

Klinički centar Kragujevac, Kragujevac
Klinika za urologiju i nefrologiju¹
Klinički centar Srbije, Klinika za nefrologiju, Beograd
Institut za urologiju i nefrologiju²

Pregledni članak
Review article
UDK 616.447-008.61-06:616.1-052-78
DOI: 10.2298/MPNS1010674P

SEKUNDARNI HIPERPARATIROIDIZAM FAKTOR RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH KOMPLIKACIJA KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM – RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Dejan PETROVIĆ¹ i Biljana STOJIMIROVIĆ²

Sažetak – Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. Sekundarni hiperparatiroidizam jedan je od glavnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u ovoj populaciji bolesnika. Povećana koncentracija parathormona, hiperkalcemija, hiperfosfatemija i visok proizvod solubiliteta kod bolesnika koji se leče hemodijalizom imaju ključnu ulogu u razvoju vaskularnih (kalcifikacija koronarnih arterija) i valvularnih kalcifikacija. Kod svakog novog bolesnika koji započinje lečenje hemodijalizom, potrebno je proceniti prisustvo vaskularnih/valvularnih kalcifikacija radi izdvajanja bolesnika kod kojih postoji rizik za progresiju kalcifikacija koronarnih arterija i pravovremene primene vezivača fosfata koji ne sadrže kalcijum. Vezivači fosfata koji ne sadrže kalcijum, novi metaboliti vitamina D i kalcimimetici sprečavaju razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma, nastanak kardiovaskularnih komplikacija i doprinose smanjenju stope kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika.

Cljučne reči: Hiperparatiroidizam, sekundarni; Faktori rizika; Kardiovaskularne bolesti + komplikacije; Kalcinoza; Hemodijaliza; Kalcijum vezujući protein, vitamin D zavistan; Vitamin D

Uvod

Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrti bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. Stopa kardiovaskularne smrtnosti kod ovih bolesnika iznosi približno 9% godišnje [1,2], a među kardiovaskularnim komplikacijama najveća je prevalencija hipertrofije leve komore, ishemijske bolesti srca i kongestivne srčane slabosti [1,2]. U faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u ovoj populaciji bolesnika spadaju: anemija, hipertenzija, hiperlipoproteinemija, povećan volumen ekstracelularne tečnosti, povećan protok krvi kroz arterio-vensku fistulu, unutrašnji uremijski milje (oksidativni stres, mikroinflamacija, hiperhomocisteinemija) i sekundarni hiperparatiroidizam [3–9]. Izdvajanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija i primena odgovarajuće terapije za postizanje ciljnih vrednosti faktora rizika, smanjuju stopu kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, i poboljšavaju kvalitet života bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama [10–12].

Sekundarni hiperparatiroidizam

Poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfata nastaje kada stepen jačine glomerulske filtracije (JGF) padne ispod 60 ml/min. Sa opadanjem jačine glomerulske filtracije smanjuje se stvaranje aktivnog metabolita vitamina D (kalcitriola). To za posledicu ima smanjenu reapsorpciju kalcijuma iz gastrointestinalnog trakta i povećanu sekreciju parathormona [13, 14]. Kada jačina glomerulske filtracije padne ispod 30 ml/min, gube se mehanizmi adaptacije tubula za fosfat, dolazi do smanjenja frakcione ekskrecije fos-

fata, pri čemu nastaje hiperfosfatemija. Povećana koncentracija fosfata u serumu stimuliše paratiroidne žlezde da povećano stvaraju i luče parathormon, a to za posledicu ima razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma (SHPT) [13,14].

Uticaj sekundarnog hiperparatiroidizma na razvoj kardiovaskularnih komplikacija

Sekundarni hiperparatiroidizam doprinosi razvoju vaskularnih/valvularnih kalcifikacija i razvoju kardiovaskularnih komplikacija [14]. Kalcifikacija arterija može da zahvati intimu i/ili mediju zida arterijskog krvnog suda i povezana je sa povećanim deponovanjem kalcijuma u aterosklerotske plakove, povećanjem krutosti arterija, razvojem ishemijske bolesti srca i koncentrične hipertrofije leve komore [14,15]. Kalcifikacija srčanih valvula za posledicu ima razvoj aortne i mitralne stenoze [14,15].

Sekundarni hiperparatiroidizam i vaskularne kalcifikacije

Hiperfosfatemija ima značajnu ulogu u započinjanju procesa kalcifikacije medije arterija [16,17]. Povećana koncentracija fosfata u serumu dovodi do povećanja koncentracije fosfata u intracelularnom prostoru glatkomišićnih ćelija arterija, zbog povećane aktivnosti $\text{Na}^+/\text{PO}_4^{3-}$ kotransportera tipa III (*NPC-type III sodium – dependent phosphate uptake system*). Povećana koncentracija fosfata u glatkomišićnim ćelijama arterija stimuliše transkripcioni faktor Cbfa-1 (*core binding factor a-1*), koji započinje preoblikovanje (diferencijaciju) glatkomišićnih ćelija zida arterija u ćelije slične osteoblastima [16,17]. Povećana koncentracija

Skrćenice

SHPT	– sekundarni hiperparatiroidizam
JGF	– jačina glomerulske filtracije
iPTH	– intaktni parathormon
KVS	– kardiovaskularni sistem
AGEs	– završni proizvodi glikacije
HLK	– hipertrofija leve komore
EBCT	– <i>electron beam computed tomography</i>
HTBD	– osteodistrofija sa visokim prometom kostiju
LTBD	– osteodistrofija sa smanjenim prometom kostiju

fosfata ima značajnu ulogu ne samo u povećanju aktivnosti gena osteogeneze već i u smanjenju ispoljavanja gena specifičnih za glatkomišićne ćelije, kao što su SM22 α i SM α [17]. Povećana koncentracija fosfata u glatkomišićnim ćelijama je stimulator osteogene transformacije vaskularnih ćelija (*VSMCs* – *vascular smooth muscle cells*) [17–19].

Poremećaj ravnoteže regulatornih proteina, u korist proteina koji podstiču proces kalcifikacije, znatno doprinosi razvoju vaskularnih kalcifikacija (**Tabela 1**) [16–20].

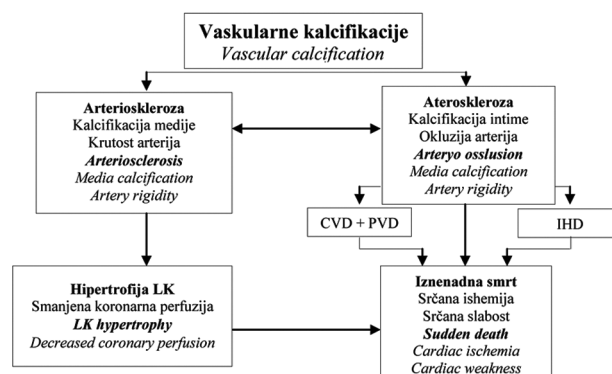
Tabela 1. Regulatorni proteini odgovorni za proces kalcifikacije
Table 1. Regulatory proteins responsible for process of calcification

R.Br.	Stimulatore procesa kalcifikacije	Blokatori procesa kalcifikacije
No	Calcification process stimuli	Calcification process blockers
1.	Fosfor/Phosphorus	MGP/Matrix Gla protein
2.	Kalcijum/Calcium	Fetuin-A
3.	Alkalna fosfataza <i>Alkaline phosphatase</i>	Osteoprotegerin-OPG
4.	Osteokalcin/Osteocalcin	Pirofosfat/Pyrophosphate
5.	Osteonektin Osteonectin	Osteopontin/Osteopontin
6.	BMP-2/Bone matrix protein-2	BMP-7/Bone mineral protein-7
7.	Vitamin D	FGF-23 <i>Fibroblast growth factor-23</i>

Bolesnici sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega izloženi su dejstvu brojnih faktora rizika za razvoj vaskularnih kalcifikacija. Uremija, dužina dijaliziranja, godine starosti i prisustvo šećerne bolesti su faktori rizika koji pogoduju nastanku vaskularnih kalcifikacija, a loša metabolička kontrola (hiperfosfatemija) i upotreba vezivača fosfata koji sadrže kalcijum doprinose progresiji kalcifikacija [21].

Kalcifikacija može da zahvati aterosklerotske plakove, mediju zida krvnih sudova i srčane valvule [22]. Specifični tip vaskularne kalcifikacije povezan sa dijalizom jeste kalcifikacija medije malih i srednjih arterija i arteriola, sa proliferacijom intime, trombozom, ulceracijom kože i perifernom gangrenom. Kalcifikacija je rezultat povećanog proizvoda solubiliteta, ali i aktivnog osteogenog procesa. Prisutna je u 4% bolesnika koji se leče hemodijalizom, a udružena je sa SHPT, hiperkalcemijom, hiperfosfatemijom, malnutricijom i hiperkoagulabilnošću [23].

Kliničke posledice vaskularnih kalcifikacija zavise od tipa kalcifikacije. Kalcifikacija intime uzrokuje stenozu lumena arterije, smanjen protok krvi i ishemiju tkiva. Smanjena komplijazna arterija, opterećenje leve komore pritiskom i sistolna hipertenzija



Shema 1. Kliničke posledice vaskularnih kalcifikacija
Modifikovano prema referenciji [20]

Scheme 1. Clinical consequences of vascular calcifications
Modified from reference [20]

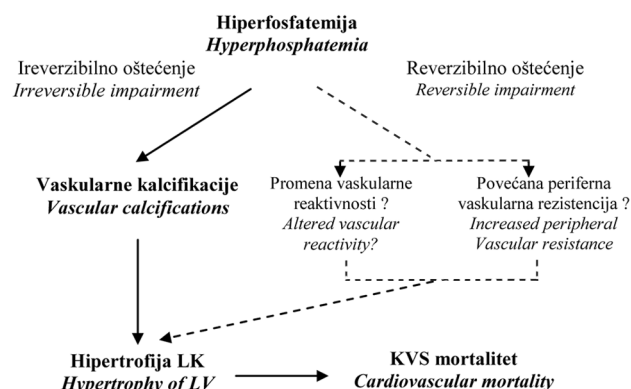
LK - leva komora, KVS - kardiovaskularni mortalitet
LV - left ventricle, CVS - cardiovascular mortality

glavne su posledice kalcifikacije medije arterijskih krvnih sudova (**Shema 1**) [23].

Sekundarni hiperparatiroidizam i hipertrofija leve komore

Povećana koncentracija fosfata u serumu dovodi do vaskularnih kalcifikacija. To za posledicu ima povećanu perifernu vaskularnu rezistenciju (smanjena vaskularna komplijansa) i opterećenje leve komore pritiskom, zbog čega započinje proces njenog remodelovanja (**Shema 2**) [24].

Dolazi do paralelnog postavljanja novih sarkomera, zadebljanja zida bez povećanja prečnika komore (povećan odnos između debljine zida i prečnika leve komore-h/r > 0,45) i razvoja koncentrične hipertrofije leve komore [24].



Shema 2. Uticaj hiperfosfatemije na hipertrofiju leve komore i kardiovaskularni mortalitet
Modifikovano prema referenci [20]

LK - leva komora, KVS - kardiovaskularni mortalitet

Scheme 2. Effects of hyperphosphatemia on left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality
Modified from reference [20]

LV - left ventricle, CVS - cardiovascular mortality

Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju na povezanost između hiperfosfatemije, povećanog proizvodnja solubiliteta i indeksa mase leve komore (hipertrofije leve komore). Povećana koncentracija fosfata u serumu i povećan proizvod solubiliteta povezani su sa poremećajem diastolne funkcije leve komore bolesnika koji se leče hemodijalizom [24]. Smanjena vaskularna komplijansa, podstaknuta lošom metaboličkom kontrolom fosfata, glavni je mehanizam koji povezuje hiperfosfatemiju i hipertrofiju leve komore. Kontrola koncentracije fosfata u serumu doprinosi regresiji hipertrofije leve komore [24].

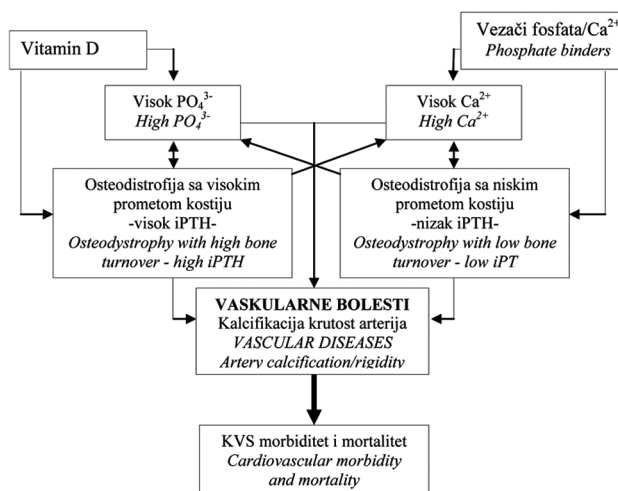
Sekundarni hiperparatiroidizam i ishemijska bolest srca

Bolesnici koji se leče hemodijalizom imaju visoku prevalenciju kalcifikacije koronarnih arterija [22]. Zlatni standard za procenu sadržaja kalcijuma u koronarnim arterijama je *electron beam computed tomography* (EBCT) ili multi-slajs (*multi-slice*) srčana kompjuterizovana tomografija [22]. Kod bolesnika na hemodijalizi visok proizvod koncentracije kalcijuma i fosfata u serumu [proizvod solubiliteta $\geq 5,32 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($\geq 65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$)] povezan je sa kalcifikacijom koronarnih arterija, a takođe pozitivno koreliše i sa povećanim skorom kalcijuma u koronarnim arterijama (EBCT sken) [25]. Ciljni nivo fosfata u serumu kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega koji se leče dijalizom treba da bude manji od $1,78 \text{ mmol/l}$ ($5,5 \text{ mg/dl}$) [25].

Kod bolesnika kod kojih postoji visok rizik razvoja kalcifikacija indikovano je proceniti sadržaj kalcijuma u koronarnim arterijama (skor kalcifikacija) pomoću *electron beam* srčane kompjuterizovane tomografije [22]. Skor kalcifikacija veći od 1000 ukazuje na veoma tešku kalcifikaciju koronarnih arterija i povezan je sa kalcifikacijom aortne valvule [26]. Sevelamer hidrohlorid sprečava razvoj kalcifikacija i umanjuje progresiju postojećih kalcifikacija koronarnih arterija, kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega koji se leče hemodijalizom [27].

Sekundarni hiperparatiroidizma i valvularna kalcifikacija

Oštećenja srčanih valvula znatno doprinose razvoju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta bolesnika koji se leče hemodijalizom [28]. Aortna i mitralna valvula su glavna mesta za razvoj kalcifikacija kod ovih bolesnika. Kalcifikacija aortnih veluma i aortnog prstena može dovesti do progresivnog razvoja aortne stenoze i potrebe za hirurškom zamenom valvule [28]. Oštećenje srčanih valvula, kod bolesnika na hemodijalizi, uzrokovano je hemodinamičkim i biohemijskim mehanizmima. Anemija, povećan protok krvi kroz arterio-vensku (A-V) fistulu i opterećenje volumenom (retencija Na^+ i H_2O) uslovljavaju povećan minutni volumen srca, a to za posledicu ima povećanu brzinu protoka krvi i povećano stvaranje tur-



Shema 3. Kardiovaskularni rizik povezan sa vitaminom D i vezačima fosfata koji sadrže kalcijum

Modifikovano prema referenciji [24]

Scheme 3. Cardiovascular risk associated with vitamin D and calcium-based phosphate binder therapy

Modified from reference [24]

bulentnog protoka krvi kroz aortnu valvulu [28–30]. Kod ovih bolesnika takođe je povećana i frekvencija srčanog rada, a to za posledicu ima povećan broj ciklusa otvaranja/zatvaranja aortne valvule i povećan stepen ponavljanja mehaničkog stresa aortnih veluma [28]. Hiperlipidemija, povećana koncentracija oxLDL, povećan oksidativni stres, hiperhomocisteinemija i hronična mikroinflamacija pogoduju razvoju kalcifikacija aortnih veluma i razvoju aortne stenoze [28]. Sekundarni hiperparatiroidizam, hiperfosfatemija i visok proizvod solubiliteta, kod bolesnika koji se leče hemodijalizom, imaju ključnu ulogu u razvoju kalcifikacija srčanih valvula [31–33]. Kalcifikacije srčanih valvula, kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega, mogu se razviti i u odsustvu SHPT. Hiperfosfatemija u sklopu adinamične bolesti kostiju, takođe značajno doprinosi razvoju valvularnih kalcifikacija [31].

Kalcifikacija aortnih veluma dovodi do razvoja aortne stenoze, do opterećenja leve komore pritiskom i razvoja koncentrične hipertrofije leve komore [24,29]. Prosečno smanjenje površine otvora aortnih veluma kod bolesnika koji se leče hemodijalizom iznosi $0,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2/\text{godisnje}$, a progresivni razvoj aortne stenoze se definiše kao smanjenje površine otvora aortnih veluma $\geq 1,0 \text{ cm}^2/\text{m}^2/\text{godisnje}$ [28,34]. Normalna površina aortne valvule iznosi $3,0\text{--}5,0 \text{ cm}^2$, a kada se površina smanji ispod $0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ i kada maksimalni gradijent transaortnog pritiska bude $\geq 50 \text{ mmHg}$, indikovana je hirurška zamen aortne valvule [28,34].

Dopler-ehokardiografija je metoda izbora za dijagnostikovanje i procenu hemodinamičke značajnosti kalcifikacija aortnih veluma i aortne stenoze [28, 34–36]. Ehokardiografski aortna stenoza se definiše kao smanjeno otvaranje aortnih veluma u sistoli i

povećanje brzine anterogradnog protoka krvi kroz aortnu valvulu na vrednosti 2,5 m/s [34]. Maksimalna brzina aortnog protoka u fiziološkim uslovima iznosi $V_{max} = 1,2$ m/s. Na blagu aortnu stenozu ukazuju brzine aortnog protoka krvi 2,5–3,5 m/s, brzine protoka krvi 3,5–4,0 m/s ukazuju na umerenu stenozu, dok brzine veće od 4,0 m/s ukazuju na tešku stenozu aortne valvule [34]. Na osnovu maksimalne brzine aortnog protoka određuje se i maksimalni transvalvularni gradijent pritiska- $\Delta P_{max} = 4 \times V_{max}^2$, koji normalno iznosi manje od 16 mmHg. Maksimalni gradijent pritiska 16–35 mmHg ukazuje na blagu stenozu, $\Delta P_{max} = 36$ –50 mmHg ukazuje na umerenu stenozu, $\Delta P_{max} = 51$ –75 mmHg ukazuje na umereno tešku i $\Delta P_{max} > 75$ mmHg na tešku stenozu aortne valvule. Maksimalni transvalvularni gradijent pritiska ≥ 50 mmHg i površina otvora aortne valvule $< 0,7$ cm² indikacije su za hiruršku zamenu aortne valvule kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega koji se leče hemodijalizom [34].

Kalcifikacija mitralnih kuspisa i mitralnog prstena dovodi do razvoja mitralne stenozе. Dopler-ehokardiografija je metoda izbora za dijagnostikovanje i procenu hemodinamičke značajnosti kalcifikacija mitralnih kuspisa i mitralne stenozе. Ona omogućava tačno utvrđivanje površine mitralnog zaliska i srednjeg transmitalnog gradijenta. U mitralnoj stenozі održava se visoka brzina transmitalnog protoka krvi u dijasoli, veća od 1,5 m/s. Površina otvora mitralne valvule u dijasoli manja od 1 cm², vreme polupritiska ≥ 220 ms i srednji gradijent pritiska veći od 12 mmHg ukazuju na tešku stenozu mitralne valvule [34].

Sekundarni hiperparatiroidizam i kardiovaskularni mortalitet

Prisustvo vaskularnih kalcifikacija značajan je prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega [26,27]. Težina kalcifikacije koronarnih arterija u trenutku započinjanja lečenja hemodijalizom značajan je prediktor preživljavanja ovih bolesnika. Bolesnici koji se leče hemodijalizom, sa skorom kalcifikacije koronarnih arterija ≥ 400 imaju visokostatiistički značajno manju stopu preživljavanja u odnosu na bolesnike bez kalcifikacija koronarnih arterija [37]. Bolesnici koji su lečeni sevelamerom imaju statistički znatno veću stopu preživljavanja u odnosu na bolesnike lečene vezačima fosfata koji sadrže kalcijum [37].

Lečenje sekundarnog hiperparatiroidizma

Dijetetski unos fosfata

Restrikcija unosa fosfata ima značajnu ulogu u lečenju SHPT, prevenciji progresije hronične slabosti bubrega i vaskularnih i valvularnih kalcifikacija. Prema NKF-DOQI preporukama, minimalni unos proteina u cilju sprečavanja malnutricije bolesnika koji se leče hemodijalizom treba da bude 1,2 g/kg/TT/dan, što odgovara unosu fosfata 800–1000 mg/dan [13].

Vitamin D

Aktivni metaboliti vitamina D₃ (*Calcitriol*, *Alfacalcidol*) imaju značajnu ulogu u lečenju SHPT. Međutim, njihova primena može biti praćena i razvojem komplikacija, kao što su povećana koncentracija kalcijuma i/ili fosfata u serumu zbog njihove povećane gastrointestinalne reapsorpcije, razvoj adinamične bolesti koštanog sistema (*adynamic bone*) zbog preterane supresije oslobađanja parathormona i razvoj rezistencije na aktivne metabolite vitamina D₃ dokazane u 30% bolesnika [38].

Primena kalcitriola ili drugih metabolita vitamina D u terapiji SHPT, može pogoršati hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju i povećati rizik od mekotkivnih, vaskularnih i valvularnih kalcifikacija (**Shema 3**). U Sjedinjenim Američkim Državama čak 34% bolesnika lečenih aktivnim metabolitima vitamina D ima hiperfosfatemiju $> 2,0$ mmol/l (> 6 mg/dl) [38]. Novi metaboliti vitamina D (19-nor-1,25-dihidrovitamin D₂ ili *paricalcitol*, i 1 α -hidroksivitamin D₂ ili *doxercalciferol*) smanjuju koncentraciju inaktivnog parathormona (iPTH) u približno 60% bolesnika, posle 3-4 meseca njihove primene. Učestalost epizoda hiperkalcemije i/ili hiperfosfatemije za vreme primene novih metabolita vitamina D znatno je manja u odnosu na kalcitriol. Bolesnici lečeni paricalcitolom imaju 16% manju stopu smrtnosti u odnosu na bolesnike lečene kalcitriolom [38].

Vezivači fosfata

Aluminijum hidroksid (*Aluminium Hydroxide*) veoma dobro vezuje fosfat i sprečava njegovu reapsorpciju iz gastrointestinalnog trakta. Dugotrajno korišćenje udruženo je sa nakupljanjem aluminijuma i razvojem toksičnosti, koja se može manifestovati encefalopatijom, osteomalacijom, mikrocitnom anemijom i miopatijom. Upotreba aluminijum hidroksida preporučuje se u periodu do 30 dana [13,39]. Koncentracija aluminijuma u serumu, pre primene vezivača fosfata koji sadrže aluminijum, treba da bude manja od 20 μ g/l, a monitoring koncentracije aluminijuma kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega treba uraditi jednom godišnje, a kod bolesnika koji koriste vezivače fosfata koji sadrže aluminijum svaka tri meseca [39].

Kalcijum karbonat (*Calcium Carbonate*) najčešće se koristi kao vezivač fosfata. Ograničavajuća okolnost upotrebe kalcijum karbonata jeste hiperkalcemija. Hiperkalcemija nastaje zbog istovremene primene aktivnog metabolita vitamina D₃ koji povećava reapsorpciju Ca²⁺ iz gastrointestinalnog trakta, ali i zbog istovremene upotrebe rastvora za hemodijalizu sa visokom koncentracijom Ca²⁺ [13].

Kalcijum acetat (*Calcium Aceate-PhosLo*®) alternativa je za kalcijum-karbonat. Sadrži 25% manju količinu elementarnog kalcijuma u odnosu na kalcijum-karbonat, bolje se podnosi i bolje reguliše koncentraciju fosfata u serumu i proizvod solubiliteta (Ca x P), nakon primene u dužem periodu [13].

Vezivači fosfata koji sadrže kalcijum mogu dovesti do povećanja koncentracije kalcijuma u serumu (20–30% količine unetog kalcijuma reapsorbuje se iz gastrointestinalnog trakta). Visoke doze kalcijum-karbonata

(5,5–6 g/dan) povezane su sa hiperkalcemijom kod 20% bolesnika [38].

Sevelamer Hydrochloride (Renagel®) jeste nov nealuminijumski vezivač fosfata koji ne sadrži kalcijum. Dobro se podnosi i u znatnoj meri odstranjuje fosfat iz gastrointestinalnog trakta. Takođe je dokazano da sevelamer smanjuje koncentraciju LDL holesterola u serumu. Upotreba sevelamera povezana je sa hipokalcemijom i zahteva primenu elementarnog kalcijuma od 1 g/dnevno [13]. Terapija sekundarnog hiperparatiroidizma upotrebom sevelamera popravlja kontrolu parathormona, smanjuje epizode hiperkalcemije i umanjuje kalcifikaciju koronarnih arterija i aorte, a sve to doprinosi sprečavanju razvoja kardiovaskularnih komplikacija u ovoj osetljivoj populaciji bolesnika [26].

Lanthanum carbonate-Fosrenol® je novi vezivač fosfata koji se koristi u lečenju hiperfosfatemije, kod bolesnika koji se leče dijalizom, u dozi 1500–3000 mg/dnevno [12]. Ima visok afinitet za fosfat i gotovo da se ne reapsorbuje iz gastrointestinalnog trakta (< 1%) [40].

Sevelamer sprečava rast paratiroidnih ćelija (sprečava hiperplaziju paratiroida), dok lantanum smanjuje ispoljavanje iRNA za parathormon (PTH) (smanjuje stvaranje PTH) [41]. Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom, upotreba lantanum-karbonata u lečenju hiperfosfatemije, u periodu do 3 godine, ne dovodi do deponovanja lantanuma u jetri i oštećenja jetre [41].

Kalcimimetici

Kalcimimetici (*Cinacalcet-Sensipar*®) jesu nova grupa lekova u lečenju SHPT bolesnika koji se leče hemodijalizom. Oni se vezuju za receptore osetljive za kalcijum, koji se nalaze na ćelijama paratiroidnih žlezda i regulišu sekreciju iPTH. Aktivacija ovih receptora ima za posledicu smanjenu sekreciju PTH [13,38]. *Cinacalcet* takođe smanjuje koncentraciju fosfata, kalcijuma, kao i proizvod solubiliteta. Upotreba *Cinacalceta* može biti praćena hipokalcemijom [$\text{Ca}^{2+} < 1,88 \text{ mmol/l}$ (< 7,5 mg/dl)], čija incidencija iznosi 5–8% [13]. Doza *Cinacalceta* se titrira na svake dve nedelje, od 30 mg/dan do maksimalne doze od 180 mg/dan. *Cinacalcet* znatno doprinosi boljoj kontroli SHPT, u odnosu na konvencionalnu terapiju [38,42,43]. Terapija SHPT sa *cinacalcetom* (tip II kalcimimetik) i redukovanom dozom sterola vitamina D sprečava razvoj hiperkalcemije i hiperfosfatemije i bolje održava ciljne vrednosti PTH [43,44].

Lečenje sekundarnog hiperparatiroidizma *Cinacalcetom* smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta

i mortaliteta kod bolesnika koji se leče hemodijalizom [45–48].

Lečenje SHPT treba da omogući postizanje željenih ciljanih vrednosti parametara metabolizma kalcijuma i fosfata [iPTH 150–300 pg/ml (16,5–33,0 mg/dl), koncentracija kalcijuma u serumu- Ca^{2+} 2,10–2,37 mmol/l (8,4–9,5 mg/dl), koncentracija fosfata u serumu- PO_4^{3-} 1,13–1,78 mmol/l (3,5–5,5 mg/dl), proizvod solubiliteta- $\text{CaxPO}_4 < 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ (< 55 mg^2/dl^2)] [38]. Monitoring kalcijuma-fosfata treba sprovoditi jednom mesečno, a PTH jednom u tri meseca [39].

Vezivači fosfata koji ne sadrže kalcijum, novi metaboliti vitamina D i kalcimimetici sprečavaju razvoj i kontrolišu progresiju SHPT [49–51].

Paratiroidektomija je indikovana kod bolesnika kod kojih je koncentracija iPTH veća od 800 pg/ml, kod kojih se primenom odgovarajućih lekova ne mogu ostvariti ciljne vrednosti parametara metabolizma kalcijuma i fosfata [39].

Hemodijaliza

Klirens fosfata u toku dijalize zavisi od modaliteta dijalize, kao i od vrste dijalizatora [13,21]. Konvencionalnom hemodijalizom (3 x nedeljno po 4h) odstrani se približno 900 mg fosfata po tretmanu – 900 mg/tretman. Konvencionalna, intermitentna hemodijafiltracija bolje odstranjuje fosfat (1030–1700 mg fosfata/tretman) od intermitentne hemodijalize [13,21].

Povećana učestalost dijalize i povećano ukupno vreme trajanja dijalize u toku nedelje znatno doprinosi boljem odstranjivanju fosfata iz organizma [13,21].

Pojačana hemodijalizna terapija (noćna hemodijaliza ili svakodnevna dijaliza) obezbeđuju dobru kontrolu koncentracije fosfata u serumu. Svakodnevna hemodijaliza (6 x nedeljno po 3h) indikovana je kod bolesnika sa koncentracijom fosfata u serumu pre dijalize $\geq 2,30 \text{ mmol/l}$ ($\geq 7 \text{ mg/dl}$) i znatno doprinosi boljoj kontroli fosfata u serumu. Dobra kontrola koncentracije fosfata u serumu označava koncentraciju fosfata 1,30–1,50 mmol/l (4–4,5 mg/dl) [21].

Zaključak

Kod svakog novog bolesnika koji započinje lečenje hemodijalizom neophodno je proceniti prisustvo vaskularnih kalcifikacija radi izdvajanja bolesnika kod kojih postoji rizik za progresiju kalcifikacija koronarnih arterija i pravovremene primene vezivača fosfata koji ne sadrže kalcijum.

Literatura

1. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(7):1606–15.
2. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):S868.
3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63(85):105–10.
4. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):77–80.
5. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiological perspective. *Kidney Int* 2006;70(1):26–33.
6. Balović G, Petrović D. Sekundarni hiperparatiroidizam: faktor rizika za razvoj uremijske kardiomiopatije kod bolesnika na hemodijalizi. *Medicus* 2005;6(2):82–5.

7. Petrović D, Radovanović M, Nikolić A, Poskurica M, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatiroidizam: faktor rizika za razvoj perikardnog izliva kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Čas* 2006;40(1-2):30-4.
8. Petrović D, Stojimirović B. Prevalencija faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. U: Radenković S, ur. *Kardionefrologija* 3. Niš: GIP PUNTA; 2007. str. 35-43.
9. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C-reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srca u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. *Med Pregl* 2007;60(Suppl 2):160-4.
10. Massy ZA, Kasiske BL. Prevention of cardiovascular complications in chronic renal disease. In: Loscalzo J, London GM, editors. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. New York: Oxford University Press; 2000. p. 463-81.
11. Dikow R, Adamczak M, Henriquez DE, Ritz E. Strategies to decrease cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002;61(Suppl 80):5-10.
12. Nolan CR. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11 Suppl 2): 120-7.
13. Coladonato JA. Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11 Suppl 2):107-14.
14. Cannata-Andia JB, Carrera F. The pathophysiology of secondary hyperparathyroidism and the consequences of uncontrolled mineral metabolism in chronic kidney disease: the role of CO-SMOS. *Nephrol Dial Transplant* 2008;1(Suppl 1):i2-i6.
15. Cunningham J, Floege J, London G, Rodriguez M, Shannah CM. Clinical outcomes in secondary hyperparathyroidism and the potential role of calcimimetics. *Nephrol Dial Transplant* 2008;1(Suppl 1):i29-i35.
16. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology* 2007;12(5):500-9.
17. Derici U, Nahast ME. Vascular calcifications in uremia: old concepts and new insights. *Semin Dial* 2006;19(1):60-8.
18. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116(1):85-97.
19. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60(2):472-9.
20. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(2):213-6.
21. Achinger SG, Ayus JC. Left ventricular hypertrophy: is hyperphosphatemia among dialysis patients a risk factor? *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12 Suppl 3):255-61.
22. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):508-14.
23. Goodman WG. The Consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004;17(3):209-16.
24. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(5): 1079-84.
25. Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003;16(2):140-7.
26. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245-52.
27. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68(4):1815-24.
28. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(4):778-83.
29. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Hemodynamic overload in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 1999; 12(2):77-83.
30. Rigatto C, Parfrey PS. Uraemic cardiomyopathy: an overload cardiomyopathy. *J Clin Basic Cardiol* 2001;4(2):93-5.
31. Rufino M, Garcia S, Jimenez A, Alvarez A, Miquel R, Delgado P, et al. Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: analysis of optimum values for its prevention. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 85):115-8.
32. Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor: how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 11):16-9.
33. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk factors for aortic valve calcification in patients on regular hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009;32(3):173-9.
34. Ventura JE, Tavella N, Romero C, Petraglia A, Baez A, Munoz L. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(10):1795-801.
35. Parfrey PS, Collingwood P, Foley RN, Bahrle A. Left ventricular disorders detected by M-mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(7):1328-31.
36. Ehrlich JE, Rumberger JA. Detection and clinical management of cardiovascular calcification in ESRD: a review. *Dial Transplant* 2004;33(6):306-15.
37. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(5): 438-41.
38. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):23-8.
39. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):1-201.
40. Finn WF. Phosphorus management in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2005;18(1):8-12.
41. Cozzolino M, Brancaccio D. Lanthanum carbonate-new data on parathyroid hormone control without liver damage. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):316-8.
42. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, Roppolo M, Stern L, Chi EM, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):305-12.
43. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):898-905.
44. Messa P, Macario F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):36-45.

45. de Francisco ALM, Pinera C, Palomar R, Arias M. Impact of treatment with calcimimetics on hyperparathyroidism and vascular mineralization. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12 Suppl 3):281-5.

46. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Cherow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68(4):1793-800.

47. Bushinsky DA, Messa P. Efficacy of early treatment with calcimimetics in combination with reduced doses of Vitamin D Sterols in Dialysis Patients. *NDT Plus* 2008;1(Suppl 1):18-23.

48. Cunningham J, Floege J, London G, Rodriguez M, Shannah CM. Clinical outcomes in secondary hyperparathyroidism and the potential role of calcimimetics. *NDT Plus* 2008; 1(Suppl 1):29-35.

49. Steedon SJ, Fan SLS, Cunningham J. New prospects for the management of renal bone disease. *Nephron Clin Pract* 2005;99(1): 1-7.

50. Goodman WG. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 3):2-8.

51. Bhan I, Thadhani R. Vascular calcification and ESRD: a hard target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl 1):102-5.

Summary

Introduction

Cardiovascular disease is a leading cause of death among hemodialysis patients.

Secondary hyperparathyroidism

Secondary hyperparathyroidism is one of the main factors for the development of cardiovascular complications among these patients. A high concentration of parathormone, hypercalcemia, hyperphosphatemia and high calcium x phosphate product among dialysis patients play a crucial role in the development of vascular (calcification of coronary artery) and valvular calcifications.

Key words: *Hyperparathyroidism, Secondary; Risk Factors; Cardiovascular Diseases + complications; Calcinosi; Renal Dialysis; Calcium-Binding Protein, Vitamin D-Dependent; Vitamin D*

Discussion and conclusion

With every new patient on hemodialysis it is necessary to see if there is a vascular/valvular calcification in order to single out the patients at risk of progression of coronary artery calcification and to use non-calcium containing binder phosphate in due time. Non-calcium containing binder phosphate, new active vitamin D agents and calcimimetics prevent the development of secondary hyperparathyroidism as well as cardiovascular complications and decrease the rate of cardiovascular morbidity and mortality of these patients.

Rad je primljen 12. VI 2008.

Prihvaćen za štampu 16. X 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:674-680.