije javlja se sve veće nagomilavanje fosfata I posledično dalje smanjenje nivoa kalcijuma u krvi. Sada su to promene koje duže traju I dovode do uvećanja zapremine svih paratiroidocita odnosno ćelija koje čine paratiroidne žlezde. Dalje napredovanje bolesti dovodi do uvećanja zapremine/veličine, obično sve četiri paratiroidne žlezde. Uvećanje broja paratiroidocita može da dovede do mutacije samo jedne ćelijske linije-klona ćelija koji dovedu do autonomnog uvećanja samo jedne paratiroidne žlezde - I tako nastaje adenom paratiroidne žlezde. Adenomatozno uvećanje obično zahvata samo jednu paratiroidnu žlezdu.

U krvi se tada obično detektuje jasna I stalno povišena koncentracija parathormona sa oscilirajućim vrednostima kalcijuma I fosfora u krvi. Održavanje ravnoteže kalcijuma, fosfora I vitamina D predstavlja osnovni terapijski cilj. To je vrlo teško postići zbog njihove blisko povezane uzajamne regulacije I međuzavisnosti. Koncentracija fosfora u krvi zavisi ponajpre od unosa hranom I od lekova kojim se poremećaj pokušava kontrolisati. Ukoliko se porast fosfora ne koriguje u dovoljnoj meri javlja se pad koncentracije kalcijuma. Veličina pada kalcijuma zavisi od mogućnosti paratiroidnih žlezda da kompenzuju nedostajući kalcijum iz koštanih zaliha. Dijetom I lekovima je jako teško idealno regulisati poremećenu, suptilnu I složenu ravnotežu na relaciji: fosfor-kalcijum-vitamin D-parathormon. Zbog toga praktično uvek, se javlja dodatna sekrecija parathormona u krvi, koja na račun naših kostiju kompenzuje nesavršenost postojećih terapijskih mogućnosti.

Zbog stalne nadoknade kalcijuma iz kostiju javlja se deficit I kalcijum I fosfora u kostima.

Komplikacije HBI

Stanje	Opis/efekti
Uremija	<ul style="list-style-type: none"> Stanje intoksikacije uzrokovano retencijom metaboličkih toksina u krvi: urea, kreatinin, mokraćna kiselina, kalijum
Disbalans tečnosti /elektrolita	<ul style="list-style-type: none"> Edemi, hipertenzija, kratak dah, kongestivna srčana slabost, kardiomegalija, perikarditis Hiperkalemija uticaj na kontraktilnost mišića, može dovesti do fatalnih srčanih aritmija i srčanog zastoja
Anemija	<ul style="list-style-type: none"> Niska koncentracija hemoglobina i hematokrita Slabost, iscrpljenost, hipertrofija LK
Metabolička acidoza	<ul style="list-style-type: none"> Niska koncentracija bikarbonata Respiratorni distress, ubrzan katabolizam
Malnutricija	<ul style="list-style-type: none"> Niska koncentracija proteina i albumina Gubitak mišićne mase, integriteta kože, sporo zarastanje rana Nezavisni faktor rizika za morbiditet i mortalitet
SHPT	<ul style="list-style-type: none"> Porast PTH zbog aktivacije VDR puta (nizak kalcitriol) i hiperfosfatemija Nastanak i razvoj renalne osteodistrofije zbog disfunkcije metabolizma minerala

Na taj način se smanjuje koštana masa I sveukupno gledano javlja se razređenje kostiju, to jest poremećaj gustine kostiju. Poremećaj arhitektonike kostiju utiče na oslabljenu otpornost kostiju na mehaničku traumu. Tada se javljaju patološki prelomi kostiju, tj kako se medicinski kaže, nastaju patološki prelomi kostiju na malu energiju.

Koštani metabolizam I promet materija je spor I dugotajan proces. Sve nabrojane promene imaju dinamiku koja se izražava mesecima I godinama.

Zbog toga je veoma važno rano I na vreme započeti preventivu to jest sprečiti gubitak koštane mase NA VREME! Preventiva je najefikasniji I najjeftiniji način lečenja svih bolesti.

Sprečavanje gubitka koštane mase, to jest usporavanje gubitka je imperativ lečenja. Preventivno lečenje treba započeti mnogo ranije, pre nego što pacijent uopšte dospe na hemodijalizu.

Borba za kosti bi trebalo da otpočne još u drugom stadijumu bubrežne insuficijencije tj ranim otkrivanjem početnih biohemijskih promena. Naglasio bi da tada promene na kostima ni ne mogu da se kliničkim metodama detektuju. Obučavanje pacijenata bi trebalo otpočeti ranije nego što je sada praksa.

Najbolji način detekcije problema je redovno i sistematsko merenje parametara metaboličke koštane aktivnosti.

Nacionalni vodič iz 2014. daje smernice koje treba slediti I meriti dovoljno učestalo koncentraciju kalcijuma, fosfora, alkalne fosfataze, intaktnog parathormona, vitamina D.

Naravno, u zavisnosti od vodeće dijagnoze hronične bubrežne insuficijencije zavisi da li I u kojoj meri treba pratiti I druge laboratorijske pokazatelje koji mogu biti od pomoći.

Šta je moguće uraditi?

Preporuke za lečenje su pre/opširne, nisu napisane za pojedinca, a samim tim teško pri-

SHP je često praćen pojavom ekstraskelentnih kalcifikacija koje značajno utiču na porast morbiditeta i mortaliteta bolesnika lečenih dijalizom. Zahvataju k. sudove i meka tkiva i ispoljavaju se ranije od ortopedskih i skeletnih problema. Godine života i trajanje dijalize su vezani sa povećanim rizikom za nastanak vaskularnih kalcifikacija.

Predisponirajući faktori su: visoka konc Ca i P u plazmi, izražen SHP, izrazita acidoza i postojanje lokalnog oštećenja tkiva.

Medjutim ne javljaju se vaskularne kalcifikacije kod svih bolesnika na dijalizi iako su izloženi istim faktorima rizika.



menjive u praksi. Sve mogućnosti u lečenju mogu se podeliti na preventivne I terapijske.

Preventivne mere:

1. Terapija, stabilizacija I eventualno praviljanje preostale bubrežne funkcije
2. Dijeta sa smanjenim unosom fosfora
3. Adekvatna fizička aktivnost

Cilj dijeta sa ograničenim unosom fosfata je da se ponovo uspostavi balans između količine fosfata koji se unose hranom I količine fosfata koji mogu da se izluče bubrežima, ili eliminišu dijalizom. Generalno, preporuka je da se ograničavanje unosa fosfora hranom limitira u opsegu od 800-1000 mg dnevno. Smatra se da ta količina fosfata predstavlja adekvatnu količinu za održavanje zdravlja kostiju. Ukoliko se primene oštrije restrikcije, pogotovo u dužem vremenskom periodu mogu nastati posledice po opšte zdravlje I sveukupno pothranjenost. Znači da se unos proteina ograničava na donjem nivou opsega fiziologije I održivosti zdravlja.

Dijeta sa smanjenim unosom fosfora je, odmah treba pošteno naglasiti teško dostižna I još teže održiva u toku vremena.

Najveći izvor fosfata u ishrani je grupa namirnica bogata proteinima: mleko, meso I njihove prerađevine. Naglasio bih posebno negativan značaj prerađevina! Naime, u toku industrijske obrade namirnica, fosfati se rutinski dodaju u hranu, ali se na etiketi namirnica posebno ne deklariraju taj dodatni deo fosfata. Vodiči sa preporukama za dijetu na osnovu sadržaja fosfora ne uzimaju u obzir taj skriveni deo fosfata. Tako da namirnice I inače bogate fosfatima, industrijski obrađene predstavljaju loš izbor za sve koji imaju problem sa poremećajem koštanog metabolizma. Predlažem konzumiranje istih namirnica bez obrade, dakle sa pijace. Udeo prirodnih fosfata je praktično neizbežan ali se zato mogu izbeći svi nedeklarisani industrijski dodaci.

Periartikularne kalcifikacije

- nastaju zbog visoke koncentracije Ca i P u serumu
- mogu nastati kod primene visokih doza vitamina D, preparata Ca, dijalizata sa visokom koncentracijom Ca uz istovremeno prisustvo hiperfosfatemije i mogu se izgubiti restrikcijom fosfata
- PTH može povećati nagomilavanje Ca u mekim tkivima
- periartikularne kalcifikacije imaju za posledicu akutni artritis i periartritis, a periartikularne mase mogu ograničiti kretanje; inflamacija nije česta



Najveći značaj ima edukacija pacijenata tj transfer znanja sa medicinskog osoblja na svakog pojedinačnog pacijenta. Teškoće u adekvatnom osposobljavanju pacijenata predstavljaju lične navike u ishrani, greške I zablude nastale pogrešnim informacijama prenetim sredstvima masovnog informisanja. Rešenje ne malog problema je samo I jedino intenziviranje I istrajavanje u dodatnoj I praktičnoj trajnoj edukaciji pacijenata. Mesto medicinskih sestara u edukaciji bi ponajpre trebalo potpomoći I osnažiti modernim edukacionim sredstvima.

Korisno vizuelno sredstvo za neposredan rad sa pacijentima je tzv "fosforna piramida" gde se veoma lako I brzo pronalaze namirnice po svom sadržaju fosfora I na taj način se može korigovati unos hrane, a istovremeno se može usklađivati I terapija tj vezivači fosfata. Idealno bi bilo edukovati pacijenta ne samo koliko može pojedinih namirnica da konzumira, nego istovremeno koliko I kakvih vezivača fosfora treba da upotrebi za svaki obrok posebno.

UČESTALOST PRAĆENJA BIOHEMIJSKIH PARAMETARA MKP PREMA STEPENU HBI I PREPORUČENE VREDNOSTI

Stadijumi HBI GFR	Ca preporuč. vred.	P preporuč. vred.	AF preporuč. vred.	iPTH preporuč. vred.	25 (OH)D preporuč. vred.
3 i 3T* 30–59 ml/min	6-12 mes ref. vrednosti**	6-12 mes norm. vrednosti	12 mes norm. vrednosti	6-12 mes norm. vrednosti	6-12 mes norm. vrednosti
4 i 4T 15–29 ml/min	3-6 mes norm. vrednosti	3-6 mes norm. vrednosti	12 mes, pp↑ norm. vrednosti	6-12 mes norm. vrednosti	6-12 mes norm. vrednosti
5D HD ili PD	1-3 mes norm. vrednosti	1-3 mes norm. vrednosti	12 mes, pp↑ norm. vrednosti	3-6 mes 2-9 x↑ od gor. gr.	6-12 mes norm. vrednosti

St 3-5T za bolesnike sa transplantiranim bubrežom** ref. vrednosti = referentne vrednosti lokalne laboratorije (Ca, P, AF i iPTH se mogu određivati i češće u fazi korekcije terapije)



СМЕРНИЦЕ ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ И ЛЕЧЕЊЕ МИНЕРАЛНО-КОШТАНИХ ПОРЕМЕЋАЈА УХРОНИЧНОЈ БУБРЕЖНОЈ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈИ

Biohemijski parametri

1. Kontrole koncentracije Ca, P, AF, iPTH i 25(OH)D u serumu vrše se prema dinamici navedenoj u tabeli 1, počevši od stadijuma 3, a koncentracije bikarbonata od stadijuma 4 HBI, na 3 meseca
2. Učestalost kontrola zavisi od:
 - stepena odstupanja od ref. vrednosti
 - progresije HBI
 - primene terapije za MKP

Terapeutske mere

U terapeutske mere spadaju:

- 1) vezivači fosfata
- 2) upotreba analoga vitamina D
- 3) uklanjanje viška fosfata dijalizom
- 4) kalcimimetici
- 5) upotreba tečnosti za dijalizu sa različitim koncentracijama kalcijuma.

Nabrojana terapeutska sredstva imaju svoje prednosti i ograničenja u upotrebi.

Nesavršenost svakog od ovih terapeutskih postupaka praktično zahteva njihovu istovremenu i usklađenu upotrebu sve vreme, za skoro sve pacijente.

1) Vezivači fosfata.

Vezivači fosfata su skoro uvek neizbežni deo terapije.

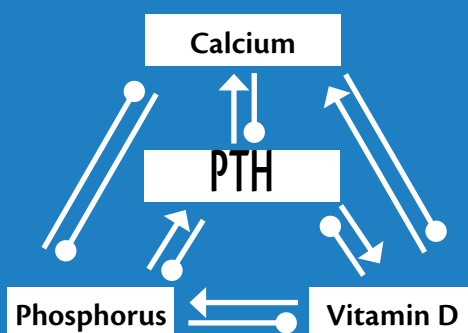
Vezivači fosfata mogu biti na bazi kalcijuma tzv A) kalcijumski vezivači fosfata i B) oni koji u svom sastavu nemaju kalcijum, tzv nekalcijumski vezivači fosfata. Upotrebom kalcijumskih vezivača fosfata pokušava se postizanje istovremenog dvostruko povoljnog efekta: 1. da se u digestivnom traktu kalcijum veže za višak fosfata iz hrane i na taj način da se smanji resorpcija fosfata iz creva; 2. a da se eventualni višak kalcijuma koji se javi, upotrebi za ugradnju u kosti. To je idealni scenario ukoliko je upotrebljena optimalna doza kalcijuma. Ali je veoma teško uskladiti količinu upotrebljenog kalcijumskog vezivača da bi se postigao optimalni balans. I vrlo često se kalcijum ili daje u nedovoljnoj količini-tada se javlja višak fosfora u krvi; ili se daje previše kalcijuma kada se javljaju neželjeni efekti na digestivnom traktu, kao naprimer zatvor i/ili se javi povišena koncentracija kalcijuma u krvi. U bilo kom slučaju neravnoteža kalcijum-fosfor nije poželjna. Prilikom pojave suviška kalcijuma ili fosfora oni se u krvi međusobno vezuju i talože na nefziološkim mestima. Normalno

Mere za prevenciju i lečenje SHP

Nekad	Sad
Kontrola hiperfosfatemije smanjen unos fosfata Al-hidroksid CaCO ₃	Kontrola hiperfosfatemije + novi Ca-vezaiči fosfata CaAc, CaAc+MgCO ₃ , Ca citrat ne Ca-vezaiči fosfata Sevelamer hidrohlorid, Lantanum karbonat
Korekcija hipokalcemije korekcija hiperfosfatemijeredovna kontrola Ca i P u serumu primena preparata kalcijuma p.o.	Korekcija hipokalcemije +podešavanje Ca u dijalizatu
Primena metabolita vit D3 PTx	Neselektivni VDRA Selektivni VDR Kalcimimetici PTx

SLOŽEN MEĐUODNOS

kalcijum, fosfor, vitamin D i paratiroidni hormon



Neke od osobina dostupnih vezivača fostata su prikazani u tabeli br 1.

	KALCIJUM	ALUMINIJUM	SEVELAMER	LANTANUM
efikasnost	++	+++	++	++ do +++
apsorpcija	da	da	ne	da
akumulacija	da	da	ne	da
utiče na CaxP	da	ne	ne	ne

Tabela 1

mesto depozicije kompleksa kalcijum-fosfor, bi bile kosti;u idealno regulisanog pacijenta. Kod osoba koje imaju sekundarni hiperparatiroidizam kosti se ustvari pojačano razlažu zbog visokog parathormona u krvi. Tada se kompleks kalcijum-fosfor taloži u krvnim sudovima po celom organizmu i dovode do različitih komplikacija.

Na raspolaganju su nam različiti preparati kalcijuma: Kalcijum acetat, kalcijum karbonat, kalcijum citrat i njihove različite kombinacije sa solima magnezijuma i bikarbonatima.

Idealan vezivač fosfata ne postoji, što nužno uvodi potrebu kombinovane terapije. Vezivači fosfata spadaju u terapeutike koji se dugotrajno koriste, samim tim mora da ima određene kvalitete.

Idealno, vezivač fosfata bi trebao da bude: jeftin, da ne izaziva zatvor, da ne izaziva neželjene efekte, da se lako dozira, da ne vezuje hranljive sastojke iz digestivnog trakta-da je metabolički inertan a samim tim i da je dobro prihvaćen od strane bolesnika. Sve u svemu, da se može dugotrajno i bezbedno koristiti. Na žalost, vezivači fosfata takvih karakteristika ne postoje i njihova nesavršenost je uzrok pojave da ih skoro polovina pacijenata ne koristi redovno.

Svaki od njih ima neka neželjena dejstva na koje pacijenti moraju biti upozoreni.

Aluminijum hidroksid je veoma efikasan vezivač fosfata, dobro se podnosi, jeftin je.

Terapija hiperfosfatemije

- Smanjen dijetetski unos fosfata
- Dijaliza
- Vezivači fosfata

Smanjen dijetetski unos fosfata

- **Retencija fosfora**
igra ključnu ulogu u nastanku mineralo-koštanih poremećaja u HBI.
- Retencija fosfata nastaje kada apsorpcija fosfora iz creva nadmaši izlučivanje fosfora bubrezima ili uklanjanje dijalizom.
- Kada koncentracija fosfora u krvi postane visoka mora se ograničiti unos hrane bogate fosforom

Dijetetski unos fosfata...

ograničenja

- **Nepridržavanje preporuka za dijetetski unosfosfata**
- **Teškoće dugotrajnog sprovođenja dijeta**
- **Ograničenje unosa proteina (1.2 gr/kg tt/danodrasli¹)**
- **Restrikcija unosa fosfata može da kompromitujeunos proteina i nutricionalni status²**

Ali zbog svojih neželjenih dejstava kao što su: mikrocitna anemija, aluminijumska encefalopatija I osteomalacija, izbegava se njegova primena u dugotrajnom terapijskom režimu. Najveća njegova pogodnost je što može da se koristi kod pacijenata kod kojih se mora izbeći istovremeni uticaj na povišen kalcijum. Kad se koristi aluminijum praktično se izbegava prekomerno povećanje kalcijuma u krvi. Zbog toga je aluminijum pogodan za kratkotrajno, povremeno lečenje, tj za brzo postizanje kontrole bolesti a zatim se savetuje prelazak na neki od kalcijumskih vezivača fosfata.

Kalcijumski vezivači sa svoje strane imaju prednost istovremene mogućnosti smanjenja hiperfosfatemije I nadoknade kalcijuma. Ukoliko se predoziraju u dužem vremenskom periodu mogu dovesti do ekstraskelentnih kalcifikacija (krvni sudovi, strukture srca, meka tkiva, oko zglobova). Na raspolaganju su nam I neki od skupljih preparata kao što je sevelamer hidrohlorid koji može izazvati acidozu-prekomerno zakišeljavanje organizma I može biti nepodnošljiv za stomak kod nekih pacijenata. Nekalcijumski vezivači fosfata su manje efikasni kod uznapredovalih oblika sekundarnog hiperparatireoidizma. Kad se javi uvećanje paratireoidnih žlezda većeg stepena ili u slučaju pojave adenoma nekalcijumski vezivači fosfora nisu lekovi izbora, nego bi im pravo mesto bilo u ranijim fazama bolesti.

Strategije za kontrolu unosa fosfata 800–1000 mg/dan

- smanjenje unosa hrane bogate fosforom (meso, mleko, mlečni proizvodi)
- insistiranje na hrani biljnog porekla
- kuvana hrana
- izbegavanje namirnica koje sadrže aditive na bazi fosfora

The “phosphorus pyramid”: a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients

Claudia D'Alessandro, Giorgina B Piccoli and Adamasco Cupisti, BMC Nephrology 2015, 16:9

- novo, vizuelno, razumljivo sredstvo za edukaciju pacijenta i zdravstvenih radnika
- piramida se sastoji od 6 nivoa u kojima su namirnice razvrstane na bazi:
 - * sadržaja fosfora
 - * odnosa fosfor/protein
 - * bioraspoloživosti fosfora
- svaki nivo ima svoju boju od zelene do crvene koja je usaglasnosti sa preporučenom frekvencijom unosa (od bez restrikcija do izbegvati koliko god je moguće)
- cilj piramide fosfora je da podrži dijetetsko savetovanje u smislu smanjenja opterećenja fosfatima što je ključ u lečenju MKP u HBI

	Nativni vitD	nonsVDRA	sVDRA
Vitamin D2 i analozi	ergokaciferol		parikalcitrol
	kalcifediol	alfakacdiol	oksakalcitriol
Vitamin D3 i analozi	holekalciferol	kalcitriol	dokserkalciferol

Tabela 2

Obzirom na veliku potrebu iznalaženja kompromisa između koristi I neželjenih efekata kombinacija raspoloživih vezivača fosfata u preksi je neizbežna. Takođe, u fazi razvoja I ispitivanja se nalazi čitav niz supstanci.

Bitno je naglasiti da trajno povišeni fosfati u krvi, čine terapiju vitaminom D manje efikasnom, što naglašava imperativ postizanja normalnih vrednosti fosfora makar I povremeno. Između nivoa fosfata u krvi I stope smrtnosti postoji direktna korelacija.

2) Upotreba analoga Vitamina D

Vitamin D postoji u više formi u organizmu : kao provitamin I kao aktivni vitamin D. Aktivacija vitamina D se vrši u jetri I bubrezima. Jasno je da ako postoji oboljenje bubrega, aktivacija vitamina D će biti smanjena, što neizostavno dovodi do nedostatka aktivne forme vitamina D.

Nedostatak se mora nadoknaditi supleментacijom, uzimanjem dodatne količine vitamina D. Vitamin D se može nadoknaditi u dve forme; kao prolek-preteča leka koji se mora aktivirati u organizmu da bi bio delotvoran. I postoji farmakološki oblik leka koji je već aktivan I ne zahteva dodatne izmene u organizmu da bi bio imao dejstvo.

Aktivni vitamin D se naziva kalcitriol I on ima fiziološku ulogu da pospešuje resorpciju kalcijuma I fosfora iz creva I samim tim smanjuje prekomernu sekreciju paratireoidnog hormona. Na taj način se takođe može sprečiti ili lečiti već postojeća prekomerna sekrecija parathormona.

Terapijska, dozna širina; to jest minimalna I maksimalna doza vitamina D koja daje optimalan odgovor je veoma uska. Što znači da se vitamin D veoma lako I brzo može dati premalo ali I predozirati. To zahteva obazrivo davanje uz postepeno I strpljivo menjanje doze, kako njeno smanjenje tako I povećanje.

Uklanjanje fosfata dijalizom

Uklanjanje fosfata dijalizom se može poboljšati

- povećanjem površine dijalizatora
- povećanjem brzine krvne pumpe
- češćim dijalizama
- produženjem vremena dijalize
- noćnim dijalizama
- hemodijafiltracijom

Često je neophodno uzimati vezače fosfata da bi se održala koncentracija fosfora u serumu pod kontrolom.

Ovi vezači se moraju uzeti sa jelom da bi vezali fosfor u crevima pre nego što se resorbuje.

Idealan vezač fosfata

- veže veliku količinu fosfata u crevima
- ima malu crevnu absorpciju
- ima dobru dugotrajnu podnošljivost I bezbednost
- ne pravi opstipaciju
- metabolički je inertan (ne remeti absorpciju drugih jedinjenja)
- dobro je prihvaćen od strane bolesnika
- jeftin

Različite procene komplikacije bolesnika ukazuju da zbog opstipacije I mučnine čak 50% bolesnika ne koristi redovno vezače fosfata

Friedman AE. Consequences and management of hyperphosphatemia inpatients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2005; 67 (suppl 95): S1-7.

Od značaja za naše pacijente su preparati prikazani u Tabeli br 2.

U određenim slučajevima se javlja rezistencija na vitamin D; obično kod težih, uznapredovalih oblika sekundarnog hiperparatireoidizma. Pri tome je veličina paratireoidnih žlezda najvažniji parametar.

3) Uklanjanje viška fosfata dijalizom se može postići na nekoliko načina: učestalijim, ili još bolje dugotrajnijim dijalizama, upotrebom dijalizatora veće površine, povećanjem brzine krvne pumpe I hemodijal-filtracijom.

4) kalcimimetici

Kalcimimetici su grupa lekova koji se koriste za kontrolu sekundarnog hiperparatireoidizma. Kalcimimetici deluju na paratireoidne ćelije tako da ih čine osetljivijim na kalcijum. Kalcijum se tada lakše veže za njih, što za krajnji rezultat ima smanjenje koncentracije parathormona u krvi. Postiže se biohemijska kontrola bolesti a istovremeno se može zaustaviti rast paratireoidnih žlezda. I kalcimimetici imaju neželjene efekte; kao što je pad kalcijuma u krvi, pa se kalcijum mora nadoknađivati sa ili bez dodatka vitamina D. Kalcimimetici ispoljavaju svoj efekat, brže ali I kraće nego preparati Vitamina D. Za naše pacijente je do-

Nema idealnog vezača fosfata

Aluminijum hidroksid

- mikrocitna anemija
- Al encefalopatija
- osteomalacija

Ca vezači fosfata

- kalcifikacije
- ABK

Sevelamer

- digestivna nepodnošljivost
- acidoza

Lanthanum carbonat

- akumulacija u kostima, jetri
- Colestilan?
- Nicotinamid?

Vezači fosfata

kalcijumski

Ca carbonat*, Ca – acetat,

Ca-acetat+ Mg-carbonat,

Ca-citrat ne-kalcijumski

Aluminijum-hidroksid,

Sevelamer hidrohlorid,

Sevelamer-carbonat, Lantanum karbonat,

Nicotinamid, Colestilan,

Sucroferric oxyhydroxide, Ferro-citrat

bold - registrovani za primenu u Srbiji* - propisuju se na teret obaveznog zdravstvenog osiguranja

Vezači fosfata

cena

Generičko ime	Komercijalno ime	oblik	Doza	Cena €/tbl
Calcium carbonat	Calcium carbonat	tbl	1000 mg	0.05 €
Calcium acetat	Phoslo	tbl	667 mg	0.1 €
Sevelamer hidrohlorid	Renagel	tbl	800 mg	1.38 €
Lantanum karbonat	Fosrenol	tbl	500 mg	1.81 €
Cinacalcet hlorid	Sensipar, Mimpara	tbl	30 mg	6.36 €



stupan preparat sinacalcet koji se koristi u početnoj dozi od 30 mg, pa sve do maksimalne doze od 180 mg.

5) upotreba tečnosti za dijalizu sa različitim koncentracijama kalcijuma.

Postoje rastvori za dijalizu sa različitim koncentracijama kalcijuma za dijalizu: 1,25 ili 1,50 ili 1,75 mmol/l. Rutinski se koriste rastvori sa koncentracijom kalcijuma od 1,50 mmol/l. Promena koncentracija dijalizata se retko koristi u praksi, ali ostaje opciona terapija za pojedinalne slučajeve.

Na kraju, ukoliko ništa od navedenih mera koje se preduzmu ne dovede do kontrole bolesti preostaje još mogućnost operativnog rešavanja sekundarnog hiperparatireoidizma.

Indikacije za operaciju su:

A. izraženi, dugotrajni hiperparatireoidizam sa vrednostima iPTH>800 pg/ml, udružen sa:

- povećanjem nivoa kalcijuma I/ili fosfora otpornim na medikamentno lečenje
- ultrazvučnim nalazom uvećanih paratireoidnih žlezda (>1 cm)

Preparati vitamina D

- Nedostatak endogenog kalcitriola (vitamina D) kod bolesnika sa HBI leči se primenom sintetskog kalcitriola ili njegovih prolekov (alfacalcidol, paricalcitol ili doxercalciferol).
- Aktivni vitamini D pospešuju apsorpciju kalcijuma i fosfora iz creva i smanjuju sintezu PTH.
- Veće doze vitamina D često vode do hiperkalcemije i hiperfosfatemije i stvaranja ekstraskelernih kalcifikacija, čime se terapijski prozor za primenu aktivnih vitamina D kod mnogih pacijenata sužava.

Individualno određivanje

Ca u dijaliznoj tečnosti

Ca ++ 1.25 ili 1.50 ili 1.75 mmol/L

Kalcimimetici (sinacalcet)

- menjaju trodimenzionalnu strukturu receptora osetljivih na kalcijum na ćelijama parašitne žlezde, čime one postaju senzitivnije na ekstraćelijski kalcijum i dovode do pada koncentracije PTH u serumu
- mogu zaustaviti napredovanje hiperplazije parašitnih žlezda čak i u uslovi- ma hiperfosfatemije
- najčešći neželjeni efekat kalcimimetika je hipokalcemija koja se rešava smanjenjem doze ili uvođenjem malih doza vitamina D
- sinacalcet se inicijalno dozira 30 mg per os dnevno, do max. 180 mg
- hiperfosfatemija nije kontraindikacija za uvođenje sinacalceta

- izraženim bolovima u kostima i/ili mišićima, frakturama kosti, avulzijom tetive kvadricepsa
 - pojavom ozbiljnog svraba kože
- B. izraženi hiperparatiroidizam, refrakteran na primenu pulsniha doza Rocaltrol-a u trajanju od 8-12 nedelja
- C. kalcifilaksa udružena sa vrednostima iPTH > 500 pg/ml
- D. izraženi hiperparatiroidizam u pacijenata koji se pripremaju za transplantaciju bubrega

Komplikacije sekundarnog hiperparatiroidizma.

Izrazito i dugotrajno povećanje sekrecije parathormona posle izvesnog vremena nije izolovana posledica smanjenja bubrežne funkcije nego i samo postaje uzrok daljnjeg pogoršanja zdravstvenog stanja. Komplikacije sekundarnog hiperparatiroidizma nastaju na: krvnim sudovima, srcu, urinarnom traktu i koži. Komplikacije nastaju taloženjem kompleksa soli kalcijuma i fosfora. Poremećena ravnoteža kalcijum-fosfor u krvi, sa pojavom njihovog viška je razlog njihovog deponovanja

Preparati vitamina D

	Nativni vit D	nons VDRA	sVDRA
Vit D2 i analozi	ergocalciferol		paricalcitol* (1 – 2 mcg/d per os) (2 – 4 mcg/3xN per os) (5 – 8 mcg 3xN iv/HD)**
	calcifediol	alfacalcidol* (0,25-1,0 mcg/d) (0,5 – 2 mcg/2-3xN)	oxalcitriol
Vit D3 i analozi	cholecalciferol * (800-1000IJ/d)-prev. 1000-2000 IJ/d)-th.	calcitriol* (0,25-1,0 mcg/d) (0,5 – 2 mcg/2-3xN)	doxercalciferol

bold – registrovani za primenu u Srbiji * propisuju se na teret obaveznog zdravstvenog osiguranja
** dozirati prema uputstvu proizvođača

Bisfosfonati

- **NE** savetuje se primena bisfosfonata bez prethodne biopsije kosti, jer se sporo eliminišu iz kosti u HBI imogu značajno da usporu promet u kosti i dovedu do adinamične bolesti kostiju
- po svom hemijskom sastavu dele se na
 - *ne-nitrogene (Etidronate, Clodronate, Tiludronate)
 - *nitrogene (Pamidronate, Neridronate, Olpadronate, Alendronate, Ibandronate, Risedronate, Zoledronate)

Indikacije za paratiroidektomiju

- Postojanje izraženog hiperparatiroidizma koji je refrakteran na medikamentozno lečenje tj primenu pulsniha doza Rocaltrola tokom 8 do 12 nedelja
- Kalcifilaksa praćena koncentracijom i-PTH u plazmi većom od 500 pg/ml (paratiroidektomija se ne preduzima u odsustvu dokumentovanog hiperparatiroidizma)



ne u kosti nego ekstraskeltono-tamo gde im mesto nije. Vaskularne komplikacije zahvataju krvne sudove, srce i meka tkiva i ispoljavaju se ranije od skeletnih i ortopedskih problema. Predisponirajući faktori za nastanak ekstraskeltonih kalcifikacija su: godine starosti pacijenta, trajanje dijalize, stepen poremećaja nivoa kalcijuma i fosfata u plazmi, visoke vrednosti parathormna i izražena acidoza. Postojanje lokalnog oštećenja tkiva je dodatni doprinoseći faktor. Ne javljaju se ekstraskeltonne kalcifikacije kod svih pacijenata podjednako izraženo; iako imaju podjednake faktore za nastanak, pojedinci ne razvijaju komplikacije. Razlozi za to su nejasni.

Za veliku većinu pacijenata je neophodna stalna briga o ranoj detekciji promena i nužna primena terapeutika.

Da bi kompleksna i zahtevna terapija sekundarnog hiperparatiroidizma dala očekivani rezultat, mora biti preduzeta na vreme, sprovedena dugotrajno uz brojne kontrole kao i strpljive i postepene korekcije terapijskog režima. Sve prednosti lekova kojima raspoložemo na taj način mogu biti maksimalno eksploatisane uz minimalnu pojavu neželjenih efekata.

Presudna uloga prevencije se nikako ne može preneglasiti.

Indikacije za paratiroidektomiju

- Postojanje izraženog hiperparatiroidizma-koncentracija i-PTH u plazmi veća od 800 pg/ml udružena sa:
 - hiperkalcemijom i/ili hiperfosfatemijom koje su otporne na medikamentozno lečenje
 - ultrazvučnim nalazom značajno uvećanih paratiroidnih žlezda (>1cm)
 - izraženim bolovima u kostima i/ili mišićima, frakturama kosti, avulzijom tetive kvadricepsa
 - ozbiljnim pruritusom
- Postojanje izraženog hiperparatiroidizma bolesnika koji su obradjeni za transplantaciju bubrega

Zaključak

- SHPT je progresivna bolest koja je česta kod bolesnika sa HBI i ima ozbiljne posledice na zdravlje bolesnika.
- Ukoliko je slabo kontrolisan SHPT može da uzrokuje bolest kosti, meknotkivne i vaskularne kalcifikacije koje negativno utiču na morbiditet i mortalitet.
- Tradicionalna terapija vitaminom D i korekcijom hiperfosfatemije vezačima fosfata nije bez mana.
- Pojava kalcimimetika i bolje razumevanje prednosti i ograničenja nativnih i aktivnih vitamina D će poboljšati lečenje bolesnika sa SHPT.
- Edukacija bolesnika o značaju i sprovođenju dijetetsiromasne fosfatima je od velikog značaja.

Napici i hrana sa fosfatnim konzervansima: (E338-343, E450-458, E540-545): bezalkoholna pića i sokovi (posebno kola sokovi), mleko u prahu, topljeni sir, pre-rađeno meso (npr. pileći medaljoni), kolači, instant kapučino (za razmučivanje)...

Meso (b) zečeta, jagnjetina, šunka bez konzervansa, svinjetina, teletina...
Živina (a) (perad) piletina
Ribe (b) pastrmka, tuna, bakalar, oslić, list...
Mleko, jogurt...

Tvrđi sirevi: parmezan, ementaler, čedar, pekorino...
Orašasti plodovi: bademi, orasi, lešnici...
Žumance jajeta

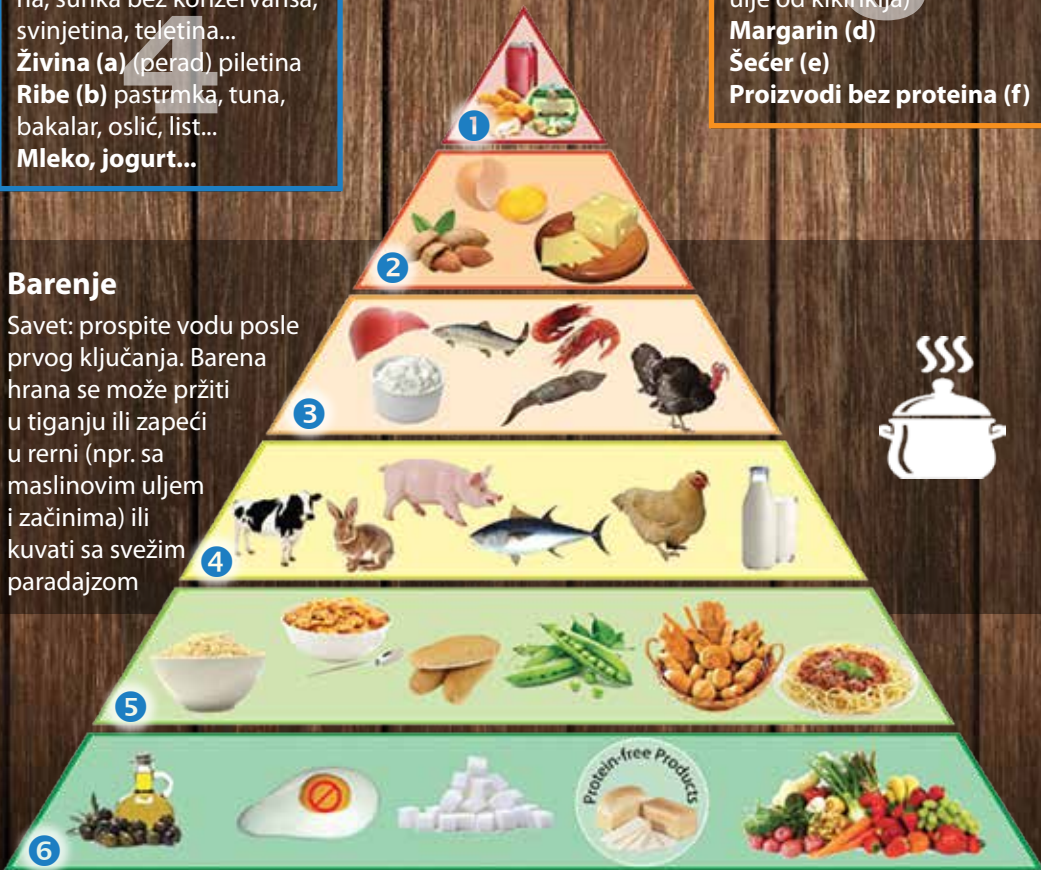
Cerealije (žitarice): hleb, pasta, pirinač, kuskus, kukuruzno brašno, kukuruzne kokice, kornfleks...
Legumi (mahunarke): pasulj, bob, grašak, leblebije, sočivo, soja...

Meso (a) kobasice, iznutrice (džigerica, mozak)...
Živina (b) (perad): ćuretina
Ribe (a) škampi, lignje, losos...
Meki sirevi: švapski sir, mocarela, krem sir...

Belance jajeta
Voće i povrće (c) (sa slike)
Maslinovo ulje i biljne masti (d) (biljni margarin, ulje kukuruza, ulje od kikirikija)
Margarin (d)
Šećer (e)
Proizvodi bez proteina (f)

Barenje

Savet: prospite vodu posle prvog ključanja. Barena hrana se može pržiti u tiganju ili zapeći u rerni (npr. sa maslinovim uljem i začинима) ili kuvati sa svežim paradajzom



„Pokrenimo sebe - promenimo svest”

SAVEZ BUBREŽNIH INVALIDA VOJVODINE
e-mail: dijaliza.nsp@gmail.com; www.ns-nefro.org

