LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

Tomislav Dasović (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb) – Živojin Žagar (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektorica za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Korektorica / Proof Reader
DANKA STARČEVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2016.

Naklada 8.200 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus i EMBASE/Excerpta Medica.

UPUTA AUTORIMA

Liječnički vjesnik, glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora, objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga, referate iz literature i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. LV obavještava o djelatnostima HLZ i stručnih društava te o društvenim teškoćama zdravstvenih djelatnika. Svi radovi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. Radno vrijeme uredništva za stranke je utorkom i četvrtkom od 17 do 19 sati, telefon (01) 46-93-300.

Uputa autorima u skladu je s tekstom – *International Committee of Medical Journal Editors.* Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997;336:309–15.

1. TEKST ČLANKA

Čitav rad, uključujući sve priloge, treba poslati u triplikatu (uz original, drugi primjerci slika i tablica mogu biti fotokopije). Rad mora biti tipkan dvostrukim proredom, na jednoj strani lista, tako da na jednoj stranici bude najviše 30 redaka, pri računalnom ispisu veličinom slova 11 točaka ili s razmjerno manjim brojem redaka po stranici, ako su veća slova; s obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širok najmanje 2,5 cm. Pregledi, stručni i znanstveni radovi smiju imati do 15 stranica teksta, a prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna priopćenja te osvrti do 8 stranica. Svaki dio članka treba započeti na novoj stranici. Sve stranice trebaju biti numerirane, počevši s naslovnom. Broj stranice treba otipkati u donjem desnom kutu. Sve osobe navedene kao autori rada moraju ispunjavati sljedeće uvjete: a) da su značajno pridonijele planiranju i izradi rada ili analizi i interpretaciji rezultata, i b) da su sudjelovale u pisanju i ispravljanju rada te da se slažu s krajnjom inačicom teksta. Osobe koje su samo sudjelovale u prikupljanju podataka ili su nadređene istraživačima, ali nisu aktivno sudjelovale u izradi rada ne mogu biti autori. Urednik ima pravo tražiti od autora da objasne doprinos svakog od njih. Redoslijed autora određuju dogovorno autori. Radovi moraju imati ovaj sadržaj:

1.1. Naslovnu stranicu s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima, prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i naziv ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi (kao što je objavljeno u LV). Zatim slijedi adresa autora kojem se Uredнički odbor može obraćati i adresa autora od kojeg će se moći tražiti separati, a koja se kasnije objavljuje u članku. Potom treba navesti poduzeća, organizacije i ustanove koji su na bilo koji način pomogli (novčano, lijekovima, kemikalijama ili opremom) izradu rada. Na dnu stranice trebaju autori predložiti skraćeni naslov članka do 40 slova koji će se kao tekući naslov tiskati na stranicama na kojima će rad biti objavljen.

1.2. Sažetak se prilaže na posebnom papiru, a ne smije biti duži od 150 riječi. Mora sadržavati sve bitne činjenice iznesene u radu: svrhu rada, metodu, bitne rezultate s brojčanim podacima, osnovne zaključke.

1.3. Sažetak na engleskom jeziku piše se također na posebnom papiru. On sadrži i naslov članka na engleskom jeziku. Neprevedene ili loše prevedene sažetke uredništvo će dati na popravak ili prijevod lektoru engleskog jezika na autorov trošak. Mogu se, dakle, slati i neprevedeni sažeci.

1.4. Ključne riječi. Na listu papira koji sadrži hrvatski odnosno engleski sažetak ispod teksta valja napisati 3–10 ključnih riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju rada. U pravilu treba kao ključne riječi rabiti glavne natuknice (MeSH) iz Index Medicusa.

1.5. Uvod je kratak i jasan prikaz biti problema i svrhe istraživanja. Kratko se spominju radovi koji su u izravnoj vezi s problemom što ga prikazuje članak.

1.6. Metode primijenjene u radu prikazuju se kratko, ali dovoljno da se čitatelju omogući ponavljanje opisanog istraživanja. Metode poznate iz literature opisuju se okvirno, a navodi se izvorni literaturni podatak. Lijekovi se navode generičkim imenom. Uređaje kojima se radilo treba navesti, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Korištene statističke metode treba objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj mogao iz originalnih rezultata izračunati navedene vjerojatnosti.

Za pokuse na ljudima treba navesti jesu li provedeni u skladu s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 1975. godine i njezinim izmjenama iz 1983. godine. Također treba navesti je li i koji etički odbor dao pristanak za provođenje pokusa. U radu se ne smiju navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika. Potrebno je navesti kriterije izbora odnosno isključivanja bolesnika iz pokusne skupine, kao i detalje randomizacije. Treba navesti kako je postignuta jednostruka odnosno dvostruka sljepoća pokusa, komplikacije liječenja i broj bolesnika izgubljenih iz praćenja.

U preglednim člancima treba objasniti kako su podaci pronalaženi, birani i sintetizirani. To treba ukratko navesti i u sažetku.

1.7. Rezultate treba jasno i precizno prikazati. Značajnost rezultata potrebno je statistički obraditi. Treba se služiti SI jedinicama.

1.8. Rasprava i zaključci. Svrha rasprave jest tumačenje rezultata i njihova usporedba s postojećim značajnijim spoznajama na tom području iz čega mogu proizaći jasni zaključci.

2. TABLICE I SLIKE

Rad treba popratiti razumnim brojem slika i tablica; treba priložiti samo reprezentativne ilustracije koje dokumentiraju rad.

Naslovi tablica, opisi slika te tekstualni dio tablica i slika moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

2.1. Tablice. Svaka se tablica piše na posebnom listu papira, mora imati svoj redni broj koji je povezuje s tekstom, i naslov. U tablicama valja izbjegavati okomite naslove stupaca. Umjesto njih mogu se upotrijebiti rimske brojke ili velika slova kojima se označava svaki pojedini stupac, a objašnjavaju se legendama na dnu tablice. U tablicama se ne smiju upotrebljavati kratice osim uobičajenih mjernih jedinica. Unutar tablica ne treba rabiti okomite i vodoravne crte.

2.2. Slike. Svaka slika također ima svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu. Opisi slika – legende – tipkaju se na posebnom listu papira, također prema svom rednom broju.

Prilažu se crno-bijele slike na sjajnom papiru. Na poleđini slike treba nalijepiti naljepnicu s brojem slike, imenom prvog autora i oznakom vrha slike. Preporučuje se bitna mjesta na slikama označiti strelicama. Na mikroskopskim fotografijama mora postojati mjerilo. Bolesnici sa slika ne smiju biti prepoznatljivi ili je uz slike potrebno dostaviti pismeni pristanak bolesnika, odnosno roditelja ili skrbnika za malodobnike, za njihovo objavljivanje. Nije dovoljno prekriti oči bolesnika crnom trakom.
Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom ili paus papiru ili otisnuti na računalnom štampaču. U prvom slučaju treba priložiti originale. Ako se crteži izrađuju na računalu, moraju biti otisnuti na laserskom ili tintanom pisaču (Ink-Jet) grafičkim tehnikama visoke rezolucije. Slova i znakovi moraju biti jasni, jednake jačine, proporcija koje će smanjivanjem u tisku dopuštati da svaki podatak ostane dovoljno jasan.
Reprodukcije slika i tablica iz drugih izvora potrebno je popratiti pismenom dozvolom njihova izdavača i autora.

3. POPIS LITERATURE

Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu. (Prva referenca nosi broj 1.) Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur.

Literatura se citira ovako:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11–4.

Zajednički autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977;2:242–4.

Bez autora

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). Br Med J 1981;283:628.

Suplement časopisa

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85Suppl 2:53–60.

Časopis označen brojem

Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Hosp Pract 1981 Sep;16:24–5.

Knjige i monografije
Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.

Zbornik radova

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. U: White HJ, Smith R, ur. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology; 1974, str. 44–6.

Monografija u seriji

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, i sur. The human alveolar macrophage. U: Harris CC ur. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press; 1980, str. 54–6. (Stoner GD, ur. Methods and respectives in cell biology; vol 1).

Publikacije agencija, društava, itd.

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States – 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics; 1978. DHEW publication no. (PHS) 78–1785. (Vital and health statistics; series 13; no 34).

Disertacija ili magisterij

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen (disertacija). Berkeley, California: University of California; 1965, str. 156.

Drugi članci
Novinski članak

Martinović S. Dnevno boluje sto tisuća zaposlenih. Vjesnik 1985 Feb 19; 5 (col. 1).

Članci iz magazina (periodičnih časopisa)

Wallis C. Chlamydia: the silent epidemic. Time 1985 Feb 4; 33.

Časopise treba prikazivati kraticom koju upotrebljava Index Medicus.

4. POPRATNO PISMO

Popratno pismo trebaju potpisati svi autori. U njemu treba navesti (a) je li, gdje i koji dio članka već objavljen ili javno prikazan; (b) financijske i druge interese autora koji bi mogli dovesti do sukoba interesa; (c) izjavu da su svi autori članak pročitali i s njim se složili, da svi ispunjavaju uvjete da budu autori i da svaki od njih vjeruje da je članak rezultat poštenog rada; te (d) navesti ime, adresu i telefonski broj autora koji će preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene i ispravi probne otiske. U pismu treba navesti i mišljenje autora o kojoj se vrsti članka radi.
Prispjele radove Uredнички odbor šalje dvojici recenzenata anonimno. Ako recenzent predlaže izmjene ili dopune, kopija recenzije, bez imena recenzenta, dostavlja se autoru radi njegove konačne odluke i ispravka teksta.
Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora.
Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod »preuzeto iz Liječničkog vjesnika«.

Smjernice
Guidelines

SMJERNICE ZA PREVENCIJU, PRAĆENJE I LIJEČENJE POREMEĆAJA KOŠTANO-MINERALNOG METABOLIZMA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

GUIDELINES FOR THE PREVENTION, MONITORING AND THERAPY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE-METABOLIC BONE DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, DRAŠKO PAVLOVIĆ, RUŽICA ŠMALCELJ, HRVOJKA TOMIĆ-BRZAC, LIDIJA ORLIĆ, JOSIPA RADIĆ, BOŽIDAR VUJIČIĆ, VESNA LOVČIĆ, EVA PAVIĆ, DRAGAN KLARIĆ, MARIJANA GULIN, GOCE SPASOVSKI, DRAGAN LJUTIĆ, DAVORIN ĐANIĆ, DRAGO PRGOMET, HALIMA RESIĆ, MARINA RATKOVIĆ, PETAR KES, SANJIN RAČKI*

Deskriptori: Kronična bubrežna bolest – komplikacije, metabolizam, liječenje; Metaboličke koštane bolesti – etiologija, dijagnoza, komplikacije, liječenje, prevencija; Kosti – metabolizam, patologija; Sekundarni hiperparatireoidizam – etiologija, dijagnoza, liječenje, prevencija; Paratireoidektomija – metode; Hiperfosfatemija – komplikacije, liječenje; Bubrežna osteodistrofija – etiologija; Vaskularna kalcifikacija – etiologija; Dijaliza; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Kronična bubrežna bolest (KBB) sistemska je bolest povezana s nizom komplikacija koje naposljetku dovode do povećanog pobolijevanja i smrtnosti bolesnika. Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma (CKD-MBD) počinje u ranim stadijima KBB-a nakupljanjem fosfora u organizmu s posljedičnim pokretanjem niza zbivanja koja rezultiraju razvojem sekundarnog hiperparatiroidizma s promjenama na kostima i izvankoštanim tkivima. Najvažnija i klinički najbitnija posljedica CKD-MBD-a jesu vaskularne kalcifikacije koje pridonose povećanju smrtnosti od srčano-krvožilnih bolesti. Potrebno je prepoznati bolesnike s povećanim rizikom od razvoja CKD-MBD-a i terapijski intervenirati. Prevencija je najbolji pristup zbrinjavanju bolesnika. Prvi korak u liječenju jest nutritivno savjetovanje uz nadoknadu vitamina i ispravljanje poremećaja minerala. Napredovanjem KBB-a prema završnom stadiju povećava se potreba za medikamentnom terapijom. Istodobno treba liječiti i ostale probleme poput anemije i acidoze. Potrebno je pravodobno započeti s nadomještanjem bubrežne funkcije uz osiguranje odgovarajuće doze dijalize. Idealno je omogućiti preemptivnu transplantaciju u bolesnika koji nemaju kontraindikacija za primjenu imunosupresijske terapije.

Descriptors: Renal insufficiency, chronic – complications, metabolism, therapy; Bone diseases, metabolic – etiology, diagnosis, complications, therapy, prevention and control; Bone and bones – metabolism, pathology; Hyperparathyroidism, secondary – etiology, diagnosis, therapy, prevention and control; Parathyroidectomy – methods; Hyperphosphatemia – complications, therapy; Renal osteodystrophy – etiology; Vascular calcification – etiology; Renal dialysis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Chronic kidney disease (CKD) is a systemic disease with numerous complications associated with increased morbidity and mortality. Chronic kidney disease-metabolic bone disease (CKD-MBD) starts at early stages of CKD with phosphorus accumulation and consequent initiation of numerous events that result with the development of secondary hyperparathyroidism with changes on bones and extraskeletal tissues. The most important and clinically most relevant consequences of CKD-MBD are vascular calcifications which contribute to cardiovascular mortality. Patients with the increased risk for the development of CKD-MBD should be recognized and treated. Prevention is the most important therapeutic option. The first step should be nutritional counseling with vitamin supplementation if necessary and correction of mineral status. Progression of CKD requires more intensive medicamentous treatment with the additional correction of

* U ime Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Medicinski fakulteti Sveučilišta u Zagrebu, Rijeci, Splitu, Osijeku, Skopju, Podgorici i Sarajevu: **Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (izv. prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.; prim. dr. sc. Ružica Šmalcelj, dr. med.; prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, KBC „Sestre milosrdnice", Zagreb** (doc. dr. sc. Draško Pavlović, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Hrvojka Tomić-Brzac, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Lidija Orlić, dr. med.; Božidar Vujičić, dr. med.; prof. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.), **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (doc. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.; prof. dr. sc. Dragan Ljutić, dr. med.), **Odjel za nefrologiju, Opća bolnica Bjelovar** (doc. dr. sc. Vesna Lovčić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Eva Pavić, dipl. ing. prehr. tehn., mag. spec.), **Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Zadar** (prim. Dragan Klarić, dr. med.), **Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Šibenik** (mr. sc. Marijana Gulin, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, Klinički bolnički centar Skopje** (prof. dr. sc. Goce Spasovski, dr. med.), **Odjel za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod** (prof. dr. sc. Davorin Đanić, dr. med.), **Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med.), **Odjel za hemodijalizu, Zavod za nefrologiju, Klinički bolnički centar Sarajevo, Bosna i Hercegovina** (prof. dr. sc. Halima Resić, dr. med.), **Odjel za nefrologiju, Klinika za urologiju, Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora** (prof. dr. sc. Marina Ratković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Bašić-Jukić, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: nina_basic@net.hr

Primljeno 18. siječnja 2016., prihvaćeno 25. travnja 2016.

metabolic acidosis and anemia. Renal replacement therapy should be timely initiated, with the adequate dose of dialysis. Ideally, preemptive renal transplantation should be offered in individuals without contraindications for immunosuppressive therapy.

Liječ Vjesn 2016;138:107–120

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema koji zahvaća oko 10% svjetske populacije, a povezuje se s povećanom učestalosti srčano-krvožilnih bolesti i preuranjenom smrti. Definirana je poremećajem bubrežne strukture ili funkcije koji traje barem 3 mjeseca i ima posljedice za zdravlje. Klasificirana je prema uzroku, glomerularnoj filtraciji i albuminuriji.[1] Već u ranim stadijima KBB-a dolazi do poremećaja u homeostazi minerala s teškim posljedicama za čitav organizam. U stadiju 3 KBB-a bubrezi gube sposobnost odstranjivanja suvišnog fosfora koji se gomila u organizmu dovodeći do hiperfosfatemije, što potiče porast parathormona (PTH), sniženje koncentracije vitamina D i porast FGF23 (engl. *fibroblast-growth factor 23*). Tu do izražaja dolazi ključna uloga koju bubreg ima u homeostazi hormona. Opadanjem njegove funkcije smanjena je pretvorba vitamina D u njegov aktivni oblik, što smanjuje apsorpciju kalcija u crijevu. Dodatan problem stvara i rezistencija na vitamin D zbog smanjene izraženosti receptora na ciljnim stanicama. Porastom FGF23 organizam pokušava održati homeostazu fosfora povećavajući njegovo izlučivanje. Povišenjem koncentracije PTH organizam pokušava potaknuti fosfaturiju i poboljšati apsorpciju kalcija, ali opet uz problem učinkovitosti zbog rezistencije stanica na djelovanje PTH. Stvara se začarani krug koji naposljetku dovodi do razvoja sekundarnog hiperparatiroidizma (SHPT) s izrazito visokim PTH, hiperfosfatemijom i hipokalcemijom koji su glavne značajke uznapredovalog stadija KBB-a.

Kost je najveći puferski sustav tijela zbog čega svaka promjena sastava i metabolizma kostiju ima posljedice za homeostazu mineralnog metabolizma. Ako se kalcij i fosfor ne mogu odlagati u kost, bit će odloženi u druga tkiva, što dovodi do razvoja izvankoštanih kalcifikacija, ponajprije u sloju medije krvnih žila, ali i u drugim dijelovima tijela. Godinama se za poremećaj koštanog metabolizma u sklopu kronične bubrežne bolesti rabio naziv bubrežna osteodistrofija, da bi ga posljednjih godina zamijenio novi naziv koji naglašava složenost poremećaja koji nije ograničen samo na kost. Pojmom poremećaja koštanog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, CKD-MBD-om (engl. *chronic kidney disease – metabolic bone disease*) obuhvaćeni su poremećaji kalcija, fosfora, paratiroidnog hormona i/ili vitamina D uz poremećaje metabolizma i pregradnje kosti s promjenama mineralizacije, linearnog rasta, čvrstoće i volumena koštanog tkiva, kao i izvankoštane kalcifikacije (kalcifikacije krvnih žila i mekih tkiva).[2–4] Danas se pojmom renalna osteodistrofija opisuju koštane promjene u uznapredovalim stadijima CKD-MBD-a koje uključuju fibrozni cistični osteitis, adinamičnu bolest kosti, osteomalaciju i miješanu uremijsku osteodistrofiju.

Ljudsko tijelo sadržava oko 700 g fosfora, od čega oko 85% u obliku hidroksiapatita, 14% fosfora je u stanicama mekih tkiva, a samo 1% u izvanstaničnom prostoru. 70% izvanstaničnog fosfora u obliku je fosfolipida (organski fosfor), a 30% je neorganski fosfor. Oko 15% neorganskog fosfora vezano je za bjelančevine, a ostalih 85% za katione (kalcij, magnezij, natrij) ili je u obliku monohidrogen ili dihidrogen fosfata. Od ukupne količine fosfora u ljudskom organizmu samo 0,15%, tj. 15% od izvanstaničnog fosfora (monohidrogen i dihidrogen fosfat) određuje se kao koncentracija fosfora u plazmi. Normalni raspon koncentracije fosfora je 0,81 do 1,45 mmol/L.

Preporučena količina fosfora u svakodnevnoj je prehrani 800 mg na dan, a u stvarnosti prosječni unos fosfora hranom u razvijenom dijelu svijeta iznosi 1 do 1,4 g na dan. U crijevu se primarno pasivnim (ovisi o koncentraciji fosfora u crijevnom lumenu) te aktivnim transportom apsorbira oko 70% fosfora iz hrane. Natrij-fosfor kotransporter (NPT2b) važan je za apsorpciju fosfora u crijevima. Oko 2/3 fosfora izlučuje se mokraćom, a ostala količina stolicom. U bubregu se najveći dio neorganskog fosfora filtrira te se nakon toga reapsorbira – 70 do 80% u proksimalnim bubrežnim kanalićima te 20 – 30% u distalnim kanalićima. U bubregu je za reapsorpciju fosfora važan drugi natrij-fosfor kotransporter, NPT2a.[5]

Za promet fosfata najvažnija su tri organa: crijevo, bubreg i kost te tri hormona: PTH, kalcitriol i fosfatonin, FGF23. PTH i FGF23 smanjuju reapsorpciju fosfora u bubregu, a kalcitriol povećava apsorpciju u crijevu. Izlučivanje fosfora bubregom povećano je i u stanjima povišene koncentracije fosfora u serumu, u metaboličkoj acidozi, nekim tubularnim poremećajima te povećanoj hidraciji organizma, dok hipofosfatemija bilo kojeg uzroka povećava reapsorpciju fosfora u bubrežnim kanalićima, tj. smanjuje izlučivanje fosfora bubregom. Najvažniji uzrok smanjena izlučivanja fosfora bubregom jest KBB, odnosno smanjenje glomerularne filtracije.[5] Početno smanjenje bubrežne ekskrecije fosfora kompenzira se povećanim lučenjem PTH i FGF23 (smanjuju tubularnu reapsorpciju fosfora). Kada je glomerularna filtracija < 30 ml/min, kompenzatorni mehanizmi više nemaju učinka te se u većine bolesnika povisuje koncentracija fosfora u serumu. Hiperfosfatemija je prema dosadašnjim spoznajama najvažniji uzrok sekundarnog hiperparatiroidizma u bolesnika s KBB-om. Brojne opservacijske studije dokazale su povezanost hiperfosfatemije, pa i koncentracije fosfora pri gornjoj granici referentnog raspona te povećanog pobolijevanja i smrtnosti od srčano-krvožilnih bolesti u bolesnika s KBB-om.[6–9]

Cilj liječenja SHPT-a jest održavanje vrijednosti serumskog kalcija i fosfora u referentnim vrijednostima te PTH u preporučenom rasponu koji je prema vrijedećim smjernicama KDIGO 2 – 9 puta iznad normalnih vrijednosti za opću populaciju.[2] Trenutačni pristup liječenju SHPT-a uključuje tri osnovne mjere: potiskivanje proizvodnje PTH uporabom kalcitriola ili njegovih analoga, smanjenje unosa fosfora uz uporabu vezača fosfora te uporabu kalcimimetika koji alosteričkom modifikacijom receptora što osjećaju kalcij smanjuju sintezu i sekreciju PTH. Kao posljednja linija liječenja ostaje paratiroidektomija.

Budući da je SHPT neriješen medicinski problem u suvremenoj kliničkoj praksi, koji povećava pobolijevanje i smrtnost,[7] Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju pokrenulo je inicijativu za izradu praktičnih preporuka koje trebaju olakšati prevenciju i liječenje ovoga složenog poremećaja u populaciji bolesnika s KBB-om. Smjernice su namijenjene svim liječnicima koji sudjeluju u liječenju bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti radi unaprjeđenja zbrinjavanja bolesnika, prevencije komplikacija i liječenja posljedica sekundarnog hiperparatiroidizma. Rezultat su rada članova Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, a razvijene su u suradnji s nefrolo-

Tablica 1. a i b. *Snaga preporuke i stupanj dokaza*
Tables 1a and b. *Strength of the recommendations and level of evidence.*

SNAGA PREPORUKE / STRENGTH OF THE RECOMMENDATIONS

Razredi preporuka / Recommendation classes	Definicija / Definition
Razred I / Class I	Dokaz i/ili opća suglasnost da su određeno liječenje ili postupak korisni i djelotvorni / Evidence and/or general agreement that the specific treatment or procedure is useful and effective
Razred II / Class II	Proturječni dokazi i/ili različita mišljenja o korisnosti/djelotvornosti određenog liječenja ili postupka / Contradictory evidence and/or opposing opinions on the usefulness/efficacy of the treatment or procedure
Razred IIa / Class IIa	*Težina dokaza/mišljenja ide u prilog korisnosti/ djelotvornosti / Weight of evidence/opinion leaning towards usefulness/efficacy*
Razred IIb / Class IIb	*Korisnost/djelotvornost je slabije utvrđena dokazima/mišljenjima / Usefulness/efficacy is poorly established by the evidence/opinions*
Razred III / Class III	Dokazi ili opća suglasnost da su određeno liječenje ili postupak nekorisni i nedjelotvorni, a u nekim slučajevima mogu biti štetni. / Evidence or general agreement that a specific treatment or procedure is not useful or effective, and in some cases may be harmful.

STUPANJ DOKAZA / DEGREE OF EVIDENCE

Stupanj dokaza A / Degree of evidence A	Podaci potječu iz mnogostrukih randomiziranih kliničkih ispitivanja ili metaanaliza / Data originate from multiple randomised clinical trials or meta-analyses
Stupanj dokaza B / Degree of evidence B	Podaci potječu iz jednoga randomiziranog kliničkog ispitivanja i velikih nerandomiziranih studija / Data originate from one randomised clinical trial and many non-randomised studies
Stupanj dokaza C / Degree of evidence C	Usuglašeno mišljenje stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivnih studija i registara / Aligned opinion or experts and/or small studies, retrospective studies and registers

zima klinika Medicinskih fakulteta Sveučilišta u Sarajevu, Skopju i Podgorici koji su sudjelovali u svim stadijima izrade smjernica. Smjernice su pisane bez financijske potpore.

Metode rada

Inicijalni sastanak radne skupine za izradu preporuka, praćenje, prevenciju i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti održan je 22. veljače 2015. godine u organizaciji Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskoga liječničkog zbora. Na temelju relevantne medicinske literature, smjernica europskih i svjetskih društava te vlastitog iskustva sudionika pristupilo se izradi hrvatskih preporuka za zbrinjavanje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti uz uzimanje u obzir razina dokaza prema tablici 1. Razina dokaza navedena je u zagradi iza pojedine preporuke.

Sudionicima radne skupine podijeljene su pojedine teme koje su potanko obrađene i uobličene u radni tekst. Nakon ujedinjavanja svih materijala radni je tekst proslijeđen svim članovima radne grupe koji su u više navrata obavili ispravke te formirali završnu verziju preporuka.

Definicije

Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma u kroničnoj bubrežnoj bolesti (CKD-MBD) sistemski je poremećaj metabolizma kosti i minerala koji se razvija u sklopu kronične bubrežne bolesti i očituje se poremećajima metabolizma kalcija, fosfora, PTH i vitamina D, poremećajima pregradnje, mineralizacije, volumena, linearnog rasta ili čvrstoće kostiju te kalcifikacijama krvnih žila ili mekih tkiva. *Bubrežna osteodistrofija* jest poremećaj morfologije kosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.

Dijagnostičke metode

U dijagnostici CKD-MBD-a rabe se laboratorijske i radiološke metode.

Laboratorijski parametri

Osnovni laboratorijski parametri u procjeni koštanog statusa bolesnika s KBB-om uključuju serumski kalcij, anorganski fosfat, intaktni PTH (iPTH) i alkalnu fosfatazu. Osim osnovnih parametara savjetuje se povremeno odrediti i bikarbonat, a u bolesnika koji uzimaju vezače fosfata što sadržavaju magnezij valja izmjeriti i Mg u krvi. Sve se češće spominje određivanje 25-OH D u krvi, a pokazatelj razgradnje kosti čija eliminacija nije ovisna o bubregu jest kisela fosfataza 5b rezistentna na tartarat.

Za interpretaciju vrijednosti pojedinih laboratorijskih parametara važno je poznavati metodu kojom se pojedini parametar određuje, mogućnosti tehničke pogreške (posebno valja misliti na preanalitičke pogreške, primjerice pri vađenju krvi i pohrani uzorka), preciznost metode te je važno poznavati postprandijalne, dnevne, odnosno sezonske varijacije parametra, kao i put eliminacije pojedinog supstrata, odnosno njegova metabolita. *Serumski kalcij.* U načelu se mjeri ukupni kalcij, ali barem povremeno (npr. dvaput na godinu) ili pri postojanju indikacije (npr. hipoalbuminemija) treba izmjeriti ionski kalcij ili izračunati ukupni korigirani kalcij (u odnosu prema albuminu). Preporučuje se mjeriti uvijek u isto vrijeme (npr. prije dijalize, odnosno u bolesnika koji nisu na hemodijalizi ujutro, natašte). *Anorganski fosfat.* Valja ga mjeriti uvijek u isto vrijeme (npr. prije dijalize, odnosno u bolesnika koji nisu na hemodijalizi ujutro, natašte). *Paratiroidni hormon.* Intaktna molekula sadržava 84 aminokiseline. Nestabilna je i brzo dolazi do njezina cijepanja uz nastajanje fragmenata.

Danas se vrijednost PTH najčešće određuje testovima druge generacije. Oni mjere nakupljene inaktivne forme, kao i oblike koji nemaju klasičnu aktivnost, npr. fragment PTH 7 – 84. Križna reaktivnost intaktne molekule PTH u testovima druge generacije s navedenim metabolitima u bolesnika na dijalizi doseže do 50%.[10,11] Nadalje, oksidirani, neaktivni oblici imunološki su reaktivni, a u bolesnika s KBB-om njihova je razina povišena.[12,13] Stupanj oksidacije varira između pojedinaca tako da u pojedinog bolesnika većina izmjerenog PTH može biti inaktivna. Budući da je molekula PTH nestabilna, velike su i varijacije između raznih reagensa.[14,15] Treba znati da u bolesnika na hemodijalizi vrijednosti vađene iz uzorka krvi uzetog putem centralne vene mogu biti do 30% više nego vrijednosti vađene iz periferne vene. Na odnos PTH i koštanih promjena utječu rasa, indeks tjelesne mase, stanje uhranjenosti, upala te skeletna rezistencija na djelovanje PTH. Primjerice, u bolesnika s presađenim bubregom uz povišene vrijednosti PTH i hiperkalcemiju nije rijetkost da se u bioptičkom uzorku kosti nađe slika usporene koštane pregradnje.[16] Treća generacija testova za iPTH, dvije vrste protutijela ^{125}I: 1 – 4 te 39 – 84 PTH molekule (bioaktivni, biointaktni PTH): vrijednosti niže nego u testovima druge generacije. Dijagnostička vrijednost s obzirom na koštane promjene nije se pokazala bitno

boljom i testovi ove generacije nisu u široj upotrebi zbog visoke cijene. Za pretvorbu iz pg/ml u pmol/L treba vrijednost pomnožiti s 0,106.

U bolesnika s KBB-om stadija 3 – 5 koji nisu na dijalizi optimalne vrijednosti PTH su nepoznate. Bolesnicima s vrijednostima iznad gornje referentne granice preporučuje se odrediti Ca, P, 25-OH D. U bolesnika s KBB-om 5D treba održavati vrijednosti iPTH 2 – 9 puta iznad gornje referentne vrijednosti.[2] Što su vrijednosti iPTH bliže donjoj granici, to je vjerojatnija usporena koštana pregradnja, i obrnuto, što su vrijednosti bliže gornjoj referentnoj vrijednosti, to je veća vjerojatnost ubrzane koštane pregradnje. U bolesnika s vrijednostima iPTH u ovom rasponu potrebno je češće ponavljati parametar (npr. svaka 2 mjeseca) i uočiti trend. Na osnovi trenda treba zaključiti je li koštana pregradnja ubrzana, odnosno ubrzava li se; u tom slučaju valja primijeniti terapiju (preparate vitamina D, ali i kalcimimetike). Osim određivanja iPTH, ali i alkalne fosfataze (gdje god je moguće koštanog izoenzima) preporučuje se učiniti UZ doštitnih žlijezda, a ne zaboraviti ni na rendgenogram šaka (bitno je učiniti dobru snimku kako bi se uočile i malene promjene). Detalji pristupa liječenju objašnjeni su u daljnjem tekstu.

Parametri koštane izgradnje

Alkalna fosfataza (ALP). Uz PTH preporučuje se odrediti i alkalnu fosfatazu. Proizvode ju kost, jetra, slezena, crijevo i placenta. Kod odraslih osoba s normalnom funkcijom jetre oko 50% aktivnosti potječe iz jetre, dok je oko 50% podrijetlom iz kosti. Kod djece i adolescenata koštani je ALP zastupljen i do 90% zbog rasta skeleta. Ako se isključi bolest jetre, ukupni ALP je dobar pokazatelj aktivnosti osteoblasta i formiranja kosti. Koštana alkalna fosfataza direktna je mjera aktivnosti osteoblasta. Izlučivanje ne ovisi o bubrežnoj funkciji i ne nakuplja se u bolesnika s KBB-om. Biološka varijacija koštanog izoenzima alkalne fosfataze otprilike je manja za oko 50% od one PTH.[17] Alkalna fosfataza nije samo pokazatelj koštane izgradnje, već može biti i medijator vaskularnih kalcifikacija. *Osteokalcin.* Osteokalcin je uz kolagen najvažniji protein koji ulazi u sastav kostiju. Za njegovu je sintezu nuždan vitamin K koji ga obogaćuje grupama s pomoću kojih osteokalcin veže kalcij i koje su prijeko potrebne za interakciju s drugim proteinima i receptorima. Sintezu osteokalcina stimulira vitamin D. Sintetiziraju ga osteoblasti i specifičan je marker njihove aktivnosti. Osteokalcin ugrađen u matriks kostiju oslobađa se u cirkulaciju tijekom njihove resorpcije i zbog toga je marker prometa u kostima, a nije samo pokazatelj stvaranja kosti. Nivo osteokalcina podliježe varijacijama u toku dana; više koncentracije nalaze se rano ujutro. Izlučuje se urinom. *Fragmenti prokolagena tipa 1 (C-terminalni, N-terminalni).* Prokolagen tipa 1 sadržava C i N-krajeve koji se uklanjaju tijekom pretvorbe prokolagena u kolagen koji se ugrađuje u matriks kosti. Odražavaju količinu novonastalog kolagena tipa 1 i formiranja kosti. Oba peptida iz cirkulacije uklanja jetra. Mogu biti povišeni i kao posljedica neskeletnih bolesti, primjerice kože i mišića.

Parametri koštane resorpcije

Kisela fosfataza rezistentna na tartarat (engl. *tartrate-resistant acid phosphatase* – TRAP). Kisela fosfataza lizosomski je enzim koji postoji u pet izoforma koje se nalaze u kostima, prostati, trombocitima, eritrocitima i slezeni. Aktivnost kisele fosfataze može biti blokirana tartaratom, osim izoenzima koji potječe iz kostiju i koji je označen kao $TRAP_5$. Novija su istraživanja pokazala da postoje dvije supforme ovog izoenzima: $_{5a}$ i $_{5b}$. $TRAP_{5b}$ karakterističan je za osteoklaste. Pretpostavlja se da $TRAP_{5a}$ potječe iz makrofaga. Do sada su testovi za određivanje TRAP-a mjerili obje izoforme. Razvijaju se novi testovi kojima bi se specifično određivao $TRAP_{5b}$ koji bi mogao biti koristan parametar za procjenu aktivnosti osteoklasta. Za sada se u Republici Hrvatskoj ne može rutinski određivati. *Hidroksiprolin u urinu.* Hidroksiprolin je komponenta kolagena kostiju. Tijekom degradacije kosti oslobađa se u krv i izlučuje urinom. Smatra se nespecifičnim markerom, jer potječe i od degradacije novoformiranog kolagena, kolagena iz drugih organa, kao i iz hrane. *Ukriženi kolagen* – Pyridinium cross-links *(piridinolin PYD i deoksipiridinolin DPD).* Modifikacijom aminokiselina lizina i hidroksilizina nastaju PYD i DPD koji grade ukrižene veze i stabiliziraju kolagen. Ove se dvije komponente oslobađaju tijekom degradacije zrelog kolagena. Na njih ne utječe novoformirani kolagen i neovisne su o prehrani. Dok je PYD nađen u hrskavicama, kostima i svezama (ligamentima), DPD je nađen samo u kostima i dentinu. U urinu su prisutni kao slobodni i vezani za proteine. Slobodne forme mogu se odrediti imunotestovima. *Telopeptidi kolagena tipa 1.* Tijekom resorpcije kosti osteoklasti razgrađuju kolagen na fragmente u koje spadaju i C-terminalni telopeptid (CTx) i N-terminalni telopeptid. Oni sadržavaju ukrižene veze. *Beta-CrossLaps.* Kako kost stari, alfa-oblik aspartata koji je prisutan u CTx konvertira se u beta-oblik (beta-CTx). Beta-CTx oslobađa se u krvotok tijekom resorpcije kosti i služi kao specifičan parametar degradacije zrelog kolagena tipa 1. Povišene koncentracije viđaju se kod povećane resorpcije kostiju. *N-telopeptid (NTx-telopeptid).* Slijed i orijentacija aminokiselina čine ovaj marker specifičnim pokazateljem resorpcije kostiju. Osteoklasti mobiliziraju NTx-molekule iz kosti u krvotok odakle se izlučuju urinom. Povišeni nivoi NTx znak su povećane resorpcije kostiju. Navedene parametre potrebno je ponavljano određivati i uočiti trend eventualnih promjena. Praćenje trenda promjena bitno je u procjeni poremećaja koštanog metabolizma. Niske vrijednosti iPTH i alkalne (koštane) fosfataze potrebno je rjeđe ponovo mjeriti nego one više i uz niske vrijednosti ovih paramatera može se s velikom vjerojatnošću pretpostaviti usporena koštana pregradnja (ponajprije adinamična kost). Osim ovih osnovnih parametara svakako valja preporučiti povremenu kontrolu bikarbonata s obzirom na negativan utjecaj acidoze na koštani metabolizam te magnezija s obzirom na vezače fosfata koji sadržavaju magnezij.

Vitamin D

Metode određivanja *25-OH D* precizne su i dobra su mjera razine osnovnog supstrata, vitamina D.

Ultrazvuk

Ultrazvuk paratiroidnih žlijezda s obojenim doplerom slikovna je dijagnostička metoda kojom se prikazuju povećane i patološki promijenjene paratiroidne žlijezde, neovisno o njihovoj funkciji. Zbog izostanka štetnih posljedica za bolesnika i jednostavnosti izvođenja preporučuje se kao prva morfološka metoda pri sumnji na hiperparatiroidizam, a može se izvoditi i kod najtežih bolesnika (nema kontraindikacija) i ponavljati prema potrebi.[18–21] Nedostatak je subjektivnost metode, odnosno pregled mora izvoditi iskusan liječnik. Normalne zdrave paratiroidne žlijezde ehografski se ne prikazuju, zbog malenih dimenzija, uskog kontakta sa štitnjačom i sličnog ehografskog prikaza kao što ga ima štitnjača.[20] Zbog toga se i relativno malene žlijezde kod početne hiperplazije ne prikazuju ili se vide samo jedna do

dvije. Napredovanjem sekundarnog hiperparatiroidizma i povećanjem žlijezda one postaju uočljive na ehografskoj slici i vide se kao hipoehogene tvorbe iza režnjeva štitnjače i kaudalno od njih, djelomično okružene hiperehogenim rubom, s naznačenom vaskularizacijom. Ne prikazuju se odmah sve 4 žlijezde, već se praćenjem bolesnika tijekom napredovanja bolesti može uočiti porast paratiroidnih žlijezda i pojava nodularne hiperplazije,[21] odnosno degenerativnih promjena u obliku fibroze, kalcifikata i cističnih promjena.[22] Žlijezde znaju biti i nepravilne, a u kasnoj fazi bolesti i kod tercijarnog hiperparatiroidizma mogu biti i ehogeno prikazane, kada se teško razlučuju od okoline.[23] Osim razlikovanja difuzne i nodularne hiperplazije ultrazvukom se može izračunati veličina žlijezde prema formuli za ovoid (volumen = dužina × debljina × širina × 0,523, težina = 1,1 × V), što je važno radi odluke o terapiji (više od 90% žlijezda većih od 0,5 ml ima nodularnu hiperplaziju[24] i refraktorne su na terapiju vitaminom D.[25,26] Vrijednost parathormona korelira s veličinom i brojem paratiroidnih žlijezda (odnosno s ukupnom masom tkiva).[27] Ultrazvuk paratiroidnih žlijezda preporučuje se učiniti u bolesnika s povišenim PTH na početku bolesti (početno stanje), zatim pri porastu PTH usprkos konzervativnom liječenju, jedanput na godinu, te preoperativno. Na osnovi veličine paratiroidnih žlijezda (izračunane prema formuli), broja, prokrvljenosti i ehostrukture (difuzna hiperplazija, nodularna hiperplazija), uz znatan porast PTH, odlučuje se o kirurškom zahvatu.

Ciljanu citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka s određivanjem PTH u punktatu[28] treba izvoditi kod svih nejasnih prikaza radi diferencijalne dijagnoze prema bolestima štitnjače te preoperativno pri promjenama koje nisu tipične za paratiroidnu žlijezdu (sumnja na intratiroidnu paratiroidnu žlijezdu, sumnja na paratiroidnu žlijezdu drugdje na vratu, koja nije u kontaktu sa štitnjačom, a dostupna je punkciji, te punkcija čvorova u štitnjači suspektnih na tumor štitnjače radi istodobne kirurške intervencije). Citološka se punkcija preporučuje i kod recidiva bolesti (neadekvatan kirurški zahvat, rani recidiv hiperparatiroidizma ili kasni recidiv te hiperparatiromatoza).

Pri kontraindikaciji za kirurški zahvat, povećanoj jednoj ili dvjema paratiroidnim žlijezdama ili kod recidiva nakon operacije mogu se pokušati sklerozirati paratiroidne žlijezde alkoholom.[29–32]

UZ paratiroidnih žlijezda treba izvoditi: 1. kod uznapredovalih oblika sekundarnog i tercijarnog hiperparatiroidizma koji su refraktorni na konzervativnu terapiju, radi identifikacije povećanih paratiroidnih žlijezda, odnosno određivanja oblika hiperplazije (difuzne ili nodularne); 2. preoperativno radi precizne anatomske lokalizacije, što pomaže kirurgu pri kirurškom zahvatu; 3. kod recidiva HPT-a nakon operacije (rani recidiv – perzistentni – kirurg nije uspješno odstranio dovoljno tkiva PTŽ-a; kasni recidiv, hiperparatiromatoza), radi odluke o daljnjem liječenju (reoperacija, sklerozacija); 4. u bolesnika prije dijalize s visokim vrijednostima Ca i PTH; 5. radi kontrole kod trajno povišenog PTH refraktornog na medikamentnu terapiju, radi evidencije progresije bolesti (povećanje broja i veličine paratiroidnih žlijezda, razvoj nodularne hiperplazije), 1 – 2 puta na godinu.

Scintigrafija

Scintigrafija paratiroidnih žlijezda slikovna je metoda kojom se s pomoću radiofarmaka prikazuju hiperfunkcionalne i povećane paratiroidne žlijezde. Primjenjuje se kod bolesnika s klinički i laboratorijski potvrđenim hiperparatiroidizmom za lokalizaciju hiperfunkcionalnog tkiva paratiroidnih žlijezda, uglavnom preoperativno. Danas se najčešće primjenjuju radiofarmaci sestamibi i tetrofosmin, obilježeni tehnecijem (Tc-99m pertehnetat), koji se inače rabe za scintigrafiju miokarda, ali se nakupljaju i u promijenjenim paratiroidnim žlijezdama, i to u metabolički aktivnijim i umnoženim glavnim stanicama i oksifilnim stanicama bogatim mitohondrijima. Ima nekoliko načina snimanja: suptrakcijska scintigrafija (*dual trace scintigraphy*) i sekvencijska (*dual phase scintigraphy*) te planarno i tomografsko slikanje (*Single Photon Emission Computerized Tomography* – SPECT),[32–34] odnosno kombinacija scintigrafije i kompjutorizirane tomografije (SPECT-CT) radi još preciznije anatomske lokalizacije.[35] Efektivna doza zračenja iznosi oko 6,9 mSv, a CT pridonosi oko 1,2 mSv. Scintigrafija se preporučuje ponajprije za dijagnozu primarnog hiperparatiroidizma (adenoma paratiroidnih žlijezda), ektopično smještenih žlijezda i recidiva bolesti. U sekundarnom hiperparatiroidizmu zbog prisutnih degenerativnih promjena u žlijezdama (nodularna hiperplazija, nekroza, fibroza, cistične promjene), često i relativno malenih dimenzija žlijezda te malog broja mitohondrija u stanicama koje nakupljaju izotop, nalaz može biti lažno negativan (ili se prikaže manje žlijezda nego što je vidljivo na ultrazvuku).[36] Zbog toga se scintigrafija preporučuje kod visokog parathormona i ehografski negativnog nalaza ili nedostatnog nalaza i sumnje na ektopičnu paratiroidnu žlijezdu, odnosno kod recidiva hiperparatiroidizma i nesklada laboratorijskih nalaza, UZ i operativnog nalaza. Priprema nije potrebna, a preporučuje se izostaviti terapiju D-vitaminom i kalcimimeticima 1 – 2 tjedna prije pretrage.

U slučaju neuspješnoga kirurškog zahvata te nejasnih ili neodređenih ehografskih i scintigrafskih nalaza ili duboko smještenih žlijezda preporučuje se na reoperaciji rabiti intraoperacijsku sondu, kojom se detektira aktivnost Tc-99m sestamibija, koji se injicira neposredno prije operacije. Tijekom operacije sondom se lokalizira pojačana aktivnost u paratiroidnoj žlijezdi i mjeri se aktivnost nakon ekscizije i u ekscidiranome materijalu. Time se odmah potvrđuje uspješnost kirurškog zahvata.

Scintigrafiju paratiroidnih žlijezda treba učiniti: 1. preoperativno kod bolesnika s izraženim sekundarnim hiperparatiroidizmom, kada ultrazvukom nisu nađene sve povećane paratiroidne žlijezde te pri sumnji na ektopičnu paratiroidnu žlijezdu; 2. kod recidiva nakon operacije; 3. intraoperativno s pomoću detekcijske sonde; 4. raditi SPECT-CT radi bolje anatomske lokalizacije.

Biopsija kosti

Histološki pregled bioptičkog uzorka kosti (nakon prethodnog uzimanja tetraciklina u dva navrata u određenom vremenskom intervalu) zlatni je standard u dijagnozi koštane bolesti kod bolesnika s KBB-om. Za preciznu procjenu koštane bolesti u ovih bolesnika često je potrebna i histomorfometrija (uključujući statičke i kinetičke varijable). U bolesnika s KBB-om obradom bioptičkog uzorka kosti potrebno je procijeniti stupanj koštane pregradnje, mineralizaciju i volumen.[4] Postoje četiri osnovna oblika koštanih promjena u bolesnika s KBB-om definirana na osnovi stupnja koštane pregradnje i mineralizacije:

1. osteitis fibroza: stupanj koštane pregradnje je ubrzan, a mineralizacija normalna;
2. osteomalacija: stupanj koštane pregradnje je smanjen, poremećena je mineralizacija;
3. adinamična koštana bolest: stupanj koštane pregradnje je smanjen, uz smanjen broj koštanih stanica i aktivnih mjesta remodeliranja;
4. miješana bolest kosti: stupanj koštane pregradnje je ubrzan, poremećena je mineralizacija.

U današnje je doba adinamična bolest kosti najčešća koštana promjena u bolesnika s KBB-om stadija 5 koji se još ne liječe dijalizom, osobito u dijabetičara.[37] Indikacije za biopsiju kosti u bolesnika s KBB-om uključuju kliničke i laboratorijske pokazatelje, ali i nejasne radiološke nalaze.

Kliničke indikacije:
- nejasne spontane frakture,
- suspektna osteomalacija,
- prije paratiroidektomije ako postoji sumnja na nakupljanje aluminija,
- prije primjene bisfosfonata,
- prije davanja antiRANKL-protutijela (denosumab),
- prije davanja antisklerostinskih protutijela (romosozumab).

Laboratorijske indikacije:
- nejasan nesklad vrijednosti alkalne fosfataze (ukupna, koštana) i iPTH,
- nejasna hiperkalcemija uz nizak PTH,
- nejasna hipofosfatemija,
- abnormalno visoke vrijednosti cirkulirajućeg aluminija, bazalno ili nakon primjene desferioksamin mesilata, pozitivan desferioksaminski test,
- prije davanja desferioksamina u slučaju nakupljanja aluminija (a zbog znatnih nuspojava desferioksamina),
- pri sumnji na nakupljanje teških ili rijetkih metala (fluorid, kadmij, stroncij, željezo, lantan).

Radiološke indikacije:
- izrazito niska ili visoka gustoća kosti (BMD),
- nejasni radiološki nalazi, CT, MRI,
- brza progresija vaskularnih kalcifikacija.

Kontraindikacije za biopsiju kosti uključuju koagulacijske poremećaje i upalu kože ili potkožnog tkiva.

Terapijske mjere

Tri su načina kojima se može spriječiti ili smanjiti hiperfosfatemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. To su dijeta, vezači fosfata i adekvatna dijaliza. Iako postoje dokazi, eksperimentalni i opservacijski o povezanosti hiperfosfatemije s povećanim pobolijevanjem i smrtnosti, nema dokaza da ispravljanje hiperfosfatemije u ovih bolesnika smanjuje pobolijevanje i smrtnost. Nedostaju randomizirane prospektivne kliničke studije o povoljnom učinku sprječavanja i ispravljanja hiperfosfatemije na srčanožilne događaje te na teže oblike koštane bolesti. Ipak, na osnovi opservacijskih studija i poznavanja patofizioloških zbivanja u smjernicama mnogih nefroloških društava postavljene su ciljne vrijednosti koncentracije fosfora u bolesnika s KBB-om: u stadiju 3 – 5 KBB-a u referentnom su rasponu, a u bolesnika na dijalizi treba sniziti koncentraciju fosfora do gornje granice referentnog raspona.

Prevencija i liječenje sekundarnog hiperparatiroidizma obuhvaćaju niz mjera koje uključuju nutritivnu intervenciju, uporabu lijekova, sklerozaciju paratiroidnih žlijezda i kirurški zahvat.

Nutritivne mjere

Napredovanjem KBB-a dolazi do nakupljanja fosfora u organizmu zbog smanjenog izlučivanja bubrezima. Ako se zna da fosfor unosimo hranom, nameće se zaključak da smanjenim unosom fosfora možemo utjecati na razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma. Ovisno o stadiju bolesti potrebno je što prije uvesti dijetu sa smanjenim unosom fosfora. Tijekom prosječne dijalize može se odstraniti 600 – 700 mg fosfora. U svakodnevnom je životu teško unijeti manje od 700 mg fosfora na dan jer je gotovo sva hrana bogata bjelančevinama i fosforom. Potrebno je ograničiti unos mliječnih proizvoda, jaja, mesa, ribe, mahunarki, gljiva, žitarica, suhog i koštuničavog voća, čokolade, sladoleda, kolača te osobito konzervirane hrane i gaziranih pića koji sadržavaju velike količine fosfora. Budući da je nužno izbjeći razvoj proteinsko-energetske pothranjenosti, a većina navedenih namirnica ujedno su i najbogatiji izvor bjelančevina, bolesnik smije jesti namirnice s većim sadržajem fosfora u manjim količinama, ali pri tome ne smije zaboraviti uzeti vezače fosfata. Ako se unosi hrana bogata fosforom, tada se mora i povećati količina vezača fosfata. Osim uz velike obroke poželjno je uzeti vezač fosfora i uz obilnije međuobroke. Time se osigurava optimalan unos bjelančevina, a bez opterećivanja organizma fosforom. Bolesnika treba naučiti čitati deklaracije na proizvodima jer većina konzervansa sadržava fosfate. Potrebno je naučiti da se fosfor iz biljnih izvora slabije apsorbira od fosfora u namirnicama životinjskog podrijetla. Ukratko, edukacija bolesnika, ali i medicinskog osoblja ključna je odrednica uspješnosti regulacije fosfora bolesnika s KBB-om (tablica 2.).[38–40]

Tablica 2. *Biološka raspoloživost fosfora ovisno o izvoru hrane*
Table 2. *Phosphorus bioavailability depending on the source of food*

Izvor hrane / Food source	Oblik fosfata / Form	Biološka raspoloživost / Bioavailability
Biljke / Plants	Fitat / Phytate	Niska / Low
Meso / Meat	Unutarstanični organski sastojci / Intracellular organic compounds	Visoka / High
Aditivi / Additives	Anorganske soli fosfora / Inorganic phosphate salts	Visoka / High

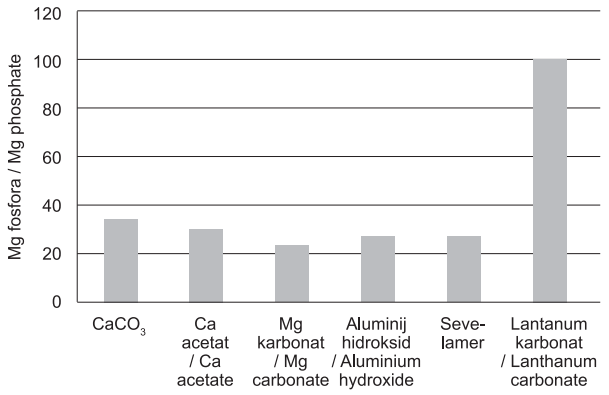
Iako se radi o izuzetno važnom problemu koji zadire u svakodnevicu bolesnika, nema sustavnih istraživanja o prehrani i regulaciji fosfora. Ruso i suradnici randomizirali su 90 bolesnika u stadiju 3 – 5 KBB-a u skupinu sa smanjenim unosom fosfora hranom, skupinu sa smanjenim unosom fosfora i fiksnom dozom (2 g) kalcij-karbonata te skupinu sa smanjenim unosom fosfora i sevelamer-hidrokloridom pa ih nadzirali 2 godine radi praćenja kalcifikacija koronarnih arterija. Progresija kalcifikacija nije zabilježena samo u skupini tretiranoj sevelamerom uz smanjen unos fosfora.[41] Dijeta sa smanjenim unosom proteina i fosfata rezultirala je smanjenjem fosfaturije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika, a bez pogoršanja nutritivnog statusa.[42] Lafage-Proust i sur. zaključili su nakon 5 godina primjene dijete s vrlo niskim udjelom bjelančevina i fosfora da 10 od 16 bolesnika ima normalnu ili visoku koštanu pregradnju, dok je ona analizom bioptata kosti bila niska u 6 bolesnika. Nisu zabilježili znakova pothranjenosti.[43] Treba naglasiti da se radi o starijim istraživanjima i da se suvremeni pogled na nutritivni status bolesnika uvelike razlikuje od onoga prije dva desetljeća. U studiji s kontroliranim unosom kalcija i fosfora u bolesnika s KBB-om stadija 3 – 5 s neutralnom ravnotežom kalcija na početku istraživanja razvila se hiperkalcemija uz primjenu 1,5 g $CaCO_3$ na dan, a bez utjecaja na ravnotežu fosfora te uz tek blago povećanje fosfaturije.[44] Autori zaključuju da je potreban oprez pri uporabi $CaCO_3$ u predijaliznom stadiju KBB-a zbog mogućeg odlaganja kalcija u meka tkiva. Nužna su daljnja istraživanja povezanosti prehrane s regulacijom fosfora i razvojem sekundarnog hiperparatiroidizma u različitim stadijima KBB-a.

Lijekovi u prevenciji i liječenju sekundarnog hiperparatiroidizma

Vezači fosfora

Vezači fosfora su lijekovi koji sprječavaju apsorpciju fosfora u gastrointestinalnom traktu. Godinama je aluminijev hidroksid bio najčešće rabljeni vezač fosfata. Zbog moguće toksičnosti danas se upotrebljava vrlo rijetko. Ipak može se upotrijebiti ako se uz dijetu i ostale vezače fosfata ne može ispraviti hiperfosfatemija. Ne bi se smio rabiti duže od 4 tjedna.[45]

Kao što je navedeno, bolesnike u 2. i 3. stadiju KBB-a trebalo bi upozoriti na hranu bogatu fosforom, posebno na onu koja sadržava konzervanse bogate fosfatima. U ovim stadijima bubrežne bolesti ne mora biti znatnije hiperfosfatemije, ali na račun povišene koncentracije PTH i FGF23.[46] U bolesnika s povišenom koncentracijom fosfora nužno je uz dijetu započeti terapiju vezačima fosfata. Kalcijevi su vezači fosfata prema većini smjernica prvi lijek izbora. Kako je preporučena količina unosa kalcija u ovih bolesnika 2000 mg na dan, a u 1 g kalcij karbonata ima 400 mg kalcija, doza lijeka ne bi trebala biti viša od 3 g.[47,48] Druga je mogućnost primjena vezača fosfata koji je kombinacija kalcij acetata i magnezij supkarbonata. Rizik od hiperkalcemije znatno je manji, a prednost može biti povoljan učinak magnezija u prevenciji patoloških kalcifikacija krvnih žila.[49] U bolesnika s dokazanim kalcifikacijama, adinamičnom lezijom kosti i nižim koncentracijama PTH poželjno je ne rabiti kalcijeve vezače fosfata. Njihovu upotrebu trebalo bi prekinuti u slučaju povremene ili trajne hiperkalcemije. Ako se dijetom i kalcijevim vezačima fosfata ne uspije ispraviti hiperkalcemija, u terapiju treba uvesti nekalcijeve vezače fosfata (sevelamer karbonat). Nekalcijevi vezači fosfata indicirani su i u bolesnika s hiperfosfatemijom i hiperkalcemijom. Liječenje se može nastaviti i kombinacijom dviju vrsta vezača fosfata, kalcijevih i nekalcijevih.[49] U bolesnika na dijalizi nekalcijev vezač fosfora može biti prvi lijek izbora. I u ovih bolesnika može se primijeniti istodobno i kalcijev i nekalcijev vezač fosfata.[50] Lantan karbonat i novi vezači fosfata koji sadržavaju željezo nisu registrirani u našoj zemlji.



Slika 1. *Kapacitet vezanja fosfora različitih vezača koji se rabe u kliničkoj praksi. Vrijednosti za 750 mg $CaCO_3$, 663 mg Ca acetata, 300 mg Mg karbonata, 5 ml aluminijeva hidroksida, 800 mg sevelamera, 1 g lantanum karbonata. Prilagođeno prema Daugirdas JT Sem Dial 2011; 24:41–9 i Martin P Am J Kidney Dis 2011;57:700–6.*

Figure 1. *Phosphate binding capacity of different binders used in clinical practice. Values for 750 mg CaCO3, 663 mg Ca acetate, 300 mg Mg carbonate, 5 ml aluminium hidroxide, 800 mg sevelamer, 1 g lanthanum carbonate. Adapted according to Daugirdas JT Sem Dial 2011;24:41–9 and Martin P Am J Kidney Dis 2011; 57:700–6.*

Vezači fosfata uzimaju se uz svaki obrok. Doza ovisi o veličini obroka. Prema nekim smjernicama, kalcijeve vezače fosfata trebalo bi uzeti odmah nakon obroka, a nekalcijeve neposredno prije obroka.[51] Suradljivost bolesnika velik je problem, zbog čega je nužna stalna edukacija bolesnika o važnosti prevencije hiperfosfatemije i redovitog uzimanja vezača fosfata.

Vitamin D

Koncentracija kalcidiola – 25-OH D – mjera je statusa „vitamina D". Korelira s koncentracijom 1,25-$(OH)_2$ D. Koncentracija korelira s apsorpcijom kalcija u crijevu. Kalcitriol – 1,25-$(OH)_2$ D – aktivan je oblik vitamina D. Pojačava apsorpciju kalcija i fosfora u gastrointestinalnom traktu, inducira sazrijevanje osteoklasta, pospješuje odlaganje kalcija u kost te suprimira PTH. Parikalcitol – 19-nor--1,25-$(OH)_2$-vitamin D_2, analog je aktivnog oblika vitamina D_2. Selektivni je aktivator receptora vitamina D.

Vitamin D_2 (ergokalciferol) nalazi se u određenim vrstama hrane i u vitaminskim preparatima. Vitamin D_3 (kolekalciferol) nalazi se u hrani, vitaminskim preparatima, a najveći izvor vitamina D_3 je koža izložena ultravioletnom zračenju, i to B-zrakama. 7-dehidrokolesterol fotolizom se pretvara u previtamin D_3, a potom termalnom izomerizacijom u VD_3. Ovaj prohormon u jetri biva konvertiran u 25-hidroksikolekalciferol (25-OH D), kalcidiol (25-hidroksilaza). Razina 25-OH D u plazmi proporcionalna je unosu vitamina D i dobar je pokazatelj statusa vitamina D. Većina cirkulirajućeg 25-OH D veže se za vitamin D vežući protein koji biva filtriran u glomerulima, a proksimalne stanice kanalića bubrega preuzimaju ga endocitozom posredovanom megalinom. U proksimalnim stanicama kanalića bubrega 25-OH D biva aktiviran u 1,25-$(OH)_2$ D (dihidroksikolekalciferol, kalcitriol), s pomoću 1-a-hidroksilaze). Potonji je enzim znatno aktivno reguliran s pomoću osi Ca^{2+}-P-PTH. Vitamin D je polagano (5 – 7 dana) aktiviran u 25-OH D, koji ima poluvrijeme života oko 15 dana, dok je poluvrijeme života 1,25--$(OH)_2$ D 4 – 7 sati. Oko 5% serumskog prohormona 25-OH D biva upotrijebljeno u bubregu za endokrini sistem vitamina D, a oko 85% serumskog prohormona 25-OH D biva upotrijebljeno u lokalnim tkivima za autokrinu/parakrinu aktivaciju u kalcitriol. Periferna 1-α-hidroksilacija 25-OH D u 1,25--(OH) D ovisna je o količini supstrata, aktivnosti lokalne 1-α--hidroksilaze i 24-hidroksilaze. Periferna 1-α-hidroksilaza nije regulirana parathormonom niti s pomoću FGF23, ali je aktivirana medijatorima upale.

Izraženost VDR-a gotovo je ubikvitarna (posvudašnja), a os 1,25-$(OH)_2$ D-VDR ima niz neklasičnih bioloških djelovanja:

1. Nefroprotektivno djelovanje
   - upala ↓
   - antiproteinuričko djelovanje
   - ↑ ekspresija nefrina
   - supresija renina, reninskih receptora, angiotenzina II, angiotenzin I-receptora, VEGF-a (engl. *vascular endothelial growth factor*), TGFβ (engl. *transforming growth factor beta*)
   - ↓aktivacija NF-κB (nuklearni faktor κB)
   - anti EGFR (engl. *epidermal growth factor receptor*)
2. Metabolizam glukoze
   - ↑ sekrecija inzulina
   - ↑ osjetljivost na inzulin
   - ↑ transport glukoze u stanicu
   - ↑ ekspresija inzulinskih receptora
3. Endotel i kardiovaskularni sustav, protekcija
   - supresija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava
   - regulacija atrijskoga natriuretskog peptida

kontrola upale
inhibicija proliferacije stanica glatkih mišića
4. Imunomodulacija limfocita, makrofaga, dendritičkih stanica
5. ↑uništavanje *M. tuberculosis*
6. Antiproliferativno djelovanje na stanice kože, povoljno djelovanje na diferencijaciju stanica
7. Regulacija apoptoze i antitumorska aktivnost
8. Kontrola mišićnih i neuralnih funkcija.

Kalcitriol ima kardioprotektivno, antiinflamatorno i antiaterogeno djelovanje. Inhibira hipertrofiju i proliferaciju miocita te utječe na regulaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s očuvanjem bubrežne funkcije.

Unatoč navedenim, teoretski vrlo zanimljivim povoljnim učincima vitamina D kontrolirane, randomizirane studije PRIMO i OPERA nisu pokazale pozitivan učinak snižavanja PTH parikalcitolom na srčanu strukturu. Studija PRIMO procjenjivala je učinak parikalcitola na indeks mase lijeve klijetke (LVMI) i dijastoličku funkciju tijekom 48 tjedana praćenja u ispitanika sa stadijem 3 i 4 KBB-a i umjerenom hipertrofijom lijeve klijetke. Iako je liječenje parikalcitolom na ukupno 277 ispitanika uključenih u studiju brzo snizilo PTH i zadržalo ga u ciljnom rasponu, nije uočena razlika LVMI između terapijske i placebo-skupine, ali su epizode hiperkalcemije bile puno češće u skupini tretiranoj parikalcitolom (20,9%) u odnosu prema kontrolnoj skupini (0,9%).[52] Studija OPERA bila je slično dizajnirana, ali su bolesnici bili s uznapredovalijim stadijem KBB-a i izraženijom hipertrofijom lijeve klijetke. Rezultat je bio kao i u studiji PRIMO – parikalcitol nije utjecao na hipertrofiju lijeve klijetke, ali je ta skupina imala znatno češće hiperkalcemije.[53]

Previsoke doze vitamina D uzrokuju hiperkalcemiju, povećavaju rizik od vaskularnih kalcifikacija, pojačavaju krutost arterija i hipertrofiju lijeve klijetke. Supstitucija vitamina D povisuje razinu 25-OH D i 1,25-$(OH)_2$ D, snizuje razinu iPTH, ne povisuje rizik od hiperfosfatemije. Upitno je utječe li ova supstitucija povoljno na srčanožilni sustav i koštani metabolizam.[54]

Za sada nije poznata poželjna razina 25-OH D u bolesnika s KBB-om. Jedna od preporuka u bolesnika s KBB-om jest uzimanje 600 – 1800 IJ kolekalciferola na dan. Kolekalciferol ima poluvrijeme života 15 – 45 dana. U tijeku je više studija o vitaminu D i barem djelomičan odgovor na ovaj problem očekuje se u sljedećim godinama.

Kalcimimetici

Kalcimimetici su lijekovi koji alosterički aktiviraju CaSR i potenciraju učinak kalcija koji je ortosterički agonist CaSR. Za sada je na tržištu dostupan samo sinakalcet. Za razliku od analoga vitamina D sinakalcet ne povećava apsorpciju kalcija i fosfora u crijevu. Sinakalcet samostalno, a još bolje u kombinaciji s niskom dozom analoga kalcitriola, snizuje PTH.[55] Studija EVOLVE (engl. *Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events*) zamišljena je radi ispitivanja utjecaja sinakalceta na složeni ciljni događaj, odnosno vrijeme do smrti, srčanog udara, hospitalizacije zbog nestabilne angine, zatajenja srca ili perifernoga vaskularnog zbivanja. U primarnoj analizi nije zabilježena statistički značajna razlika između sinakalceta i placeba s obzirom na primarni cilj studije.[56] Kako je studija bila obilježena velikim brojem ispitanika koji su ispali iz praćenja, malim brojem događaja i statistički značajnom razlikom u dobi ispitanika između dviju skupina, naknadnim analizama koje su prilagođene s obzirom na navedene razlike, nađeno je nominalno statistički značajno smanjenje rizika od razvoja srčano-krvožilnih događaja i potrebe za paratiroidektomijom.[57] Daljnje subanalize pokazuju značajno smanjivanje rizika od smrti u osoba starije životne dobi, ali ne i u mlađih bolesnika, što bi moglo biti posljedica postojećega srčano-krvožilnog rizika u starijih,[57] kao i smanjivanja rizika od fraktura za 16 do 29%.[58] Metaanaliza osamnaest studija (7446 ispitanika) pokazuje da rutinska primjena sinakalceta u bolesnika na dijalizi ne utječe znatnije na smrtnost, ima nejasan učinak na srčanožilne bolesti, ali prevenira paratiroidektomiju i hiperkalcemiju, uz povećanu učestalost hipokalcemija, mučnine i povraćanja. Sinakalcet snižava serumski PTH i kalcij, ali bez znatnog utjecaja na fosfor.[59] Radna skupina Europskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, ERA-EDTA nedavno je objavila stajalište radne skupine za CKD-MBD prema kojemu nije opravdana uporaba sinakalceta radi poboljšanja preživljenja u bolesnika sa stadijem VD KBB-a i biokemijskim obilježjima sekundarnog hiperparatiroidizma.[60] Preporučuju randomiziranu studiju s tri skupine ispitanika: sinakalcet nasuprot paratiroidektomiji nasuprot placebu uz maksimalnu standardnu terapiju.

Ostali lijekovi

Teriparatid

Teriparatid je rekombinantni oblik PTH s anaboličkim djelovanjem koji intermitentnom primjenom potiče funkciju osteoblasta, što rezultira izgradnjom kosti. Rabi se u liječenju osteoporoze u postmenopauzi kod visokog rizika od fraktura, u bolesnica s anamnezom prijeloma te u onih koje su neuspješno liječene ostalim lijekovima protiv osteoporoze. Primjenjuje se i u hipogonadalnoj osteoporozi muškaraca, kao i kod gubitka kosti zbog terapije kortikosteroidima te u adinamičnoj koštanoj bolesti. Njegove najčešće nuspojave uključuju mučninu, glavobolju, slabost i boli u ekstremitetima. Bolja učinkovitost postignuta je u kombinaciji s denosumabom.[61]

Denosumab

Denosumab je humano monoklonsko protutijelo (IgG2) s visokim afinitetom i specifičnosti za humani RANK ligand koji regulira aktivnost osteoklasta. Antiresorptivnim djelovanjem povećava mineralnu gustoću kosti i smanjuje rizik od prijeloma. Primjenjuje se u dozi od 60 mg sc. svakih 6 mjeseci. Odobren je za liječenje osteoporoze s visokim rizikom od prijeloma u postmenopauzalnih žena i u muškaraca. Zbog primjene denosumaba vrlo se rijetko može pojaviti osteonekroza čeljusti (kod liječenja osteoporoze i maligne bolesti) te hipokalcemija. Podataka o liječenju bolesnika sa završnim stadijem KBB-a denosumabom ima malo[62–65] i svakako su potrebna daljnja istraživanja potencijalno važnog lijeka u zbrinjavanju koštane bolesti uremičara.

AMG 416

AMG 416 dugodjelujući je peptidni agonist CaSR koji se primjenjuje intravenski, s posljedičnim snižavanjem PTH u roku od 30 minuta nakon primjene te najjačim djelovanjem nakon 24 do 48 sati od primjene. Najčešće nuspojave uključivale su simptomatsku hipokalcemiju (7%), grčeve u mišićima, mučninu, povraćanje i proljev. Rezultati faze II ispitivanja na bolesnicima koji se liječe hemodijalizom pokazali su da AMG 416 (velkalcetid) u dozi od 10 mg i 5 mg tijekom 4 tjedna snižava PTH za 49,4%, odnosno 33,0% u odnosu prema početnoj vrijednosti ($p < 0,05$ za obje skupine u usporedbi s placebom).[66] AMG 416 ne prelazi krvno-moždanu barijeru zbog čega bi mogao izazivati manje gastrointesti-

nalnih nuspojava u odnosu prema oralnom sinakalcetu koji prelazi krvno-moždanu barijeru i može aktivirati CaST u periventrikularnim područjima mozga. Nadalje, AMG 416 primarno se odstranjuje bubrezima, ne utječe na izoenzime citokroma, što smanjuje rizik od interakcija među lijekovima, za razliku od sinakalceta koji se odstranjuje ponajprije jetrom, i to putem nekoliko izoenzima sustava citokroma.[67] Intravenska primjena tijekom postupka hemodijalize osigurava suradljivost bolesnika.

Ostali lijekovi u istraživanju

CTAP101 oblik je kalcifediola s modificiranim otpuštanjem koji je u fazi IIb/IIIb kliničkih istraživanja snizio vrijednost PTH za < 30% u 74% bolesnika, u odnosu prema placebu gdje je PTH porastao za 17%, uz minimalne promjene serumskog kalcija i fosfora, ispravljanje manjka vitamina D i profil nuspojava jednak placebu.[68] Istražuju se i agonisti vitamina D. 2MD je analog vitamina D koji je razvijen za liječenje osteoporoze, a za sada je istražen na uremičnim miševima u kojih snažno snižava PTH, bez utjecaja na kalcij i fosfor.[69] CTAP018 djeluje kao agonist receptora za vitamin D i CYP24-inhibitor. U razvoju su i KHK-7580 i ASP7991, kao i vezač fosfora koji sadržava željezo, PA21.[70] U fazi III kliničkih ispitivanja PA21 nije bio inferioran sevelameru, ali uz manje opterećenje tabletama. U Sjedinjenim Američkim Državama odobrena je uporaba ferocitrata kao vezača fosfora nakon što je pokazano da kontrolira fosfor, povećava zalihe željeza i smanjuje potrebu za parenteralnom primjenom željeza i lijekova koji stimuliraju eritropoezu u populaciji bolesnika kojima se bubrežna funkcija nadomješta dijalizom.[71]

Čimbenici u vezi s dijalizom

Začuđujuće je malo studija o utjecaju dijalize na biokemijske pokazatelje CKD-MBD-a. Studije su redovito malene, retrospektivne i nekontrolirane. Treba istaknuti studiju Culletona i sur. koji su uspoređivali utjecaj produžene noćne hemodijalize 6 puta na tjedan na biokemijske parametre CKD-MBD-a. U usporedbi sa standardnom hemodijalizom u trajanju od 4 sata tri puta na tjedan bolesnici koji su liječeni produženom hemodijalizom imali su znatno niži fosfor i PTH, dok je kalcij bio podjednak u obje skupine. Bolesnici su na produženoj hemodijalizi trebali niže doze vezača fosfora. Ova je studija najbolji dokaz da protokol dijalize znatno utječe na koštano-mineralni metabolizam.[72]

Paratiroidektomija

Indikacije za paratiroidektomiju

Iako je postignut znatan napredak u našem poznavanju patogeneze sekundarnog hiperparatiroidizma i u mogućnostima liječenja (vezači fosfata, analozi vitamina D te kalcimimetici), u nekih bolesnika indicirano je kirurško liječenje. Premda se ono kod sekundarnog hiperparatiroidizma primjenjuje u kliničkoj praksi više od pola stoljeća, ne postoje jedinstvene indikacije za kirurško liječenje.[73] U smjernicama se kao indikacije najčešće navode koncentracija iPTH pet do deset puta iznad referentnog raspona, hiperkalcemija, pojava kalcifilaksije te znakovi ubrzane pregradnje kosti, npr. povišena koncentracija alkalne fosfataze. U mnogim smjernicama ne navodi se važnost određivanja veličine paratiroidnih žlijezda, tj. razlikovanje nodularne i difuzne hiperplazije.[74] Naše iskustvo, a i nekih drugih autora jest da je uz biokemijske i radiološke znakove sekundarnog hiperparatiroidizma važno odrediti veličinu paratiroidnih žlijezda. U slučaju nodularne hiperplazije (promjer žlijezde > 1 cm ili volumen > 0,5 cm^3) medikamentno je liječenje neuspješno.[75,76]

Na osnovi dugogodišnjega kliničkog iskustva mislimo da je kirurško liječenje sekundarnog hiperparatiroidizma indicirano u ovih bolesnika: 1. PTH 8 – 10 puta iznad referentne vrijednosti (> 500 pg/ml); 2. UZ vrata – nodularna hiperplazija jedne ili više paratiroidnih žlijezda; 3. rendgenogram skeleta: koštane lezije tipične za sekundarni hiperparatiroidizam, patološke kalcifikacije, posebno pojava kalcifilaksije uz povišeni PTH; 4. svrbež; 5. boli u kostima. Biopsija kosti nije nužna prije kirurškog zahvata, ali ako postoji sumnja na eventualnu aluminijsku intoksikaciju, poželjno je prije paratiroidektomije učiniti biopsiju kosti uz odgovarajuću histološku analizu.

Kirurško liječenje hiperparatiroidizma kod KBB-a

1 – 2% bolesnika s KBB-om liječi se kirurški zbog razvoja hiperparatiroidizma.

Danas se primjenjuju tri različite kirurške metode:[77]

- suptotalna paratiroidektomija (s odstranjenjem 3 i 1/2 žlijezde, 1/2 žlijezde ostaje *in situ*),
- totalna paratiroidektomija (odstranjenje svih četiriju paratiroidnih žlijezda) s autotransplantacijom tkiva žlijezde,
- totalna paratiroidektomija bez autotransplantacije (2 B).

Kod tercijarnog hiperparatiroidizma primjenjuju se dvije kirurške tehnike: suptotalna paratiroidektomija i totalna paratiroidektomija s autotransplantacijom. U svim slučajevima potrebna je krioprezervacija odstranjenog tkiva paratiroidnih žlijezda radi kasnije reimplantacije u slučaju postoperativnog hipoparatiroidizma. Koja će se od kirurških tehnika primijeniti ovisi o znanju, sposobnosti i iskustvu operatera. U slučajevima tercijarnog hiperparatiroidizma radi se suptotalna paratiroidektomija s timektomijom radi smanjenja rizika od recidiva (često se ektopične paratiroidne žlijezde nalaze u tkivu timusa). Neki autori preporučuju resekcije ograničene na jednu ili dvije žlijezde. Kod bolesnika s KBB-om sve su 4 paratiroidne žlijezde hiperplastične, dok je kod tercijarnog HPT-a u 1/3 bolesnika prisutan pojedinačni ili dvostruki adenom.[23,78] Tiponez i suradnici navode prisutnost 5,2 puta većeg rizika od perzistirajućeg ili ponavljanog HPT-a nakon limitirajućih resekcija paratiroidnih žlijezda kod tercijarnog hiperparatiroidizma.[79] Uspješnost liječenja bolesnika sa sekundarnim hiperparatiroidizmom kod sve tri metode vrlo je visok i kreće se od 90 do 100%.[77,80] Kod bolesnika s tercijarnim hiperparatiroidizmom kirurško je liječenje također uspješno.[23,78] Postoperativni perzistentni ili ostatni hiperparatiroidizam općenito je posljedica neadekvatne primarne resekcije paratiroidnih žlijezda ili/i ektopične pete paratiroidne žlijezde. Svaki ovakav slučaj nalaže reoperaciju. Postoperativno kod bolesnika sa sekundarnim hiperparatiroidizmom rizik od recidiva povećava se s vremenom bez obzira na primijenjenu kiruršku tehniku. Suptotalne i totalne paratiroidektomije s autotransplantacijom imaju veći rizik od nastanka recidiva hiperparatiroidizma (5 – 80%) od totalne paratiroidektomije bez autotransplantacije (0 – 4%).[81–83] Postoperativni rizik od razvoja hiperparatiroidizma kod bolesnika s tercijarnim hiperparatiroidizmom znatno je niži, između 0 – 8%, i veći je kod bolesnika s nodularnim tipom hiperplazije paratiroidnih žlijezda.[23] Kirurško liječenje bolesnika s perzistentnim ili rekurirajućim hiperparatiroidizmom kod kojih je učinjena totalna tiroidektomija s autotransplantacijom izvodi se u lokalnoj anesteziji. Uspjeh je reoperacije od 70 do 100%.[81]

Specifičnosti liječenja s obzirom na stadij kronične bubrežne bolesti

Predzavršni stadij kronične bubrežne bolesti

Promjene u mineralnome metabolizmu kostiju i promjene u homeostazi Ca i P pojavljuju se rano u KBB-u, već pri sniženju GF-a ispod 60 ml/min, te napreduju kako se GF snižava.

1. Preporučujemo mjerenje serumskih razina kalcija, fosfata, PTH i aktivnosti alkalne fosfataze najmanje jedanput u odraslih osoba s KBB-om – GFR < 45 ml/min/1,73 m^2 (GFR kategorije G3b – G5) kako bi se utvrdile osnovne vrijednosti o kojima će ovisiti daljnja učestalost praćenja (1 C).
2. Kod odraslih osoba s GFR-om < 45 ml/min/1,73 m^2 (GFR kategorije G3b – G5) preporučujemo održavanje koncentracije serumskog fosfata u vrijednostima normale određenih vrijednostima raspona lokalnog laboratorija (2 C).
3. Ako vrijednosti serumskog fosfora nisu u granicama normale, preporučujemo dijetu sa smanjenim unosom fosfata te uvođenje vezača fosfora: kalcijeva karbonata, kalcijeva acetata, magnezijeva karbonata te sevelamer karbonata (u vezi s posljednja dva lijeka bilo bi poželjno da se dodaju na listu HZZO-a za predijalizne bolesnike) (2 B).
4. Ako ne postoji laboratorijski dokaz manjka vitamina D u bolesnika s KBB-om koji se ne liječe dijalizom ili ne sumnjamo na manjak vitamina D, ne preporučuje se propisivati rutinski vitamin D ili analoge radi snižavanja serumske vrijednosti PTH. U Republici Hrvatskoj u većini centara nije dostupno rutinsko određivanje razine 25-OH D u krvi. U nižim stadijima KBB-a dolazi do sniženja serumske koncentracije 1,25-$(OH)_2$ D, a posljedica toga je povišenje serumske koncentracije PTH. Nedostatkom vitamina D smatramo koncentraciju 25-OH D u serumu bolesnika koja je niža od 50 nmol/L (20 ng/ml). Niže vrijednosti 25-OH D povećavaju rizik od prijeloma kostiju te ukupnu smrtnost. U bolesnika s manjkom vitamina D njegovo nadomještanje pojačava mineralnu gustoću kostiju i mišićnu snagu, smanjuje rizik od prijeloma kostiju i snižava serumsku vrijednost PTH. U bolesnika koji nemaju dokazan nedostatak vitamina D liječenje njime ili njegovim analozima ne utječe na smanjenje ukupne i srčano-krvožilne smrtnosti. Točno je da novi analozi vitamina D mogu djelovati na redukciju PTH, ali povećavaju rizik od posljedične hiperkalcemije i/ili hiperfosfatemije. Studije koštanih ishoda još nisu objavljene.[60]
5. Preporučujemo razine PTH 7 – 11 pmol/L (60 – 100 pg/ml) u stadiju 4 KBB-a (KK 15 – 30 ml/min), odnosno 15 – 30 pmol/L (130 – 280 pg/ml) u stadiju 5 KBB-a – prije liječenja dijalizom (prema K/DOQI, KDIGO ne daje preporuke za razine PTH prije liječenja dijalizom) (2 B).
6. Ako su vrijednosti Ca, P, ALP-a i PTH u referentnim granicama preporučujemo kontrolu ovih nalaza jedanput na godinu (osim u slučaju kada dođe do naglog sniženja GF-a).
7. U stadiju 4 KBB-a kod urednih vrijednosti Ca, P i ALP-a, a uz povišene razine PTH > 11 pmol/L (60 – 100 pg/ml), preporučujemo laboratorijsku kontrolu za 6 mjeseci, a pri ponovljenoj razini PTH > 11 pmol/L (> 100 pg/ml) valja razmotriti uvođenje terapije – aktivni metabolit vitamina D uz mjesečnu kontrolu Ca i P te PTH za 3 mjeseca. Prethodno bi bilo poželjno odrediti razinu 25-OH D u serumu.
8. Ne preporučuje se propisivati liječenje bisfosfonatima bolesnicima s KBB-om u kojih je GFR < 30 ml/min/1,73 m^2 (KBB stadija 4 i 5) bez snažne kliničke indikacije. Učinkovitost primjene bisfosfonata nije dovoljno ispitivana u bolesnika s KBB-om. Indikacije za njihovu primjenu jesu osteoporoza, promjene u strukturi i gustoći kostiju zbog dugotrajne primjene kortikosteroida, maligna i Pagetova bolest. Primjena bisfosfonata u bolesnika s KBB-om koji imaju GFR 30 – 60 ml/min/1,73 m^2 uz normalnu serumsku vrijednost PTH istovjetna je kao i za populaciju bolesnika bez KBB-a uz mogućnost prilagodbe doze. U bolesnika s KBB-om koji imaju GFR < 30 ml/min/1,73 m^2 dijagnoza osteoporoze je kompleksna te je često udružena s drugim oblicima bubrežne osteodistrofije. U bolesnika s adinamičnom koštanom bolesti nedostaju podaci o učinkovitosti primjene bisfosfonata na čvrstoću kostiju i žilne kalcifikacije.
9. Kod bolesnika s KBB-om stadija 3 – 5 s evidentnim CKD-MBD-om ne preporučujemo da se biopsija kosti radi rutinski zbog toga što koštani poremećaj nije prediktor rizika od frakture kosti kao što je u općoj populaciji (2 B). Biopsiju kostiju treba razmotriti osobito ako se planira antiresorptivno liječenje (2 C) te u bolesnika s KBB-om stadija 5: – predijaliza s neobjašnjivom frakturom, perzistirajućom koštanom boli, neobjašnjenom hiperkalcemijom, neobjašnjenom hipofosfatemijom, sumnjom na aluminijsku toksičnost; prethodna terapija bisfosfonatima (2b C).
10. Procjena ekstraskeletalnih kalcifikacija – vaskularnih i valvularnih može se učiniti rendgenskom snimkom abdomena – lateralnom (aorta), rendgenogramom urotrakta sa zdjelicom (ilijačne arterije) te ehokardiografijom.

Algoritam zbrinjavanja CKD-MBD-a u predzavršnim stadijima KBB-a:

I. Odrediti Ca, P i iPTH u serumu:
   1. kalcij i fosfor treba mjeriti na svakoj kontroli (barem 3 puta na godinu);
   2. ako je nalaz iPTH u referentnim vrijednostima, valja ponoviti određivanje za godinu dana;
   3. ako je nalaz graničan (iPTH do dvostruke vrijednosti gornje granice) – valja ponoviti za šest mjeseci;
   4. ako su značajno povišeni i imaju trend porasta – treba započeti liječenje.

II. Terapija hiperfosfatemije:
   1. dijeta siromašna fosfatima
   2. vezači fosfata (1 A):
      – uzimaju se samo uz obrok
      – aluminijski vezači fosfata kod teške hiperfosfatemije (preporuka je niske doze do 4 tjedna, ali nikako ne dulje od 4 mjeseca)
      – kalcijevi vezači fosfata samo ako bolesnik nema povišene vrijednosti kalcija u serumu: maksimalna preporučena doza kalcijeva karbonata do 3 g na dan

      Kontraindikacije za uporabu kalcijevih vezača fosfata:
      1. povećan srčano-krvožilni rizik i/ili klinički znakovi kalcifikacija (žilne, kožne)
      2. iPTH niži od dvostruke vrijednosti gornje granice (< 15 pmol/L)
      3. hiperkalcemija i/ili hipermagnezemija

      Ako su kalcijevi vezači fosfata kontraindicirani, u terapiju treba uvesti sevelamer karbonat u maksimalnoj dozi od 14,4 g podijeljenoj prema broju obroka; preporuka maksimalne doze na dan kad bolesnik ima tri obroka: 7,2 g = 3 × 3 kapsule ili 3 × 2,4 g (prašak).

III. Terapija vitaminom D:
   1. ako je iPTH povišen više od dva puta od gornje granice normalnih vrijednosti, preporučuje se uporaba kalcitriola ili analoga vitamina D:

– preporučena doza kalcitriola 0,25 – 0,5 mcg ili alfakalcidola 0,25 – 0,5 mcg na dan
– bolesnici koji na terapiju kalcitriolom ili alfakalcidolom nemaju adekvatan odgovor – preporuka odluke Bolničkog povjerenstva o nastavku liječenja parikalcitolom (2 C)

2. u stadiju 3b – 5 HZZO ne odobrava liječenje parikalcitolom
3. u stadiju 3b – 5 HZZO ne odobrava liječenje sinakalcetom
4. bilo bi poželjno da liječenje parikalcitolom i sinakalcetom HZZO odobri svim bolesnicima kojima je terapija potrebna, a uz preporuku nefrologa.

Metabolička bolest kosti u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti pri nadomještanju bubrežne funkcije dijalizom

U stadiju 5D KBB-a bolesniku se bubrežna funkcija nadomješta hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Većina bolesnika vrlo brzo gubi ostatnu bubrežnu funkciju, što dodatno otežava liječenje CKD-MBD-a.

I. Terapija hiperfosfatemije:
   1. dijeta siromašna fosfatima
   2. medikamentna terapija kao u predijaliznoj fazi
   3. ne rabiti dijalizat s koncentracijom Ca > 1,5 mmol/L
   4. kod ekstremno povišenih vrijednosti fosfata povisiti dozu dijalize te eventualno rabiti konvekcijske metode.

II. Terapija vitaminom D i/ili sinakalcetom (2 C):
   1. pri vrijednosti iPTH 2 – 9 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti treba pratiti trend (ako postoji porast – određivati vrijednosti PTH svaka 2 mjeseca)
   2. osnovna odrednica odabira terapije jesu vrijednosti kalcija i fosfora:
      a. ako i kalcij i fosfor idu prema gornjoj granici normale ili iznad nje, preporučuje se terapija sinakalcetom jer kalcitriol i analozi vitamina D mogu povisiti kalcij i fosfor
      b. ako je kalcij nizak ili pri donjoj granici normale, preporučuje se primjena kalcitriola, alfakalcidola ili analoga vitamina D, s obzirom na to da bi sinakalcet dalje snizio kalcij
   3. u bolesnika koji započnu liječenje dijalizom može se nastaviti lijek iz predijalizne faze, a pri daljnjem povišenju vrijednosti iPTH prednost valja dati parikalcitolu parenteralno. Nakon postizanja nižih vrijednosti iPTH (< 70 pmol/L) valja prijeći na peroralnu primjenu
   4. kod blagog povišenja vrijednosti iPTH treba dati parikalcitol peroralno
   5. u bolesnika kod kojih je učinkovita terapija kalcitriolom ili alfakalcidolom nije potrebno mijenjati terapiju
   6. u bolesnika na terapiji parikalcitolom ili alfakalcidolom kod kojih je vrijednost iPTH 5 – 6 puta viša od gornje granice normalnih vrijednosti uz trend porasta, a prisutna je hiperkalcemija, valja razmotriti uporabu kalcimimetika /kalcimimetik (sinakalcet) može se primijeniti u terapiji samostalno ili u kombinaciji/
   7. preporučena početna doza sinakalceta za odrasle je 30 mg jedanput na dan. Dozu treba titrirati svaka 2 do 4 tjedna, do maksimalne doze od 180 mg jedanput na dan (ciljna vrijednost iPTH 15,9 – 31,8 pmol/L) (2 C)
      – preporučuje se kontrolirati PTH 4 tjedna nakon započete terapije ili korekcije doze
      – za vrijeme terapije održavanja vrijednosti PTH treba kontrolirati svaka 3 – 6 mjeseci
      – tijekom titriranja doze serumska vrijednost kalcija treba se kontrolirati do tjedan dana od započete terapije ili korekcije doze sinakalceta
      – kada je postignuta doza održavanja, vrijednost serumskog kalcija potrebno je kontrolirati jedanput na mjesec
      – ako se vrijednost kalcija snizi ispod donje granice referentnih vrijednosti, u liječenje se mogu uvesti kalcitriol, alfakalcidol ili parikalcitol
   8. ako se samostalnom terapijom sinakalcetom ne postigne zadovoljavajuće sniženje iPTH, a serumski su fosfor i kalcij u referentnim vrijednostima, u terapiju se mogu uvesti kalcitriol, alfakalcidol ili analog vitamina D
   9. ako se samostalnom terapijom kalcitriolom, alfakalcidolom ili analogom vitamina D ne postigne zadovoljavajuće sniženje iPTH, a vrijednosti kalcija nisu ispod 2,2 mmol/L, u terapiju se može dodati sinakalcet uz praćenje serumskog kalcija (2 C).

III. Terapija parikalcitolom:
   1. peroralna terapija svaki drugi dan (3 puta na tjedan, na HD-u)
      inicijalna doza – koncentracija iPTH (pmol/L)/7
      titracijska doza – koncentracija iPTH (pmol/L)/7
   2. intravensko doziranje parikalcitola – putem krvožilnog pristupa na HD-u triput na tjedan za vrijeme HD-a.
      Inicijalna doza u mcg = početna vrijednost serumskog iPTH (pmol/L)/8
      Maksimalna doza u kliničkim studijama iznosila je 40 mcg

Prilagodba doze (tablica 3.):

Kad je postignuta doza održavanja, razine kalcija i fosfata treba kontrolirati jedanput na mjesec. Kontrola razine serumskog iPTH provodi se svaka dva mjeseca do postizanja stabilnih vrijednosti, potom svaka 4 mjeseca.

U slučaju trajno niskih vrijednosti iPTH (< 15 pmol/L, tj. dvaput više od gornje granice normalnih vrijednosti):

1. smanjiti ili ukinuti uporabu kalcijevih vezača fosfata
2. smanjiti nivo kalcija u dijalizatu na 1,25 mmol/L
3. smanjiti ili ukinuti primjenu kalcitriola i parikalcitola.

Tablica 3. *Preporučena prilagodba doze kod liječenja parikalcitolom (svaka 2–4 tjedna)*

Table 3. *Suggested dose adjustments for paricalcitol treatment (every 2–4 weeks)*

Razina iPTH u usporedbi s početnom / iPTH level compared to baseline	Prilagodba doze parikalcitola / Paricalcitol dose adjustement
Jednaka ili viša / Same or higher	Povisiti dozu za 2 do 4 mcg / Increase dose by 2–4 mcg
Niža za < 30% / Decreased <30%	
Niža za ≥ 30%, ≤ 60% / Decreased ≥30%, ≤60%	Održavati dozu / Maintain the dose
Niža za > 60% / Decreased >60%	Sniziti dozu za 2 do 4 mcg / Decrease dose by 2–4 mcg
iPTH < 15,9 pmol/L / iPTH < 15.9 pmol/l	

Poremećaj mineralnog metabolizma nakon transplantacije bubrega

Perzistirajući hiperparatiroidizam znatan je problem u bolesnika s presađenim bubregom.[84] U većine bolesnika nakon transplantacije bubrega prisutni su poremećaji mineralnog metabolizma zbog niza čimbenika: funkcije presatka (većina je bolesnika nakon transplantacije u stadiju 3 KBB-a), činjenice da poremećaji prisutni prije transplantacije u većoj ili manjoj mjeri perzistiraju nakon transplantacije, kao i negativnog djelovanja imunosupresivnih lijekova na koštani metabolizam (ponajprije glukokortikoidi i kalcijneurinski inhibitori). U bolesnika s presađenim bubregom savjetuje se ispravljanje statusa vitamina D – supstitucija kolekalciferolom (pritom valja uzeti u obzir i stupanj bubrežnog zatajenja),[85] to više što se nakon transplantacije preporučuje izbjegavanje sunca zbog rizika od razvoja tumora kože. Progresija hiperparatiroidizma može nalagati paratiroidektomiju, ali treba naglasiti da u bolesnika s presađenim bubregom nakon paratiroidektomije može doći do prolaznog ili trajnog pogoršanja bubrežne funkcije.[86] Iz istog je razloga eventualno potrebnu paratiroidektomiju poželjno odgoditi barem 6 mjeseci nakon transplantacije. Također, oporavak koštane mase lošiji je u bolesnika s presađenim bubregom nego u bolesnika na dijalizi.[87] Kalcimimetici snižavaju serumski kalcij i iPTH, a povisuju fosfat. Evenpoel i suradnici[88] nakon godine dana davanja sinakalceta nisu našli porast koštane mase u području lumbalnog dijela kralježnice, vrata femura, odnosno distalnog radijusa, niti su zabilježili sniženje koštanih pokazatelja ubrzane koštane pregradnje. Usprkos visokim vrijednostima iPTH i hiperkalcemije u bolesnika s presađenim bubregom pri analizi bioptičkog uzorka kosti nerijetko se nađe nizak stupanj koštane pregradnje. U obradi hiperkalcemije svakako valja odrediti kalciuriju, utvrditi omjer klirensa kalcija i kreatinina. Ako se procijeni da je hiperkalcemija posljedica hiperparatiroidizma (Ca : kreatininski klirens > 0,02), liječenje se provodi kako je navedeno. Ako je Ca : kreatininski klirens < 0,01, postoji značajna vjerojatnost poremećene osjetljivosti receptora osjetljivih na kalcij[89] te je jedina dostupna terapijska mjera redukcija unosa kalcija.

1. Kalcimimetici su korisni u kontroli posttransplantacijske hiperkalcemije povezane s hiperparatiroidizmom, osobito u ranim stadijima nakon transplantacije.
2. Pri primjeni kalcimimetika bolesnik treba dugotrajnu terapiju pa valja uzeti u obzir i cijenu lijeka.
3. Bolesnicima koji su kandidati za transplantaciju bolje je ne davati kalcimimetike jer mogu prikriti teški hiperparatiroidizam, a to povećava rizik od perzistiranja ovog poremećaja nakon transplantacije.
4. Ako perzistiraju visoke vrijednosti iPTH, npr. > 80 pmol/L, preporučuje se učiniti paratiroidektomiju prije transplantacije.[90]
5. Ako je bolesnik primao kalcimimetike do transplantacije, terapiju treba primati i nakon kirurškog zahvata.
6. U kasnijem posttransplantacijskom periodu može se procijeniti indikacija za paratiroidektomiju (2 C).

Osteoporoza u KBB-u

Osteoporoza je danas najčešća metabolička koštana bolest. Obilježena je smanjenom koštanom masom s posljedičnim povećanjem rizika od prijeloma. Prema epidemiološkim podacima, u SAD-u 10% žena bijele rase ima osteoporozu, a u žena starijih od 50 godina učestalost osteoporoze čak je 30%. S druge strane, znamo da oko 10% svjetske populacije boluje od nekog stadija kronične bubrežne bolesti. Zbog preklapanja tih dviju bolesti dio bolesnika s KBB-om ima i osteoporozu.

Već u ranim stadijima KBB-a dolazi do promjena mineralnog metabolizma i strukture kosti uz progresiju poremećaja s napredovanjem zatajivanja bubrežne funkcije. Osim promjena obuhvaćenih CKD-MBD-om, bolesnici s KBB-om mogu imati i ostale koštane bolesti i poremećaje poput osteoporoze koji se mogu razviti prije, za vrijeme ili nakon razvoja KBB-a. Malo se zna o osteoporozi u bolesnika s KBB-om jer ju nije jednostavno razlikovati od CKD-MBD-a osobito bez nalaza biopsije kosti koja se vrlo rijetko izvodi u kliničkoj praksi. Problem je osobito naglašen promjenom epidemiološke slike populacije koja obolijeva od KBB-a, sa sve većim udjelom osoba starije životne dobi.

Bisfosfonati danas čine grupu lijekova koji su zlatni standard u liječenju osteoporoze u općoj populaciji. Prema kemijskoj strukturi, bisfosfonati su analozi anorganskog pirofosfata. Svi bisfosfonati građeni su od dvije fosfatne skupine koje su kovalentno vezane za atom ugljika uz dva radikala (duži i kraći) prema kojem se međusobno razlikuju i o kojima ovise i njihove karakteristike. Prema strukturi, dijele se na jednostavne alkilirane (neamino) i heterocikličke bisfosfonate (amino). U jednostavne spadaju etidronat, klodronat i tiludronat. U heterocikličke spadaju pamidronat, neridronat, olpadronat, alidronat, ibandronat, residronat i zoledronat.[91] Apsorpcija bisfosfonata iz gastrointestinalnog trakta vrlo je malena i kreće se od 1 do 7%. Od ukupne količine apsorbiranog bisfosfonata 40 – 60% ulazi u kost. Ostatak se izlučuje nepromijenjen bubrezima. Stoga kod bolesnika s KBB-om tijelo nakuplja veći postotak doze bisfosfonata. Njihovo vrijeme poluraspada duže je od 10 godina, nakon čega ponovo ulaze u cirkulaciju te se izlučuju ili se ponovo ugrađuju.[91] Mehanizam njihova djelovanja nije potpuno jasan, uglavnom se bazira na odlaganju bisfosfonata na površinu kosti i vezanju za hidroksiapatit. Ako je koštani metabolizam ubrzan, odlaganje je pojačano. Takvi kristali hidroksiapatita utječu na aktivnost osteoklasta. Za vrijeme osteoklastičke resorpcije kosti bisfosfonati umanjuju funkciju osteoklasta inhibicijom enzima. Iako primarno bisfosfonati djeluju na inhibiciju resorpcije kosti, sekundarno stvaranje kosti također je inhibirano zbog toga što u bolesnika s KBB-om primjena bisfosfonata može dovesti do adinamične koštane bolesti.[92]

Prema dosadašnjim preporukama, bolesnici s osteoporozom i KBB-om u prvom, drugom i trećem stadiju KBB-a (s urednim vrijednostima PTH) mogu uzimati bisfosfonate kao i bolesnici s osteoporozom bez KBB-a. U bolesnika s trećim stadijem KBB-a s osteoporozom koji imaju poremećene laboratorijske nalaze koštanog metabolizma preporučuje se prije upotrebe bisfosfonata učiniti biopsiju kosti.[93,94] U bolesnika s KBB-om čiji je GF niži od 30 ml/min za sada se ne preporučuje upotreba bisfosfonata. Prema posljednjim smjernicama KDIGO za koštanu bolest, ove su preporuke ocijenjene snagom 2 B, 2 C i 2 D.[2] Nažalost još nema dovoljno provedenih studija u ovoj grupi bolesnika, kao što nije potpuno istražena ni farmakodinamika samih bisfosfonata u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.[94,95] Zbog njihovih mogućih neželjenih djelovanja (fibrilacija atrija, osteonekroza čeljusnog zgloba, pojava koštano-mišićnih boli, hipokalcemija, prekomjerna supresija koštane pregradnje i ostalo) dodatno moramo biti oprezni s primjenom ove grupe lijekova u bolesnika s KBB-om.[91]

Prije odluke o primjeni bisfosfonata svakako valja procijeniti stupanj koštane pregradnje, osim iPTH, koštanu alkalnu fosfatazu, *crosslaps* (uzeti u obzir bubrežnu funkciju, kisela fosfataza 5b rezistentna na tartarat u Hrvatskoj nije dostupna), ali odrediti i 25-OH D, a vrijedno je odrediti i kalciuriju. Bisfosfonati su kontraindicirani u bolesnika s usporenom koštanom pregradnjom. Uz davanje bisfosfonata vrlo je bitna suficijentnost vitamina D. Treba pratiti pokazatelje koštane pregradnje, a u slučaju izrazito niskih vrijednosti obustaviti terapiju. U bolesnika u kojih se očekuje brza paratiroidektomija ne preporučuje se davati bisfosfonate. Prema nekim eksperimentalnim modelima na životinjama, bisfosfonati mogu smanjiti napredovanje vaskularnih kalcifikacija, ali za sada taj učinak na ljudima nije potvrđen.[95]

Zaključci

Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma znatno pridonose visokom riziku od pobolijevanja i smrtnosti u bolesnika s KBB-om. Sve je više lijekova koji se mogu rabiti u prevenciji i liječenju CKD-MBD-a. Ostaje upitno smanjuju li novi oblici liječenja SHPT-a rizik od samih kliničkih događaja važnih za preživljenje bolesnika, ponajprije utjecaja na pobolijevanje i smrtnost od srčanožilnih bolesti.

LITERATURA

1. *Bailie GR, Uhlig K, Levey AS.* Clinical practice guidelines in nephrology: evaluation, classification, and stratification of chronic kidney disease. Pharmacotherapy 2005;25:491–502.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.* KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2009;113:S1–130.
3. *National Kidney Foundation.* K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42(4 Suppl 3):S1–201.
4. *Moe S, Drüeke T, Cunningham J i sur.* Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69: 1945–53.
5. *Lederer E.* Regulation of serum phosphate. J Physiol 2014;592:3985–95.
6. *Chang AR, Grams ME.* Serum phosphorus and mortality in the third national health and nutrition examination Survey (NHANES III): effect modification by fasting. Am J Kidney Dis 2014;64:567–73.
7. *Bašić-Jukić N, Kes P.* Hyperphosphatemia and cardiovascular risk in patients on dialysis. Acta Med Croat 2004;58:207–13.
8. *Moe SH M, Chen N X.* Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. Circ Res 2004;95:560–7.
9. *Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM.* Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. Circ Res 2011;109:697–711.
10. *Lepage R, Roy L, Brossard J-H, Rousseau L i sur.* A non (1–84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. Clin Chem 1998;44:805–9.
11. *Brossard JH, Lepage R, Cardinal H i sur.* Influence of glomerular filtration rate on non-(1–84) parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assays. Clin Chem 2000;46:697–703.
12. *Hocher B, Armbuster FP, Stoeva S i sur.* Measuring parathyroid hormone (PTH) in patients with oxidative stress – do we need a fourth generation parathyroid hormone assay? Plos One 2012;7:e40241.
13. *Hocher B, Oberhur D, Slawinski T i sur.* Modeling of oxidized PTH (oxPTH) and non-oxidized PTH(n-pxPTH) receptor binding and relationship of oxidized to non-oxidized PTH in children with chronic renal failure, adult patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. Kidney Blood Press Res 2013;32:240–51.
14. *Sturgeon CM, Sprague SM, Metcalfe W.* Variation in parathyroid hormone immunoassay results – a critical governance issue in the management of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2011;26: 3440–5.
15. *Almond A, Ellis AR, Walker SW.* Current parathyroid hormone immunoassays do not adequately meet the needs of patients with chronic kidney disease. Ann Clin Biochem 2012;49:63–7.
16. *Borchardt KA, Diarra D, Sulzbacher I i sur.* Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. Am J Nephrol 2010;31:482–9.
17. *Sardiwal S, Graaham C, Coleman AE, Stevens PE, Delaney MP, Lamb EJ.* Bone-specific alkaline phosphatase concentrations are less variable than those of parathyroid hormone in stable hemodialysis patients. Kidney Int 2012;82:100–5.
18. *Tomić Brzac H, Pavlović D, Halbauer M, Pasini J.* Parathyroid sonography in secondary hyperparathyroidism: Correlation with clinical findings. Nephrol Dial Transplant 1989;4:45–50.
19. *Kurogawa M, Kitaoka M, Inazawa T, Kurokawa K.* Imaging of the parathyroid in chronic renal failure: diagnostic and therapeutic aspects. Nephrol Hypertension 1997;6:349–55.
20. *Jin Yong S.* Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist. Ultrasonography 2015 Apr 6 (Epub).
21. *Fukagawa M, Kitaoka M.* Kurokawa K. Ultrasonographic intervention of parathyroid hyperplasia in chronic dialysis patients: a theoretical approach. Nephrol Dial Transplant 1996;11(suppl 3):125–9.
22. *Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A i sur.* Ultrasound patterns of parathyroid glands in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Nephrol 2008;28:589–97.
23. *Kebebew E, Duh QY, Clark OH.* Tertiary hyperparathyroidism, histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. Arch Surg 2004;139:974–7.
24. *Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T i sur.* Relationship between the dimension of parathyroid glands estimated by ultrasonography and the hyperplastic pattern in patients with renal hyperparathyroidism. Ther Apher Dial 2008;12:391–5.
25. *Pavlović D, Tomić Brzac H.* Criteria for calcimimetic agent in treatment of more secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2001;59: 386–7.
26. *Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S i sur.* Is the Volume of parathyroid gland predictor of Maxacalcitriol response in advanced secondary hyperparathyroidism? Ther Apher Dial 2006;10:198–204.
27. *Kakuta T, Tanaka R, Kanai G i sur.* Relationship between the weight of parathyroid glands and their secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Ther Apher Dial 2008;12:385–90.
28. *Knežević-Obad A, Tomić-Brzac H, Žarković K, Dodig D, Knežević Štromar I.* Diagnostic pitfalls in parathyroid cytology. Coll Antropol 2010;34:25–2.
29. *Giangrande A, Castiglioni A, Solbiati L, Allaria P.* Ultrasound-guided percutaneous fine-needle etanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1992;7: 412–21.
30. *Tomić Brzac H, Pavlović D, Bence-Žigman Z, Halbauer M, Gregurić N.* Ultrasound guided percutaneous ethanol injection into parathyroid tumor. Period Biol 1989;91(4):463–4.
31. *Douthat WG, Orozco SE, Maino P i sur.* Percutaneous ethanol injection therapy in post-transplant patients with secondary hyperparathyroidism. Transpl Int 2007;20:1031.
32. *Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, Yumita S.* Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 2007;22:522–8.
33. *Hara N, Takayama T, Onoguchi M i sur.* Subtraction SPECT for parathyroid scintigraphy based on maximization of mutual information. J Nucl Med Technol 2007;3:84–90.
34. *Hindié E, Ugur Ö, Fuster D i sur.* 2009 EANM parathyroid guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imag 2009;36:1201–16.
35. *Jurašinović Ž, Tomić Brzac H, Petrović R, Bračić I, Horvatić Herceg G, Težak S.* Is there an advantage of the SPECT/CT over planar subtraction parathyroid imaging. 7th International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, Opatija, Croatia, 4–16 May, 2011. Book of Abstract, 54.
36. *Chudzinski W, Niderla J, Lasicke Z i sur.* P-glycoprotein expression influences the result of 99mTc-MIBI scintigraphy in tertiary hyperparathyroidism. Int J Mol Med 2005;16:215–9.
37. *Spasovski GB.* Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy. Int J Artif Organs 2004;27:918–23.
38. *Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA i sur.* Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:257–64.
39. *Sullivan C, Sayre SS, Leon JB i sur.* Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:629–35.
40. *Zeller K, Whittaker E, Sullivan L i sur.* Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1991;324:78–84.
41. *Lafage-Proust MH, Combe C, Barthe N i sur.* Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in nondialyzed uremic patients after long-term protein and phosphorus restriction. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:512–9.

42. *Bašić-Jukić N, Radić J, Klarić D i sur.* Croatian guidelines for screening, prevention and treatment of protein-energy wasting in chronic kidney disease patients. Liječ Vjesn 2015;137:1–8.
43. *Russo D, Miranda I, Ruocco C i sur.* The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. Kidney Int 2007;72:1255–61.
44. *Hill KM, Martin BR, Wastney ME i sur.* Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. Kidney Int 2013;83:959–66.
45. *Bhan I.* Phosphate management in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2014;23:174–9.
46. *Martin KJ, Gonzalez EA.* Prevention and control of phosphate retention/ hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:440–6.
47. *Jain N, Reilly RF.* Are calcium-based phosphate binders ever preferable in dialysis patients. Semin Dial 2014;27:269–72.
48. *Hutchinson A.* Oral phosphate binders. Kidney Int 2009;75:906–14.
49. *Cannata JB, Martin KJ.* The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2015, epub.
50. *Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P i sur.* Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2013;382:1268–77.
51. *Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F i sur.* Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apheresis Dial 2013;17:247–88.
52. *Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y i sur.* Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. JAMA 2012;307:674–84.
53. *Wang AY, Fang F, Chan J i sur.* Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD – the OPERA trial. J Am Soc Nephrol 2014; 25:175–186.
54. *Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD.* Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:50–62.
55. *Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A i sur.* Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:2305–14.
56. *EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R i sur.* Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med 2012;367:2482–94.
57. *Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA i sur.* The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) Trial. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:791–9.
58. *Moe SM, Abdalla S, Chertow GM i sur.* Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE Trial. J Am Soc Nephrol 2015;26:1466–75.
59. *Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GF.* Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev 2014;12:CD006254.
60. *Goldsmith D, Covic A, Vervloet M i sur.* Should patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement. Nephrol Dial Transplant 2015;30:698–700.
61. *Tsai JN, Uihlein AV, Lee H i sur.* Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. Lancet 2013;382:50–6.
62. *Chen CL, Chen NC, Hsu CY i sur.* An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:2426–32.
63. *Chen CL, Chen NC, Liang HL i sur.* Effects of denosumab and calcitriol on severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2784–92.
64. *Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Bischof EF.* Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. Am J Emerg Med 2013; 31:756.e1–2.
65. *Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D.* A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. J Bone Miner Res 2012;27:1471–9.
66. *Bell G, Huang S, Martin KJ, Block GA.* A randomized, double-blind, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of AMG 416 for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Curr Med Res Opin 2015;31:943–52.
67. *Walter S, Baruch A, Dong J i sur.* Pharmacology of AMG 416 (Velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. J Pharmacol Exp Ther 2013;346:229–40.
68. *Sprague S, Al-Saghir F, Sharma A i sur.* CTAP101 capsules significantly increases serum 25d and lowers plasma iPTH levels in stage 3 and 4 CKD patients. Am J Kidney Dis 2012;59:A80.
69. *Zella JB, Plum LA, Plowchalk DR i sur.* Novel, selective vitamin D analog suppresses parathyroid hormone in uremic animals and postmenopausal women. Am J Nephrol 2014;39:476–83.
70. *Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR i sur.* Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2014;87:846–56.
71. *Lewis JB, Sika M, Koury MJ i sur.* Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. J Am Soc Nephrol 2015;26: 493–504.
72. *Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW i sur.* Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 298:1291–9.
73. *Tominaga Y.* Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. Upsala J Med Sci 2006;111:277–96.
74. *Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T.* Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. Ther Apheresis Dial 2005;9:44–7.
75. *Pavlović D, Tomić Brzac H.* Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism: still a challenge for the nephrologist? Nephrol Dial Transplant 2003;18(suppl 5):v45–v46.
76. *Pavlović D, Katičić D, Gulin T, Josipović J, Orlić L.* Chronic kidney disease mineral bone disorder. Period Biol 2015;117:81–5.
77. *Pitt SC, Sippel RS, Chen H.* Secondary and tertiary hyperparathyroidism, State of art surgical management. Surg Clin North Am 2009;89: 1227–39.
78. *Kilgo M, Pirsch J, Warner T i sur.* Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation; surgical strategy. Surgery 1998;124:677–83.
79. *Tiponez F, Clak O, Vanrenthergem YL.* Surgical treatment of perzistent hyperparathyroidism after renal transplantation. Ann Sur 2008;248: 18–30.
80. *Sharma J, Raggi P, Kutner N i sur.* Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. J Am Coll Surg 2012; 214:400–7.
81. *Chou FF, Lee CH, Chen HY i sur.* Persistent and recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. Ann Surg 2002;235:99–104.
82. *Ockert S, Willeke F, Richter A i sur.* Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2002;387:204–9.
83. *Zou Q, Wang H, Zhou J i sur.* Total parathyroidectomy combined with partial autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Chin Med J (Engl) 2007;120:1777–82.
84. *Bašić-Jukić N, Jurić I, Rački S, Kes P.* Spontaneous tendon ruptures in patients with end-stage renal disease. Kidney Blood Press Res 2009; 32:32–6.
85. *Spasovski G, Masin-Spasovska J, Gjurchinov D.* Successful treatment of severe secondary hyperparathyroidism (Brown tumor) by kidney transplantation and pulses of oral calcitriol. Clin Transplant 2009;23 (3):426–30.
86. *Evenpoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y.* Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients. A single centre study. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1714–20.
87. *Abdelhadi M, Nordenstrom J.* Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3845–51.
88. *Evenpoel P, Cooper K, Holdaas P i sur.* A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. Am J Transplant 2014;14:2545–55.
89. *Šmalcelj R, Kušec V.* Impaired regulation of calcium excretion in kidney transplant recipients. Wien Klin Wochenschr 2011;123:334–9.
90. *Coyne DW, Delos Santos R.* Evaluating the safety and rationale for cinacalcet posttransplant hyperparathyroidism and hypercalcemia. Am J Transplant 2014;14:2446–7.
91. *Drake MT, Clarke BL, Khosia S.* Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc 2008;83:1032–45.
92. *Liu WC, Jen JF, Lang CL, Yang MT, Lu MC.* Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density. Sci W J 2013;2013:837573.
93. *Jamal SA, Hayden JA, Beyene J.* Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2007;49:674–81.
94. *Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE i sur.* Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. J Bone Miner Res 2007;22:503–8.
95. *Ott SM.* Pharmacology of bisphosphonates in patients with chronic kidney disease. Semin Dial 2015;28:363–9.

SMJERNICE ZA PREVENCIJU, PREPOZNAVANJE I LIJEČENJE NEDOSTATKA VITAMINA D U ODRASLIH*

GUIDELINES FOR THE PREVENTION, DETECTION AND THERAPY OF VITAMIN D DEFICIENCY IN ADULTS*

DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, ZLATKO GILJEVIĆ, VESNA KUŠEC, NADICA LAKTAŠIĆ ŽERJAVIĆ, MARIJA BOŠNJAK PAŠIĆ, EDUARD VRDOLJAK, DINA LJUBAS KELEČIĆ, ŽELJKO REINER, BRANIMIR ANIĆ, ŽELJKO KRZNARIĆ**

Deskriptori: Nedostatak vitamina D – etiologija, dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija, prevencija; Vitamin D – u krvi, standardi, terapijska primjena; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Procjenjuje se da više od milijarde ljudi diljem svijeta ima niske koncentracije vitamina D zbog čega se s pravom govori o „pandemiji" hipovitaminoze D te se razmatraju teške posljedice za javno zdravstvo. Geografski položaj Republike Hrvatske, posebice kontinentalnog dijela zemlje, čimbenik je rizika od pojave nedostatka vitamina D u populaciji. Cilj je ovih smjernica pružiti kliničarima jasan i jednostavan alat za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u zdravoj populaciji i u različitih skupina bolesnika. Ove su smjernice nastale suradnjom kliničara različitih disciplina koji se bave brojnim aspektima skrbi o bolesnicima u riziku od razvoja nedostatka vitamina D. Utemeljene su na dokazima, prema sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) koji uz snagu dokaza opisuje i razinu preporuke. Temeljni zaključci ovih smjernica odnose se na preporučenu populacijsku koncentraciju vitamina D u krvi koja iznosi 75 – 125 nmol/L te na definiranje preventivnih i terapijskih doza vitamina D za postizanje njegovih preporučenih koncentracija.

Descriptors: Vitamin D deficiency – etiology, diagnosis, complications, drug therapy, prevention and control; Vitamin D – blood, standards, therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. It is estimated that over one billion of people around the globe have low serum values of vitamin D, therefore, we can consider vitamin D deficiency as a pandemic and public health problem. Geographic position of Croatia, especially the continental part of the country, is a risk factor for the development of deficiency of vitamin D in the population. The aim of these guidelines is to provide the clinicians with easy and comprehensive tool for prevention, detection and therapy of vitamin D deficienncy in healthy population and various groups of patients. They were made as a result of collaboration of clinicians of different backgrounds who are dealing with patients at risk of vitamin D deficiency. These guidelines are evidence-based, according to GRADE-system (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), which describes the level of evidence and strength of recommendation. The main conclusions address the recommended serum vitamin D values in the population which should be between 75 and 125 nmol/L and defining recommended preventive and therapeutic dosages of vitamin D in order to reach the adequate levels of serum vitamin D.

Liječ Vjesn 2016;138:121–132

---

* Smjernice Hrvatskog društva za kliničku prehranu HLZ-a, Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za aterosklerozu HLZ-a, Hrvatskog društva za laboratorijsku medicinu HLZ-a, te Hrvatskog društva za osteoporozu, Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara

** **Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.; prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; Dina Ljubas Kelečić, mag. pharm.), **Zavod za endokrinologiju – Referentni centar za metaboličke bolesti kostiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.), **Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (akademik Željko Reiner, dr. med.), **Zavod za neuroimunologiju središnjega živčanog sustava – Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH za demijelinizacijske bolesti središnjega živčanog sustava, Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Marija Bošnjak Pašić, dr. med.), **Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.), **Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Vesna Kušec, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku** (prof. dr. sc. Marija Bošnjak Pašić, dr. med.), **Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.)

** **Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.; Dina Ljubas Kelečić, mag. pharm.), **Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a** (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.; doc. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.), **Hrvatsko neurološko društvo HLZ-a** (prof. dr. sc. Marija Bošnjak Pašić, dr. med.), **Hrvatsko društvo za aterosklerozu HLZ-a** (akademik Željko Reiner, dr. med.), **Hrvatsko društvo za laboratorijsku medicinu HLZ-a** (prof. dr. sc. Vesna Kušec, dr. med.), **Hrvatsko društvo za osteoporozu** (doc. dr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.), **Hrvatsko onkološko društvo** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), **Hrvatsko društvo nutricionista i dijetetičara** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.; doc. dr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. D. Vranešić Bender, Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: dvranesi@kbc-zagreb.hr

Primljeno 23. svibnja 2016., prihvaćeno 6. lipnja 2016.

Vitamin D smatra se najstarijim prohormonom na Zemlji i nesumnjivo je ta drevna molekula usko vezana uz blagostanje svakog oblika života – od fitoplanktona do ljudske vrste.[1] Iako je fiziološka uloga vitamina D poglavito vezana uz održanje muskuloskeletnog sustava, biološka svojstva ovog relativno jednostavnog spoja sežu puno dalje od održanja homeostaze kalcija i fosfata.[2]

Za razliku od ostalih vitamina koji se u organizam unose poglavito prehranom ili dodacima prehrani, vitamin D se može sintetizirati u organizmu, točnije u koži, iz endogenog kolesterola (7-dehidrokolesterola), a pod utjecajem UVB zračenja. Nakon pretvorbe u previtamin D u koži u jetri se metabolizira u 25-hidroksivitamin D (25-OH D) i potom se u bubrezima (ali i drugim tkivima u tijelu) pretvara u aktivni oblik kalcitriol ili 1,25-$(OH)_2$ vitamin D. U ljudi i sisavaca u organizmu se stvara vitamin D_3, a u biljnim izvorima nalazi se vitamin D_2.

Vitamin D trebamo za apsorpciju kalcija iz crijeva kako bi se u djetinjstvu izgradile čvrste kosti te očuvali čvrstoća i zdravlje kostiju u kasnijoj životnoj dobi. Nedostatak vitamina D uzrokovat će slabljenje skeleta, gubitak čvrstoće kostiju i koštane mase s povećanim rizikom od prijeloma kosti. Ako se javi u djetinjstvu, uzrokuje rahitis, a u odraslih osoba osteomalaciju.[3] Istraživanja pokazuju da se nedostatna koncentracija vitamina D u krvi nalazi u 40 – 50% populacije.[4] Zalihe vitamina D smanjuju se sa starenjem, posebice tijekom zime. Smatra se da je stvaranje vitamina D u koži tijekom zimskih mjeseci na položajima sjeverno od 40. paralele neadekvatno. Visoka učestalost njegova nedostatka javnozdravstveni je problem koji se može korigirati prikladnom nadomjesnom primjenom vitamina D. Interes za vitamin D izrazito raste posljednjih godina, uglavnom zbog niza rastućih pogodnosti za zdravlje ljudi. Mnogi geni koji kodiraju proteine za regulaciju proliferacije, diferencijacije i apoptoze dijelom su modulirani vitaminom D. Mnoga tkiva i stanice u organizmu imaju receptore za vitamin D, a neka mogu i samostalno stvarati aktivni oblik tog vitamina (npr. debelo crijevo, dojka, prostata, jajnici). Sve se više otkriva važnost vitamina D u modulaciji rasta stanica, u funkciji neuromuskularnog i imunosnog sustava, u funkciji mozga i riziku od nekih neuroloških bolesti, smanjenju rizika od mnogih kroničnih bolesti, zaštiti od upalnih zbivanja te općenito smanjenju smrtnosti.

Prepoznati su i specifični čimbenici rizika i populacijske skupine kod kojih se može očekivati pojava nedostatka vitamina D. To su: osobe koje se rijetko izlažu suncu, nose zaštitnu odjeću i rabe sredstva za zaštitu od sunca, osobe tamne puti, pretile osobe, osobe koje uzimaju lijekove što utječu na metabolizam vitamina D, hospitalizirani pacijenti, institucionalno smještene osobe, osobe starije dobi, trudnice. Također kod brojnih bolesti mogu se očekivati niske koncentracije vitamina D u krvi, poglavito kod osteoporoze, malapsorpcije različite etiologije, autoimunosnih bolesti, akutnih i kroničnih bolesti bubrega i jetre, zloćudnih, neuroloških, endokrinih i psihijatrijskih bolesti. Nadalje, noviji podaci upućuju na to da je propadanje kognitivnih funkcija u starijih osoba povezano s niskim koncentracijama vitamina D, no za sada nije dokazano da davanje nadomjesne terapije to poboljšava.[5]

U Hrvatskoj ne postoji sustavna strategija obogaćivanja hrane vitaminom D, a geografski položaj, posebice kontinentalnog dijela zemlje, također je čimbenik rizika od pojave nedostatka vitamina D u populaciji. Nadalje, službene europske preporuke za unos vitamina D koje je postavila EFSA (*European Food Safety Agency*) iznose tek 200 IJ za sve populacijske skupine i u izrazitom su neskladu s recentnim znanstvenim spoznajama te se razmatra povišenje sadašnjih preporuka doza za opću populaciju. Također, u EU-u još ne postoje preporuke za različite populacijske skupine, posebice za trudnice, osobe starije dobi, kronične bolesnike i osobe u riziku od pojave različitih kroničnih bolesti.

U ljudi je glavni izvor vitamina D njegova sinteza u koži pod utjecajem izlaganja sunčevu svjetlu. Najbogatiji prirodni izvor vitamina D_3 u hrani jesu ulja iz jetre bakalara i drugih masnih riba. Nadalje, hrana bogata vitaminom D_3 obuhvaća ribu (tuna, srdele, skuša, bakalar, haringa, losos), plodove mora, gljive *shiitake*, goveđu jetru i žumanjak jajeta. Međutim, ukupni unos vitamina D hranom u prosjeku je vrlo malen u populaciji, iznosi svega 20% od ukupnih dnevnih potreba. Stoga su edukacija stanovništva, nadomjesna primjena vitamina D i praćenje koncentracije vitamina D u krvi različitih ugroženih populacijskih skupina posebno važni za zdravlje ljudi.

Ove smjernice nastale su suradnjom kliničara različitih disciplina koji se bave brojnim aspektima skrbi o bolesnicima u riziku od razvoja nedostatka vitamina D. Poglavito se obrađuje primjena peroralnog oblika vitamina D_3, a ne primjena aktivnog oblika kalcitriola ili analoga vitamina D. Pri razvoju smjernica konzultirani su znanstveni i stručni izvori, poglavito iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library.

Ciljevi rada

U Hrvatskoj ne postoje jedinstvene smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D. Svjesni navedenih činjenica i posljedične nužnosti definiranja smjernica za kliničku primjenu vitamina D u Republici Hrvatskoj, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ-a), Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za aterosklerozu HLZ-a, Hrvatskog društva za laboratorijsku medicinu HLZ-a, te Hrvatskog društva za osteoporozu, Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara) organizirali izradu smjernica koje prikazujemo u ovom tekstu.

Smjernice su izrađene da upozore na specifičnosti prepoznavanja i prevencije nedostatka vitamina D, kao i u terapijskoj primjeni kod različitih bolesti koje se manifestiraju njegovim niskim koncentracijama u krvi.

Radna verzija smjernica predstavljena je 21. 3. 2016. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom ožujka, travnja i svibnja 2016., uz uzimanje u obzir primjedaba članova radne skupine pristiglih e-poštom.

Način rada

Tijekom 2016. godine u organizaciji Hrvatskog društva za kliničku prehranu HLZ-a održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu prevencije, prepoznavanja i liječenja nedostatka vitamina D. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 21. 3. 2016. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu HLZ-a, Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za aterosklerozu HLZ-a, Hrvatskog društva za laboratorijsku medicinu HLZ-a, te Hrvatskog društva za osteoporozu, Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara, kao i struč-

Tablica 1. *Preporučene koncentracije 25-OH D u krvi za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti vitamina D*
Table 1.*Recommended serum levels of 25-OH D for verification of deficiency and adequate levels of vitamin D*

25-OH D (nmol/L)*	25-OH D (ng/mL)	Tumačenje/Interpretation
< 30 nmol/L	< 10 ng/mL	Teški nedostatak vitamina D / Extreme deficiency of vitamin D
< 50 nmol/L	< 20 ng/mL	Nedostatak (deficit) vitamina D / Deficiency of vitamin D
< 75 nmol/L	< 30 ng/mL	Manjak (insuficijencija) vitamina D / Insufficiency of vitamin D
≥ 75 nmol/L	≥ 30 ng/mL	Adekvatna razina vitamina D / Adequate level of vitamin D
100 – 125 nmol/L	40 – 50 ng/mL	Potencijalno povoljni učinci kod malignih bolesti / Potentially beneficial effects for malignant diseases
> 250 nmol/L	> 100 ng/mL	Suvišak vitamina D** / Excess**
> 375 nmol/L	> 150 ng/mL	Intoksikacija** / Intoxication**

* Čimbenik preračunavanja: ng/mL × 2,495 = nmol/L.
/ Conversion factor: ng/mL × 2,495 = nmoL/L.
** Suvišak i intoksikaciju potrebno je pratiti individualno mjerenjem koncentracije kalcija, fosfata, PTH i 25-OH D.
/ For excess and intoxication there is a need for individual monitoring of serum calcium, phosphate, PTH and 25-OH D.

njaci iz Kliničkoga bolničkog centra Zagreb (Referentni centar za metaboličke bolesti kostiju i Referentni centar za demijelinizacijske bolesti središnjega živčanog sustava), Kliničkoga bolničkog centra Split, Medicinskog i Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku i Sveučilišta u Splitu. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja odlučeno je da se izrade smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih u Republici Hrvatskoj.

Tijekom ožujka, travnja i svibnja 2016. godine, nakon što je izrađena „radna" verzija teksta, još jedanput smo se konzultirali sa svim članovima tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sličan model izrade smjernica primijenjen je i pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije,[6] Hrvatskih smjernica za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti,[7] Hrvatskih smjernica za prehranu osoba starije dobi (1. i 2. dio),[8,9] Hrvatskih smjernica za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije[10] te Hrvatskih smjernica za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika.[11]

Preporučene koncentracije vitamina D u krvi i smjernice za određivanje njegova statusa

Pokazatelj statusa vitamina D u organizmu jest koncentracija 25-OH D. Poluvijek 25-OH D u krvotoku iznosi 2 tjedna. Iako preporučene koncentracije u krvi nisu potpuno usuglašene, smatra se da koncentracija niža od 75 nmol/L (30 ng/L) upućuje na manjak ili insuficijenciju (hipovitaminozu D). Koncentracije niže od 50 nmol/L (20 ng/mL) upućuju na nedostatak ili deficit vitamina D. Općenito, stručnjaci su suglasni da su koncentracije 25-OH D od 75 do 150 nmol/L poželjne u populaciji, a one niže od 50 nmol/L nedostatne za zdravlje muskuloskeletnog sustava.[12]

Tablica 2. *Čimbenici rizika od razvoja nedostatka vitamina D u odraslih (prilagođeno prema [21] i [15])*
Table 2. *Risk factors for vitamin D deficiency in adult population (adapted by [21] i [15])*

- Znakovi, simptomi i/ili planirana terapija rahitisa, osteoporoze ili osteomalacije / Signs, symptoms or planned therapy of rickets, osteoporosis or osteomalacia
- Povišena aktivnost alkalne fosfataze uz normalne vrijednosti krvnih pokazatelja funkcije jetre / High level of alkaline phosphatase with normal values of serum liver parameters
- Hiperparatiroidizam, hipokalcemija ili hiperkalcemija, hipofosfatemija / Hyperparathyroidism, hypo- or hypercalcemia, hypophosphatemia
- Malapsorpcija (npr. cistična fibroza, sindrom kratkog crijeva, upalna bolest crijeva, neliječena celijakija, barijatrijski zahvat, radijacijski enteritis) / Malabsorption (e.g.cystic fibrosis, short bowel syndrome, inflammatory bowel disease, untreated celiac disease, bariatric surgery, radiation enteritis)
- Tamna put ili dugotrajno izbjegavanje/nemogućnost izlaganja sunčevu svjetlu (zbog kulturoloških, medicinskih ili profesionalnih razloga) / Dark skin, decreased sun exposure (due to cultural, medical or professional reasons)
- Učestala uporaba zaštitnih sredstava za sunce / Heavy use of suncreens
- Primjena lijekova koji utječu na sniženje koncentracije 25-OH D u krvi (poglavito glukokortikoidi, antiepileptici i antimikotici) / Use of medications (glucocorticoids, antiseizure medications, antifungals)
- Bolesnici s kroničnim bubrežnim bolestima (KK < 65 ml/min) i bolesnici s bubrežnim presatkom / Patients with chronic kidney disease (CC <65 ml/min) and patients with kidney transplant
- Zatajenje jetrene funkcije / Liver failure
- Trudnoća i dojenje / Pregnancy and lactation
- Starija životna dob (> 50 god.), osobito s anamnestičkim podatkom padova i prijeloma / Older age (> 50 years), especially with history of falls and fractures
- Pretilost (BMI > 30) / Obesity (BMI>30)
- Granulomatozne bolesti (sarkoidoza, tuberkuloza, histoplazmoza, kokcidioza, berilioza) / Granuloma-forming disorders (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, coccidiomycosis, berylliosis)
- Neke vrste limfoma / Some lymphomas

Maksimalna intestinalna apsorpcija kalcija postiže se kada je koncentracija vitamina D u krvi iznad 75 nmol/L.[13] Paratiroidni hormon luči se pojačano kod koncentracije 25-OH D niže od 77 nmol/L te je pojačano lučenje također pokazatelj insuficijencije vitamina D.[14] Suviškom vitamina D (hipervitaminozom D) smatra se kad je koncentracija 25-OH D viša od 250 nmol/L i uz hiperkalcemiju, a toksični se učinci opažaju pri koncentracijama 25-OH D > 375 nmol/L u krvi.[1]

Preporuke koje se temelje na smjernicama the Endocrine Society,[15] the National Osteoporosis Foundation,[16] the International Osteoporosis Foundation[17] i the American Geriatric Society[18] upućuju na to da je poželjna koncentracija u osoba starije dobi > 75 nmol/L radi smanjenja rizika od padova i prijeloma.

Preporuke vrijednosti koncentracija 25-OH D za dijagnozu nedostatka vitamina D prikazane su u tablici 1.

Mjerenje 25-OH D

Mjerenje 25-OH D je automatizirano i pristupačno, a komercijalne metode temeljene su na načelu metoda s ligandima (reakcijska smjesa sadržava protutijelo na dio molekule 25-OH D). Metoda zlatnog standarda jest tekućinska kromatografija tandemska masena spektrometrija (engl. *liquid chromatography tandem mass spectrometry* – LCMS).[19,20] Metode mjerenja 25-OH D moraju biti usklađene prema Programu standardizacije vitamina D (engl. *Vitamin D*

Tablica 3. *Preporuke za preventivnu primjenu vitamina D (prilagođeno prema [3] i [15])*
Table 3.*Guidelines for preventive use of vitamin D (adapted according to [3] and [15])*

	Prilagođene preporuke IOM-a za opću populaciju / Adapted Guidelines of IOM for general population		Prilagođene preporuke *Endocrine Practice Guidelines Committee* za bolesnike s rizikom od nedostatka vitamina D / Adapted Guidelines of *Endocrine Practice Guidelines Committee* for the patients at risk of vitamin D deficiency	
Dobna skupina /Age and gender	Preporučeni dnevni unos /Recommended daily intake	Dopuštena gornja granica unosa /Upper tollerable intake	Preporučeni dnevni unos /Reccomended daily intake	Dopuštena gornja granica unosa /Upper tolerable intake
Muškarci i žene /Male and female > 18 god.	600 IJ	4000 IJ	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Muškarci i žene /Male and female > 70 god.	800 IJ	4000 IJ	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Trudnoća i laktacija /Pregnancy and lactation	600 IJ	4000 IJ	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Pretilost /Obesity	–	–	2 – 3 puta više od preporuka za pojedinu životnu dob / 2–3 × more than specific age recommendation	4000 IJ

Standardization Program – VDSP), a kalibrator sljediv prema referentnom standardu ovog analita SRM 2972 Nacionalnog instituta za standarde i tehnologiju Sveučilišta u Gentu (engl. *National Institute for Standards and Technology* – NIST). Unatoč kriterijima standardizacije metoda s ligandima, ali i metoda LCMS-a, postoji znatna razlika u rezultatima između metoda, proizvođača i laboratorija. Dobra laboratorijska praksa nalaže sudjelovanje u vanjskoj kontroli kvalitete radi provjere postojanosti kvalitete mjernog postupka (DEQAS u Europi, *College of American Pathologists* u SAD-u). Upravo zbog metodoloških manjkavosti preporučuje se provoditi mjerenja u istom laboratoriju.

Indikacije za određivanje koncentracije 25-OH D u krvi

Prema Smjernicama *Royal College of Pathologists of Australasia*[21] i Hollicku i suradnicima,[15] preporučuje se mjerenje 25-OH D samo osobama u kojih su prisutni rizični čimbenici za nedostatak vitamina D. Ne preporučuje se mjerenje koncentracije 25-OH D u krvi zdravih osoba bez rizičnih čimbenika. U tablici 2. navedeni su najčešći čimbenici rizika, odnosno indikacije za određivanje koncentracije 25-OH D u krvi.

Ponovljeno određivanje koncentracije 25-OH D u krvi preporučuje se tri mjeseca nakon uvođenja liječenja pripravcima vitamina D. Kontrolno mjerenje koncentracije 25-OH D važno je pri liječenju visokim dozama tog vitamina, ali i kod bolesnika koji su ujedno na terapiji bisfosfonatima i u osoba s rizikom od prijeloma kuka. U rizičnih skupina za nastanak hipovitaminoze D preporučuje se mjerenje na kraju zimskog razdoblja zbog sezonskog kolebanja koncentracija. Naime, u području sjeverne hemisfere koncentracije 25-OH D više su u ljetnim mjesecima (travanj–listopad), a niže u zimskim (studeni–ožujak).[22]

Preventivna primjena vitamina D

Procjenjuje se da više od milijarde ljudi diljem svijeta ima niske koncentracije vitamina D zbog čega se s pravom govori o „pandemiji“ hipovitaminoze D te se razmatraju teške posljedice za javno zdravstvo.[15] Rizične skupine za hipovitaminozu D uključuju osobe s nedovoljnim izlaganjem suncu (osobito dojenčad) i osobe koje žive na prostorima veće zemljopisne širine (iznad 40° geografske širine).[23] Neizlaganje suncu iz objektivnih ili subjektivnih razloga najčešći je razlog manjka vitamina D.[24] Upotreba sredstava za zaštitu od sunca sa zaštitnim faktorom 30 smanjuje sintezu vitamina D za više od 95%. Nadalje, osobe tamne puti moraju se izložiti suncu 3 – 5 dulje da bi proizvele jednaku količinu vitamina D kao i svjetlopute osobe.[15]

Starije osobe imaju povećan rizik od nedostatka vitamina D zbog nedovoljnog izlaganja suncu, ali i smanjene sposobnosti stvaranja vitamina D u koži. Smatra se da osobe od 70 godina i više imaju samo trećinu sposobnosti stvaranja vitamina D od sposobnosti 20-godišnjih osoba.[25,26]

Budući da se vitamin D pohranjuje u masnome tkivu, pretilost (BMI > 30) također je prepoznata kao nezavisni rizični čimbenik za nedostatak vitamina D, odnosno ova skupina ima na raspolaganju manje količine slobodnog vitamina D.[27] I trudnice i dojilje, nezavisno od uzimanja prenatalnih vitaminskih pripravaka, a zbog povećanih potreba, imaju povećan rizik od hipovitaminoze D.[15]

Suvremene preporuke američkog Instituta za medicinu[3] savjetuju unos od 400 IJ vitamina D na dan kod djece do godinu dana, 600 IJ vitamina D na dan za osobe u dobi od 1 do 70 godina te 800 IJ vitamina D na dan za starije od 70 godina.[28] Budući da je nedostatak vitamina D vrlo rasprostranjen pa je u riziku velik dio populacije, Američko društvo za endokrinologiju savjetuje da se preporuke IOM-a uzmu kao minimalni preporučeni unos te je donijelo revidirane smjernice za unos vitamina D kod pacijenata u riziku od manjka vitamina D gdje se za odrasle osobe preporučuje dnevni unos od 1500 do 2000 IJ.[15] Preporuke za preventivnu primjenu vitamina D u općoj populaciji (prema *Institute of Medicine*) i za pacijente u riziku od nedostatka vitamina D (*Endocrine Practice Guideline Committee*) prikazane su u tablici 3.

Liječenje vitaminom D

Nedostatak vitamina D može se uspješno liječiti njegovim pripravcima kod većine pacijenata s manjkom tog vitamina.[15] Orijentacijski se može izračunati da se za svakih 100 IJ unesenog vitamina D_3 koncentracija 25-OH D u krvi povisi za 1,75 – 2,5 nmol/L.[29] Unatoč bojazni od intoksikacije vitaminom D današnja saznanja upućuju na to da je primjena vitamina D sigurna. Štoviše, pokazalo se da tek doza od 50.000 IJ vitamina D na dan tijekom nekoliko mjeseci može uzrokovati intoksikaciju.[30]

Preporučene doze liječenja kod dokazanog nedostatka vitamina D navedene su u tablici 4.

Tablica 4. *Terapijska primjena vitamina D kod dokazanog nedostatka ovisno o dobi i komorbiditetima (prilagođeno prema [15] i [31])*
Table 4. *Vitamin D therapy for verified deficiency depending on age and comorbidities (adapted according to [15] and [31])*

Dob/komorbiditet Age / comorbidity	Preporuka (IJ/dan) Recommendation (IU/day)
18+ godina 18+ years	Tijekom 8 tjedana: 6000, potom održavanje s: 1500 – 2000 / For 8 weeks: 6.000, Then maintenance with :1.500-2.000
Pretilost, malapsorpcija, lijekovi koji utječu na metabolizam vitamina D / Obesity, malabsorption, medications that affect metabolism of vitamin D	Minimalno 6000 – 10.000 do koncentracije 25-OH D > 75 nmol/L, potom održavanje s: 3000 – 6000 / Minimum: 6.000–10.000 up to serum level of 25-OH D >75 nmol/L Then maintenance with: 3.000 -6.000,
Ekstrarenalna produkcija $1,25(OH)_2$ D (npr. sarkoidoza, tuberkuloza, kronične gljivične infekcije) / Extrarenal production of 1,25(OH)2D (e.g. sarcoidosis, tuberculosis, chronic fungal infections)	Terapija vitaminom D do postizanja koncentracije 25-OH D 50 – 75 nmol/L uz praćenje koncentracije 25-OH D i kalcija u krvi kako bi se spriječile hiperkalcemija i hiperkalciurija koje se mogu javiti kod koncentracije 25-OH D > 75 nmol/L / Vitamin D therapy up to serum level 50 – 75 nmol/L with continuous serum level measurements of 25-OH D and calcium in order to prevent hypercalcemia and hypercalciuria that can occur at serum levels 25-OH D >75 nmol/L
Primarni hiperparatiroidizam / Primary hyperparathyroidism	Terapija vitaminom D prema potrebi uz praćenje koncentracije kalcija u krvi. Kod većine pacijenata koncentracija kalcija u krvi neće se povisiti, a PTH u krvi mogao bi se čak sniziti / Vitamin D therapy according to individual needs, with monitoring of serum calcium. Most of the patients will not have high serum calcium levels, and PTH could even decrease.

Značenje vitamina D u nekim bolestima i stanjima

Osteoporoza i rizik od padova

Vitamin D ključna je karika u prevenciji i liječenju osteoporoze, jer potiče intestinalnu apsorpciju kalcija koja je pak osnovni preduvjet normalne homeostaze kosti.

Brojne su terapijske opcije na raspolaganju za prevenciju i terapiju gubitka koštane mase, a posebno su važne za žene u postmenopauzi i osobe starije dobi. Prva linija zaštite od gubitka koštane mase jesu pravilna prehrana, tjelesna aktivnost te adekvatan unos vitamina D i kalcija.

Postoje razne smjernice endokrinoloških društava diljem svijeta koje preporučuju unos kalcija i vitamina D. Smjernice se temelje na metaanalizama i sustavnim pregledima te uglavnom upućuju na *dnevni unos od 800 do 1200 mg kalcija (iz hrane i dodataka prehrani) te 800 – 2000 IJ vitamina D za žene u postmenopauzi s osteoporozom*.[32,33] Češće se primjenjuju maksimalne doze u prva tri mjeseca, a poslije se daju doze održavanja koje obično iznose 800 – 1600 IJ na dan. Također, preporuka je da se barem polovica potrebe za kalcijem osigura hranom.

Primjena analoga vitamina D ili aktiviranog oblika vitamina D (kalcitriol) za prevenciju i liječenje osteoporoze preporučuje se osobama kod kojih je vitamin D_3 nedjelotvoran, uz napomenu da je potrebna kontrola kalcija zbog mogućnosti predoziranja (npr. starija dob, kronično zatajenje bubrega, jetrena bolest, nakon transplantacije organa i uz liječenje glukokortikoidima). Spomenuti oblici važna su terapijska opcija u bolesnika sa sekundarnim hiperparatiroidizmom u kroničnim bolestima bubrega i teškim malapsorpcijama te drugim stanjima opisanim u odjeljku „Kada se ne preporučuje primjena vitamina D_3?“

Učinkovitost nadomjesne primjene vitamina D_3 i poželjnih koncentracija vitamina D u krvi potanko je ispitana i potvrđena brojnim istraživanjima u području održanja poželjnih vrijednosti gustoće kosti, poboljšanja u starijoj dobi ili institucionaliziranih bolesnika te smanjenja učestalosti padova, prijeloma i poboljšanja mišićne funkcije. Primjerice, veliko istraživanje NHANES-III koje je uključilo 13.432 ispitanika pokazalo je pozitivnu povezanost koncentracije 25-OH vitamina D u krvi i mineralne gustoće koštane mase. U brojnim opservacijskim studijama niske koncentracije vitamina D u krvi povezane su s većim rizikom od prijeloma kuka i povećanim rizikom od pada.

Oralno doziranje vitamina D ovisi o prirodi i težini nedostatka. U normalnim okolnostima primjena svakih 100 IJ vitamina D_3 povisuje koncentraciju u krvi za 1,75 – 2,5 nmol/L do vrijednosti 25-OH D na 100 nmol/L u krvi.[34]

Visokorizičnim pacijentima (25-OH D < 50 nmol/L) opravdano je dati 50.000 IJ vitamina D_2 ili D_3 oralno jedanput na tjedan tijekom 6 – 8 tjedana, nakon čega slijedi doza potrebna za održavanje (800 – 2000 IJ). Ako su vrijednosti 25-OH D između 50 i 75 nmol/L, primjena 600 – 800 IJ vitamina D_3 na dan može biti dovoljna za održavanje ciljne koncentracije u krvi. U bolesnika s malapsorpcijom oralno doziranje i trajanje liječenja ovisi o sposobnosti apsorpcije vitamina D. Moguće je da budu potrebne doze i više od 10.000 IJ vitamina D na dan (kod gastrektomije ili malapsorpcije). Navedene preporuke uglavnom su sukladne smjernicama endokrinoloških društava u liječenju nedostatka vitamina D.[15]

U odraslih osoba s nedostatkom vitamina D savjetuje se doza njegova održavanja od 1500 do 2000 IJ na dan kako bi vrijednosti 25-OH D u krvi bile iznad 75 nmol/L. Višestruki režimi doziranja pokazali su se učinkovitima u liječenju manjka vitamina D specifičnih populacija.[35,36] Izgleda da je ipak najvažnija kumulativna doza od 1500 IJ na dan za učinak, no najviše jedanput na mjesec. Visoka godišnja oralna doza od 500.000 IJ vitamina D_3 imala je neželjeni učinak povećanja broja padova i prijeloma u starijih odraslih osoba.[13]

Za prevenciju padova u osoba dobi > 65 godina nužno je osigurati koncentraciju 25-OH D u krvi od najmanje 60 nmol/L pri čemu dolazi do smanjenja RR za pad od 23%, a to zahtijeva nadoknadu dnevnom dozom vitamina D od najmanje 700 – 1000 IJ.[27] Dostatan unos vitamina D i ukupnog kalcija hranom ili u obliku nadomjestaka treba procijeniti na temelju individualnog rizika i laboratorijskih nalaza te provoditi korekciju nadomjesne terapije prema periodičnim godišnjim kontrolama.

Dijabetes

Mnoga epidemiološka istraživanja pokazala su korelaciju između nedostatka vitamina D i povećane incidencije dijabetesa tipa 1. Prema nekima se incidencija ove bolesti smanjuje nadoknadom vitamina D u ranom djetinjstvu.[37] Primjerice, dojenčadi koja je u Finskoj primala najmanje 2000 IJ na dan tijekom prve godine života smanjen je rizik od razvitka dijabetesa tipa 1 tijekom sljedećih trideset godina života za čak 78%.[38]

Nedostatak vitamina D povezan je i s višom incidencijom dijabetesa tipa 2 te se smatra da utječe na njegovu patogenezu. Kod pretilih su osoba koncentracije 25-OH D niže, što

bi moglo biti poveznica između nedostatka vitamina D i dijabetesa, međutim, unatoč tomu, utvrđeno je da vitamin D izravno utječe na otpuštanje inzulina iz beta-stanica gušterače u odgovoru na hipoglikemiju. Također, vitamin D povećava osjetljivost na inzulin, regulirajući ekspresiju gena inzulinskog receptora.[39]

Kada govorimo o vezi između određene koncentracije 25-OH D u krvi i incidenciji dijabetesa tipa 2, potrebno je istaknuti rezultate nekoliko metaanaliza kohortnih i *case--control* studija. Studija NHANES III pokazala je negativnu korelaciju između koncentracije 25-OH D i incidencije dijabetesa tipa 2, odnosno pri višim koncentracijama vitamina D u krvi rizik od dijabetesa tipa 2 bio je niži.[40] Prema rezultatima istraživanja *Women´s Health Initiative*, čini se da je unos od 400 IJ na dan prenizak s obzirom na to da navedena doza tijekom 7 godina nije pokazala zaštitni učinak na incidenciju dijabetesa tipa 2.[41] Nakon 3 godine istraživanja ispitanice koje su dobivale aktivnu supstanciju imale su za samo 23 nmol/L višu koncentraciju vitamina D u krvi od ispitanica koje su primale placebo.

S druge strane, u randomiziranoj studiji kontroliranoj placebom unos od *4000 IJ na dan tijekom 6 mjeseci* pokazao se prikladnim za smanjenje inzulinske rezistencije, a *optimalna koncentracija* vitamina D u krvi za smanjenje inzulinske rezistencije iznosi *između 80 i 119 nmol/L*.[42]

Hipertenzija i kardiovaskularne bolesti

Vitamin D djeluje na mnoge komponente kardiovaskularnog sustava, uključujući regulaciju arterijskog tlaka i renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Vitamin D utječe izravno na vaskularne stanice i modulira metabolizam kalcija te prevenira pojavu sekundarne hiperparatireoze.

Antihipertenzivni učinci vitamina D posebno su izraženi u osoba s nedostatkom vitamina D i povišenim krvnim tlakom.[43] Metaanalize randomiziranih kliničkih studija pokazale su da nadomjesna primjena vitamina D snižava sistolički krvni tlak za 2 – 6 mmHg. Iako još ne postoji suglasje o terapijskoj primjeni vitamina D kod hipertenzije, brojni autori upozoravaju na visoku učestalost nedostatka vitamina D i, s druge strane, sigurnu i jeftinu terapijsku opciju s obećavajućim kliničkim podacima te se sve više zagovara primjena vitamina D kod arterijske hipertenzije.[44]

U metaanalizi 19 istraživanja povezanosti niske razine 25-OH D i incidencije bolesti kardiovaskularnog sustava na gotovo 7000 ispitanika dokazana je veza između vitamina D i veće incidencije koronarne bolesti srca i moždanog udara. U navedenoj studiji koncentracije 25-OH D u krvi niže od 60 nmol/L linearno su inverzno povezane s višim rizikom od koronarne bolesti srca.

Za vrijednosti koje su više od 60 nmol/L iz dosadašnjih istraživanja ne može se jasno zaključiti radi li se o povećanom ili smanjenom riziku od kardiovaskularnih bolesti.[45] Trenutačno dostupna randomizirana klinička istraživanja ne pokazuju kauzalnu vezu između unosa nadomjestaka vitamina D i smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja. Stoga su potrebna nova istraživanja na ovom polju koja bi dala konkretnije odgovore.[46]

Prema nekoliko istraživanja, razina vitamina D značajno je niža u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Također, postoji trend prema nižim razinama vitamina D s povećanjem težine koronarne bolesti srca, no te razlike često nisu statistički značajne.

Za sada nema smjernica kardioloških društava koje bi upućivale na optimalnu dozu i indikacije za doziranje vitamina D u kardiološkim bolestima. Međutim, uzmemo li u obzir znatnu učestalost nedostataka, smatra se da adekvatna primjena može biti korisna za opće zdravlje populacije.

Gastrointestinalne bolesti

U bolesnika kod kojih se javlja malapsorpcija potrebe za vitaminom D i kalcijem, kao i brojnim drugim nutrijentima povišene su. Niske koncentracije vitamina D u krvi bilježe se kod različitih gastroenteroloških bolesti koje zahvaćaju tanko crijevo, hepatobilijarni sustav i gušteraču, poput Crohnove bolesti, neliječene celijakije i sindroma kratkog crijeva. Nedostatak vitamina D može se javiti i u situacijama narušene gastrointestinalne funkcije, kao i kod pacijenata koji su podvrgnuti parcijalnoj ili totalnoj gastrektomiji i barijatrijskoj kirurgiji. Općenito, resekcije i upalne promjene te smanjena apsorpcijska površina proksimalnog dijela tankog crijeva rizik su za pojavu nedostatka vitamina D.[47–49]

Istraživanja na oboljelima od upalnih bolesti crijeva (IBD) pokazala su česte suboptimalne koncentracije vitamina D u krvi koje se povezuju s povećanim rizikom od relapsa i kirurškog zahvata povezanog s IBD-om te smanjenom kvalitetom života.[50] Deficit vitamina D prisutan je kod 22 – 70% bolesnika s Crohnovom bolesti i u 45% bolesnika s ulceroznim kolitisom, dok su niske vrijednosti vitamina D (< 25 nmol/L) prisutne i kod pacijenata s novootkrivenom bolešću.[51,52]

Intervencijske studije upućuju na potencijal smanjenja vrijednosti markera upalne aktivnosti primjenom vitamina D. Koncentracija vitamina D u krvi pri kojoj se takav učinak očituje kreće se u rasponu od 75 do 100 nmol/L.[53]

Pacijenti s upalnim bolestima crijeva u dodatnom su riziku od pojave osteopenije i osteoporoze zbog terapije kortikosteroidima, restriktivnih dijeta, smanjenog izlaganja suncu, uz malapsorpciju koja se učestalo javlja. Uloga vitamina D u metabolizmu kostiju kod bolesnika s IBD-om još nije definirana; smatra se da vitamin D modulacijom upalnih mehanizama utječe na tijek bolesti. U bolesnika s Crohnovom bolesti deficit vitamina D nije samo posljedica već i uzrok upale koja može dovesti do gubitka koštane mase putem imunosnog odgovora posredovanog Th1-limfocitima.[52,54]

Visoka učestalost nedostatka vitamina D susreće se osobito kod Crohnove bolesti, a novije studije pokazuju da klinička aktivnost bolesti i kvaliteta života oboljelih značajno koreliraju s koncentracijom vitamina D u krvi, što upućuje na potrebu nadomjesne primjene.[55]

Iako još ne postoji optimalni protokol nadomjesne primjene vitamina D kod upalnih bolesti crijeva, preporučuje se postizanje koncentracije vitamina D u krvi između 75 i 125 nmol/L. Ta vrijednost pokazala se sigurnom i može povoljno djelovati na aktivnost bolesti. Smatra se da bi se dnevne doze za ovu populaciju trebale kretati između 1800 i 10.000 IJ.[56]

Barijatrijska kirurgija može dovesti do različitih nutritivnih deficita, a hipovitaminoza D dobro je opisana u literaturi. Prema recentnomu sustavnom preglednom članku, u pretilih bolesnika, prije i poslije barijatrijske kirurgije, unatoč različitim doziranjima vitamina D, perzistira hipovitaminoza D (< 75 nmol/L). Iz većine studija proizlazi da je za postizanje odgovarajućeg povišenja razine 25-OH D u krvi potrebno uobičajenu dnevnu dozu od 400 do 2000 IJ povisiti na 1100 – 7100 IJ. Autori smatraju da su potrebna dalj-

nja istraživanja kako bi se utvrdila optimalna doza vitamina D za postizanje željenih vrijednosti 25-OH D u ovoj populaciji te da se utvrdi varijabilnost doze ovisno o kirurškom postupku.[57]

Nealkoholni steatohepatitis (NASH), kroničnu bolest jetre s visokom prevalencijom u zapadnim zemljama (do 30%),[58] često prati nedostatak vitamina D koji prema nekim studijama i korelira s težinom bolesti.[59] Prema dvostruko slijepoj intervencijskoj studiji kontroliranoj placebom (n = 53) (Sharifi i sur.), suplementacija vitaminom D_3 (50.000 IJ svakih 14 dana tijekom 4 mjeseca) kod odraslih bolesnika s NASH-om pokazala je znatan utjecaj na smanjenje malondialdehida (MDA), markera lipidne peroksidacije i upalnog biomarkera hs-CRP-a.[60] Autori smatraju da bi suplementacija vitaminom D_3 mogla biti adjuvantna terapija u liječenju sustavne upale kod NASH-a.

Iako je velik nedostatak vitamina D prisutan kod 1/3 bolesnika s kroničnim bolestima jetre,[61] nadomjesna primjena vitamina D nije jasno određena, a stručnjaci iskustveno propisuju vitamin D u dozama od 2000 do 4000 IJ na dan ovisno o vrijednostima 25-OH D u krvi.[62]

Kod većine gastrointestinalnih bolesti rabi se peroralni oblik vitamina D_3; kod teških malapsorpcija i nemogućnosti apsorpcije taj oblik može biti nedjelotvoran pa je potrebno posegnuti za aktivnim oblikom, kalcitriolom ili analozima vitamina D te u određenim situacijama njegovoj intravenskoj primjeni. Redovito se optimalne doze i oblici vitamina D (i kalcija) kod gastrointestinalnih bolesti trebaju odrediti empirijski i usklađuju se prema vrijednostima koncentracija kalcija, fosfata, alkalne fosfataze, 25-OH D, PTH u krvi te 24-satnog kalcija u urinu.

Zloćudne bolesti

Istraživanja na kulturi stanica i eksperimentalne studije na životinjama pokazuju da 1,25$(OH)_2$ D (kalcitriol) potiče stanično dijeljenje, inhibira proliferaciju vaskularnih i tumorskih stanica te ima protuupalna i proapoptotska svojstva.[63]

Većina epidemioloških studija potvrdila je pozitivnu povezanost više koncentracije vitamina D i njegova većeg unosa s nižom incidencijom karcinoma debelog crijeva uz ovisnost o dozi i postignutoj koncentraciji tog vitamina. Optimalna koncentracija 25-OH D za prevenciju karcinoma debelog crijeva jest oko 100 nmol/L. Dokazano je da stanice tumora debelog crijeva imaju VDR preko kojeg 1,25-$(OH)_2$ D utječe na njihovu diferencijaciju i reducira proliferaciju tako da 1,25$(OH)_2$ D utječe ne samo na pojavnost već i na tijek maligne bolesti.[27]

Metaanalize opservacijskih studija upućuju na mogućnost postojanja veze između viših koncentracija vitamina D u krvi i blagog smanjenja incidencije karcinoma kolorektuma, a zabilježeno je da se za svaki porast od 12,5 nmol/L u plazmi rizik snižava za 6%. Nadalje, metaanalize opservacijskih studija zabilježile su i povećan rizik od smrtnosti od svih vrsta karcinoma, ali samo kod muškaraca.[64]

Poveznica između više razine vitamina D i karcinoma prostate i dojke nije utvrđena.[64] Dodatno, ni prikupljeni i analizirani rezultati 10 kohortnih studija nisu otkrili znatnu vezu između razine vitamina D i rjeđih vrsta karcinoma (endometrija, jednjaka, želuca, bubrega, jajnika, gušterače i ne-Hodgkinova limfoma). Štoviše, viši rizik od karcinoma gušterače zabilježen je kod koncentracija vitamina D u krvi viših od 100 nmol/L.[65]

Randomizirano kliničko istraživanje *Women's Health Study*, u kojem je sudjelovalo više od 35 tisuća ispitanica, nije pokazalo razliku između skupine koja je unosila 400 IJ vitamina D na dan u kombinaciji s kalcijem tijekom 7 godina i skupine koja je unosila placebo na incidenciju karcinoma i ukupnu smrtnost.[66] Međutim, u studiji američkih znanstvenika u kojoj je ispitivana doza iznosila 1000 IJ vitamina D u kombinaciji s kalcijem, zabilježeno je znatno smanjenje rizika od karcinoma svih vrsta te ukupne smrtnosti.[64]

Razvidno je da nedostaju opsežna istraživanja i kvalitetni znanstveni podaci o primjeni vitamina D u oboljelih od malignih bolesti. Međutim, dobro su dokumentirani rizici od gubitka koštane mase, osteoporoze i fraktura u ovoj populaciji. Oboljeli od malignih bolesti u povećanom su riziku od nedostatka vitamina D, a to se obilježje ujedno veže uz mišićnu slabost, muskuloskeletnu bol te povećan rizik od fraktura. Stoga se određivanje koncentracije 25-OH D i nadoknada u slučaju nedostatka vitamina D smatraju potencijalno korisnim strategijama u ovoj skupini bolesnika.[67]

Pacijentice u menopauzi s ranim hormonski ovisnim rakom dojke koje primaju adjuvantnu hormonsku terapiju s aromataznim inhibitorima imaju visok rizik od nastanka osteoporoze.

Prema smjernicama Europskog onkološkog društva svim pacijentima koji su pod terapijom koja negativno utječe na koštano zdravlje (ovarijska supresija/ablacija, aromatazni inhibitori, androgena deprivacijska terapija) savjetuje se uzimati hranu bogatu kalcijem, umjerena tjelovježba i unos 1000 – 2000 IJ vitamina D svaki dan.[68]

Prema smjernicama Američkog društva za rak i Američkog društva za kliničku onkologiju, kod pacijenata starijih od 50 godina s rakom dojke treba razmotriti suplementaciju kalcijem (ukupno 1200 mg na dan) i vitaminom D_3 600 – 1000 IJ na dan.[69]

U našoj nedavno objavljenoj prospektivnoj, neintervencijskoj studiji, u kojoj je sudjelovalo 438 postmenopauzalnih pacijentica koje su primale aromatazne inhibitore pokazane su dvije važne činjenice: da je denzitometrija skeleta kao obavezna i savjetovana pretraga kod takvih bolesnica bila napravljena u samo 41% bolesnica te da je vitamin D onkolog propisao samo kod 71,7% pacijentica, što je u suprotnosti s navedenim smjernicama gdje se spomenuta pretraga i terapija vitaminom D savjetuju svim bolesnicama. U zaključku liječnici onkolozi trebaju poraditi na unaprjeđenju kvalitete zbrinjavanja i održavanju koštanog zdravlja bolesnica u postmenopauzi koje primaju adjuvantnu hormonsku terapiju s aromataznim inhibitorima.[70]

Autoimunosne bolesti

Vitamin D je važan regulator imunosnog odgovora čije djelovanje nije jednoznačno, već ovisi o vrsti imunosnog podražaja. Nedostatak vitamina D povezuje se s povećanom učestalošću infekcija, i bakterijskih i virusnih, uključujući i tuberkulozu, što upućuje na ulogu vitamina D u prirođenoj imunosti. Vitamin D ima važnu ulogu i u stečenoj imunosti, tj. djeluje kao imunomodulator, kočeći ili potičući različite imunosne procese.[27,67,71]

Poznato je da polimorfizmi gena koji kodiraju proteine uključene u metabolizam i transport vitamina D utječu na njegov status u organizmu. Pregledni rad Jolliffea i suradnika pokazao je da su najčešće zabilježeni polimorfizmi gena DBP, CYP2R1 i DHCR7 utjecali na koncentraciju 25-OH

vitamina D, dok su polimorfizmi gena receptora vitamina D (VDR) najčešće povezivani s izvanskeletnim djelovanjima, osobito s autoimunosnim i infektivnim bolestima.[72]

Kada je riječ o autoimunosnim bolestima, veza između unosa odnosno statusa vitamina D i prevalencije bolesti do sada je identificirana za upalne bolesti crijeva (IBD), multiplu sklerozu, reumatoidni artritis (RA), sistemski eritemski lupus (SLE), sistemsku sklerozu (SSc) i dijabetes melitus tipa 1.[73]

U bolesnika s autoimunosnim bolestima bilježi se visoka učestalost nedostatka vitamina D, posebice kod sistemskog lupusa i sistemske skleroze. U bolesnika oboljelih od SLE-a s izraženim deficitom vitamina D uočen je teži tijek bolesti te je to opažanje dovelo do hipoteze da bi nedostatak vitamina D mogao pogoršati tijek bolesti. Na animalnim modelima primjena vitamina D dovela je do znatnih poboljšanja. Ipak, još nemamo takve podatke za primjenu kod ljudi te je potrebno provesti još istraživanja o toj tematici.

Bolesnici sa sistemskom sklerozom često se prezentiraju niskim koncentracijama vitamina D u krvi. Razlog tomu su neke od karakteristika bolesti, uključujući zahvaćenost kože, oštećenja bubrega te malapsorpciju kod zahvaćenosti probavnog sustava. Dodatno moguće objašnjenje nedostatka vitamina D u bolesnika s autoimunosnim bolestima jest prisutnost neutralizirajućih antitijela na vitamin D. Primjerice, jedno novije istraživanje pokazalo je znatno veću prisutnost anti-25-OH D antitijela u bolesnika sa sistemskom sklerozom u usporedbi s kontrolnom populacijom.[74]

Oboljeli od RA imaju niže koncentracije vitamina D u odnosu prema zdravim kontrolnim ispitanicima. Također, aktivnost bolesti je u negativnoj korelaciji s koncentracijom vitamina D u krvi.[75]

Primjena vitamina D (2 × 1000 IJ/dan) pozitivno je utjecala na smanjenje broja relapsa u oboljelih s deficitom tijekom razdoblja od 2 godine iako to nije bilo statistički značajno.[76]

Koncentracija 25-OH D u krvi u oboljelih od SLE-a u negativnoj je korelaciji s aktivnošću bolesti.[77] Kao najsnažniji prediktori (navješćivači) kritično niskih koncentracija vitamina D (< 10 ng/mL, odnosno < 24,96 nmol/L) identificirani su prateći bubrežni komorbiditeti i fotosenzitivnost kože.[78] S druge strane, primjena vitamina D i njegovih sintetskih analoga u mišjim modelima SLE-a poboljšala je dermatološke simptome i preživljenje te smanjila proteinuriju.[79] Preporuke za terapijsku dozu vitamina D u slučaju SLE-a nisu definirane, no istraživanje u kojem je primijenjeno 2000 IJ/dan tijekom 12 mjeseci pokazalo je znatan učinak na smanjenje markera aktivnosti bolesti.[80]

Bolesti štitne žlijezde

Nekoliko se istraživanja bavilo proučavanjem veze između razine vitamina D i hipotireoze kako bi se utvrdilo sudjeluje li taj vitamin u patogenezi bolesti ili je njegova neadekvatna razina u krvi zapravo posljedica bolesti. Rezultati istraživanja znanstvenika iz Saudijske Arabije Mackawyija i suradnika objavljenog 2013. godine pokazali su da oboljeli od hipotireoze pate od nedostatka vitamina D i da je njegova razina u negativnoj korelaciji s TSH-om.[81] Rezultati navedenog istraživanja u skladu su s rezultatima istraživanja u kojima je zabilježena prevalencija nedostatka vitamina D u skupini oboljelih od Hashimotova tiroiditisa u visini od 92% u usporedbi s kontrolnom skupinom u kojoj je prevalencija iznosila 63%.[82]

S druge strane, veza između hipertireoze i niske koncentracije vitamina D u krvi nije utvrđena.[82] Također, nedostaju podaci o utjecaju nadomjesne primjene vitamina D kod oboljelih od bolesti štitne žlijezde.

Multipla skleroza

Ideja da vitamin D ima ulogu u pojavi multiple skleroze (MS) rezultat je istraživanja koja su uočila snažnu korelaciju između pojave bolesti i geografske širine. Među varijablama ovisnim o geografskoj širini najveća negativna korelacija utvrđena je za količinu sunčeve svjetlosti koja je preduvjet za endogenu sintezu vitamina D.[83]

Mjerenja koncentracije 25-OH D u krvnoj plazmi pokazala su da osobe s MS-om imaju niže prosječne vrijednosti u odnosu prema kontroli,[84] što ih čini sklonijima razvoju osteoporoze i prijelomima kostiju. Smanjena razina cirkulirajućeg 25-OH D također je povezana s ranijim prelaskom oboljelih iz faze relapsa i remisije u fazu sekundarne progresije. Primjer je istraživanje[85] u kojem je status vitamina D osoba u fazi sekundarne progresije bio značajno niži (38 nmol/L) nego u osoba koje nisu ušle u tu fazu (55 nmol/L).

Osim količine vitamina D u organizmu u obzir valja uzeti i njegovu iskoristivost koja ovisi o funkcionalnosti receptora za vitamin D (VDR). Određeni polimorfizmi VDR-gena mogu izmijeniti biološke učinke i metabolizam vitamina D, a neka su istraživanja pokazala da su učestaliji u skupinama oboljelih od MS-a u odnosu prema kontrolnima.[86]

Demijelinizacija i oštećenje neurona u središnjem živčanom sustavu karakteristični za MS posljedica su upale izazvane autoreaktivnim imunosnim stanicama. S obzirom na to da određene stanice imunosnog sustava eksprimiraju receptore za vitamin D, smatra se da je upravo regulacija imunosnog odgovora mehanizam kojim vitamin D djeluje na pojavu i tijek MS-a. Do sada je zabilježen učinak 1,25-$(OH)_2$ D na T-limfocite, makrofage i dendritičke stanice[87] te B-limfocite.[88] Također umanjuje proizvodnju proupalnih, a pojačava proizvodnju protuupalnih citokina. Rizik obolijevanja od multiple skleroze u Norvežana koji su prijavili uporabu dodataka vitamina D u obliku ulja iz jetre bakalara tijekom adolescencije bio je manji nego u onih koji uporabu dodataka tijekom tog razdoblja nisu prijavili.[89]

Još nema dovoljno kvalitetnih istraživanja o učinku dodataka vitamina D na MS, no raspoloživi rezultati obećavaju.[90] Primjena kombinacije vitamina D (5000 IJ), kalcija i magnezija tijekom jedne do dvije godine umanjila je pogoršanje za više od 50% u odnosu prema dotadašnjoj brzini napredovanja bolesti.[91] Dodatak vitamina D (1000 IJ) u kombinaciji s kalcijem znatno je povisio razinu 25-OH D i TGF-β1 u krvi tijekom razdoblja od 6 mjeseci.[92]

Klinička praksa Referentnog centra Ministarstva zdravlja RH za demijelinizacijske bolesti očituje se u primjeni 3000 IJ kod oboljelih od multiple skleroze uz redovito praćenje potrebnih laboratorijskih parametara.

Smjernice za liječenje vitaminom D uz terapiju glukokortikoidima

Glukokortikoidi su važna skupina lijekova koji se zbog svojih protuupalnih i imunosupresivnih svojstava često rabe u liječenju brojnih upalnih bolesti i stanja više od 50 godina. Ipak, njihova se upotreba povezuje s brojnim nuspojavama, od kojih je jedna od najvažnijih osteoporoza izazvana glukokortikoidima (GIO).[93]

Danas je poznato da glukokortikoidi smanjuju ekspresiju receptora za vitamin D (VDR) u crijevima i bubregu te smanjuju aktivnost 1α-hidroksilaze i tako inhibiraju intestinalnu resorpciju kalcija i povećavaju njegovu renalnu ekskreciju.[94] Dodatno, pokazalo se da glukokortikoidi potiču resorpciju te smanjuju izgradnju kosti djelujući na osteoklaste i osteoblaste i tako negativno utječu na mineralnu gustoću kosti.[95] Ubrzano smanjenje gustoće koštane mase (BMD) započinje već u prva tri mjeseca te doseže vrhunac nakon 6 mjeseci upotrebe glukokortikoida, nakon čega, uz kontinuiranu primjenu lijekova, slijedi sporiji gubitak mineralne gustoće kosti. Posljedično, uzimanje glukokortikoida povećava rizik od nastanka vertebralnih i nevertebralnih prijeloma, a negativni je učinak primijećen čak i nakon primjene niskih doza lijeka[96] pri čemu prijelomi nastaju uz veće vrijednosti BMD-a nego u postmenopauzalnoj osteoporozi, što se objašnjava negativnim učinkom glukokortikoida na mikroarhitekturu i kvalitetu kosti.[97] Procjenjuje se da prijelomi nastaju u 30 – 50% bolesnika na terapiji glukokortikoidima.

Danas pacijentu stoji na raspolaganju nekoliko opcija prevencije i liječenja GIO, s time da se preporučuje kombiniranje farmakoloških i nefarmakoloških postupaka.[94]

Pod nefarmakološkim postupcima općenito se preporučuju promjena načina života, prikladna prehrana i očuvanje mišićne mase. Budući da su mišićna atrofija i slabost prepoznate nuspojave primjene glukokortikoida, preporučuje se redovito provođenje vježbi snalaženja.[96]

Bolesnicima koji počinju terapiju glukokortikoidima i koji će lijekove uzimati dulje od tri mjeseca, uz propisivanje najniže potrebne doze lijeka, treba razmotriti farmakološku terapiju. Najčešće se rabe bisfosfonati (alendronat i rizedronat) koji su se pokazali učinkovitima u smanjenju učestalosti vertebralnih prijeloma u pacijenata liječenih glukokortikoidima.[93]

Budući da kalcij i vitamin D imaju neospornu ulogu u održavanju optimalne vršne koštane mase, pacijentima na terapiji glukokortikoidima nužna je suplementacija ovim mikronutrijentima.[98] Stajalište radne skupine ovih smjernica, prilagođeno prema smjernicama Američkoga reumatološkog društva jest da se svim pacijentima koji započinju terapiju glukokortikoidima predviđenog trajanja duljeg od 3 mjeseca savjetuje dodatan unos kalcija i vitamina D u ovim dozama:

- 1200 – 1500 mg kalcija na dan (pripravak i unos hranom)
- 800 – 1000 IJ vitamina D na dan.

Liječenje glukokortikoidima inhibira aktivnost 1α-hidroksilaze potrebne za aktivaciju 25-OH D u bubrezima, a uzrokuje i inhibiciju i/ili smanjenje broja receptora za vitamin D. Stoga je potrebna veća supstitucija vitamina D ili primjena njegova aktiviranog oblika da bi se postigli klinički učinak i „terapijska" razina 25-OH D (> 75 nmol/L).[99,15,100] *Preporučuje se godišnja provjera koncentracije 25-OH D u krvi kod pacijenata koji uzimaju glukokortikoide dulje od 3 mjeseca* ili se kontrolira učinak na metabolizam kalcija.[99,15,100]

Interakcije, nuspojave i kontraindikacije za primjenu vitamina D

Do sada nije zabilježen nijedan lijek čija bi primjena bila kontraindicirana uz uzimanje pripravaka vitamina D. Međutim, poznato je da vitamin D može interferirati s pojedinim vrstama lijekova. Posebnu pozornost treba obratiti na lijekove čiji se metabolizam zbiva preko enzimskog sustava citokrom P450.[101] Kombiniranje dodataka vitamina D sa supstancijama koje sadržavaju aluminij i magnezij kao što su sukralfat i antacidi može dovesti do pretjeranog nakupljanja ovih minerala i potencijalno toksičnog učinka.[102]

Antikoagulansi i antiaritmici kao što su blokatori kalcijevih kanala jesu lijekovi čije djelovanje može biti smanjeno primjenom dodataka vitamina D. Vitamin D može utjecati na vrijednosti krvnog tlaka i glukoze u krvi. Zbog toga se preporučuje oprez u slučajevima istodobne primjene dodataka vitamina D i antihipertenziva, odnosno antihiperglikemika.

Osim što vitamin D može djelovati na terapijski učinak lijekova i njihova se primjena može pozitivno ili negativno odraziti na razine cirkulirajućeg vitamina D u organizmu.

Lijekovi koji bi mogli povisiti razinu vitamina D jesu statini i tiazidni diuretici, a u kombinaciji s dodacima kalcija i vitamina D čini se da mogu uzrokovati hiperkalcemiju u osoba s bubrežnom disfunkcijom, hiperparatiroidizmom te u starijoj populaciji.[103] Međutim, najnovija metaanaliza nije uspjela dokazati nikakvu povezanost između uzimanja statina i razine vitamina D.[104]

Snižavanje koncentracije vitamina D u krvi mogu uzrokovati antikonvulzivi i pripravci na bazi mineralnih ulja te sekvestranti žučnih kiselina koji općenito smanjuju apsorpciju vitamina topljivih u mastima.[102]

Trenutačno nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili utjecaj inhibitora lipaza, antimikrobnih sredstava, antiretrovi-ralnih sredstava i antagonista H_2-receptora na koncentracije 25-OH D u krvi. Potrebne su kvalitetnije studije kako bi se razjasnile potencijalne interakcije vitamina D i lijekova, pogotovo onih koji se metaboliziraju putem citokroma P450 3A4.[103]

Do suviška vitamina D ne može doći zbog prekomjernog izlaganja suncu, ali može zbog pretjeranog peroralnog unosa. Prve mjerljive posljedice intoksikacije jesu hiperkalciurija i hiperkalcemija do kojih dolazi kod koncentracija 25-OH D viših od 220 nmol/L,[23] a izražen toksični učinak bilježi se pri koncentraciji 25-OH D > 375 nmol/L u krvi.[1] Do hipervitaminoze D može doći nakon unosa od 50.000 do 100.000 IJ na dan tijekom barem mjesec dana.[105] Akutna intoksikacija manifestira se kao klinička slika hiperkalcemije (konfuzija, poliurija, polidipsija, mučnina, povraćanje, mišićna slabost), a kronična kao nefrokalcinoza i demineralizacija kosti.

Kada se ne preporučuje primjena vitamina D_3?

U određenim kliničkim situacijama primjena vitamina D_3 je nedjelotvorna te se preporučuje primjena kalcitriola. Aktivni oblik kalcitriol ili analozi vitamina D primjenjuju se u ovim situacijama:

- u bolesnika sa zatajenjem bubrega (nefrotski sindrom i kronično zatajenje bubrega),
- u bolesnika s teškim zatajenjem jetre,
- u bolesnika s prirođenim metaboličkim bolestima (nasljedna rezistencija na vitamin D),
- kod teških oblika malapsorpcije (sindrom kratkog crijeva, limfangiektazija),
- u bolesnika nakon barijatrijske kirurgije,
- u osoba starije dobi s renalnom insuficijencijom,
- kod dugotrajne primjene glukokortikoida.

Zaključci smjernica za prevenciju, prepoznavanje i terapiju nedostatka vitamina D u odraslih prema sustavu grade

Smjernica	Razina dokaza	Razina preporuke
Preporučene koncentracije 25-OH D u krvi u populaciji jesu 75 – 125 nmol/L. Koncentracije koje upućuju na manjak (insuficijenciju) iznose ≤ 75 nmol/L, a vrijednosti koje upućuju na nedostatak (deficit) jesu < 50 nmol/L. Teški nedostatak javlja se kod vrijednosti < 30 nmol/L.*	B	visoka
Ne preporučuje se određivanje koncentracije vitamina D u krvi zdravoj populaciji koja nije u riziku od nedostatka vitamina D. Kod rizičnih skupina (prikazane u tablici 2.) preporučuje se određivanje koncentracije 25-OH D i prema potrebi ponovljeno mjerenje tri mjeseca nakon uvođenja nadomjesne terapije.	B	visoka
Niske koncentracije vitamina D u krvi opažaju se kod raznih bolesti lokomotornog sustava, malapsorpcija različitih etiologija, autoimunosnih bolesti, akutnih i kroničnih bolesti bubrega i jetre, onkoloških, neuroloških, endokrinih i psihijatrijskih bolesti te kod primjene glukokortikoida, antiepileptika i diuretika.	C	visoka
Preventivna primjena vitamina D u zdravih odraslih osoba provodi se u dozama od 600 IJ za odrasle osobe (18 – 70 godina) i 800 IJ za osobe starije dobi (> 70 godina).	C	visoka
Preventivna primjena vitamina D za pacijente u riziku od nedostatka vitamina D provodi se u dozi od 1500 do 2000 IJ. Gornja granica dopuštenog unosa iznosi 4000 IJ.	C	visoka
Terapijska primjena kod dokazanog nedostatka vitamina D podrazumijeva primjenu vitamina D u dozi od 6000 IJ tijekom 8 tjedana i potom prelazak na dozu održavanja od 1500 do 2000 IJ.	C	visoka
Svim pacijentima koji započinju terapiju glukokortikoidima (u trajanju od 3 mjeseca i dulje) savjetuje se dnevni unos kalcija i vitamina D u ovim dozama: 1200 – 1500 mg kalcija i 800 – 1000 IJ vitamina D.	C	visoka
Za žene u postmenopauzi s osteoporozom preporučuje se primjena 800 – 2000 IJ vitamina D uz 1000 – 1200 mg kalcija (iz hrane i dodataka prehrani).	B	visoka
Klinička stanja kod kojih može biti korisna nadomjesna primjena vitamina D zbog izvanskeletnih učinaka jesu: autoimunosne bolesti, onkološke bolesti, multipla skleroza, dijabetes, hipertenzija, upalne bolesti crijeva te kod osoba starije dobi radi smanjenja rizika od padova.	C	visoka

***** Napomena: iz praktičnih razloga na laboratorijskom nalazu naveden je samo podatak granične vrijednosti hipovitaminoze D, tj. referentni raspon od 75 do 125 nmol/L.

LITERATURA

1. *Holick MF.* Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266–81.
2. *Wacker M, Holick MF.* Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. Dermatoendocrinol 2013;5(1):51–108.
3. *Institute of Medicine, Food and Nutrition Board.* Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
4. *Forrest KY, Stuhldreher WL.* Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutr Res 2011;31(1):48–54.
5. *Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA i sur.* Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. JAMA Neurol 2015;72(11):1295–303.
6. *Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol acetata u sindromu tumorske kaheksije. Liječ Vjesn 2007;129:381–6.
7. *Krznarić Ž, Kolaček S, Vranešić Bender D i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti. Liječ Vjesn 2010; 132:1–7.
8. *Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž i sur.* Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – 1. dio. Liječ Vjesn 2011;133:1–10.
9. *Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić i sur.* Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – 2. dio. Liječ Vjesn 2011;133: 299–307.
10. *Rustemović N, Krznarić Ž, Vranešić Bender D i sur.* Hrvatske smjernice za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije. Liječ Vjesn 2012; 134:141–7.
11. *Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. Liječ Vjesn 2014;136:179–185.
12. *UpToDate database.* Overview of vitamin D. Topic 2033 Version 17.0.
13. *Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ i sur.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303:1815.
14. *Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L.* Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156:425.
15. *Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA i sur.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911–30.
16. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Dostupno na: http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf. Datum pristupa: 23. 2. 2016.
17. *Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP i sur.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteopor Int 2010;21: 1151.
18. *American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults.* Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc 2014;62:147.
19. *Vitamin D Standardization Program (VDSP).* Dostupno na: https://ods.od.nih.gov/Research/vdsp.aspx. Datum pristupa: 10. 4. 2016.
20. *Black LJ, Anderson D, Clarke MW, Ponsonby A-L, Lucas RM, Ausimmune Investigator Group.* Analytical Bias in the Measurement of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Impairs Assessment of Vitamin D Status in Clinical and Research Settings. PLoS ONE 2015; 10(8):e0135478.
21. Position Statement – The Royal College of Pathologists of Australasia. Dostupno na: http://www.rcpa.edu.au/Library/College-Policies/Position-Statements/Use-and-Interpretation-of-Vitamin-D-Testing. Datum pristupa: 7. 3. 2016.
22. *Laktasic-Zerjavic N, Korsic M, Crncevic-Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo-Juresa D.* Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. Clin Rheumatol 2010; 29(8):861–7.
23. *Bielen L, Žagar I.* Alfakalcidol. Medicus 2015;24(2):183–9.
24. *Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L i sur.* Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. J Intern Med 2000;247:260–8.
25. *Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J.* Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet 1989;2:1104–5.
26. *Mosekilde L.* Vitamin D and the elderly. Clin Endocrinol 2005;62: 265–281.
27. *Laktašić Žerjavić N, Koršić, M, Crnčević Orlić Ž, Anić B.* Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. Liječ Vjesn 2011;133:194–204.
28. *Ross C, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB i sur.* Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington: National Academies Press; 2011.

29. *Holick MF.* The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. Mol Aspects Med 2008;29: 361–8.
30. *Holick MF.* Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006;116:2062–72.
31. *Pramyothin P, Holick MF.* Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency. Dostupno na: http://www.medscape.com/viewarticle/759781_8. Datum pristupa: 19. 2. 2016.
32. Smjernice za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze (temeljene na EBM-u) 2014. Medix 2014;113/114(20):36–41.
33. NOS Guidelines 2013. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management. Dostupno na: https://www.nos.org.uk/document.doc?id=1352. Datum pristupa. 19. 2. 2016.
34. *Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L.* Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156(6):425–37.
35. *Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T i sur.* Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(9): 3430–5.
36. *Wamberg L, Pedersen SB, Richelsen B, Rejnmark L.* The effect of high-dose vitamin D supplementation on calciotropic hormones and bone mineral density in obese subjects with low levels of circulating 25-hydroxyvitamin D: results from a randomized controlled study. Calcif Tiss Int 2013;93(1):69–77.
37. *Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ.* Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrients 2013;5:3551–62.
38. *Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM.* Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001;358:1500–3.
39. *Ozfirat Z, Chowdhury TA.* Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. Postgrad Med J 2010;86:18–25.
40. *Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR.* Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. Bone 2002;30:771–7.
41. *De Boer IH, Tinker LF, Connelly S i sur.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the women's health initiative. Diabet Care 2008;31:701–7.
42. *Hurst PR, Stonehouse W, Coad J.* Vitamin D reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomized, placebo-controlled trial. Br J Nutr 2010;103:549–55.
43. *Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR.* Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. Nat Rev Cardiol 2009;6(10): 621–30.
44. *Pilz S, Tomaschitz A.* Role of vitamin D in arterial hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8(11):1599–608.
45. *Wang L, Song Y, Manson JE i sur.* Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. Circ Cardiovasc Qual Outcom 2012;5(6):819–29.
46. *Lichtenstein A, Ferreira-Júnior M, Sales MM i sur.* Vitamin D: non-skeletal actions and rational use. Rev Assoc Med Bras 2013;59(5): 495–506.
47. *Eddy RL.* Metabolic bone disease after gastrectomy. Am J Med 1971; 50:442.
48. *Nilas L, Christiansen C, Christiansen J.* Regulation of vitamin D and calcium metabolism after gastrectomy. Gut 1985;26:252.
49. *Gertner JM, Lilburn M, Domenech M.* 25-Hydroxycholecalciferol absorption in steatorrhoea and postgastrectomy osteomalacia. Br Med J 1977;1:1310.
50. *Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, Kroeker KI.* Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. World J Gastroenterol 2014;20(17):4934–47.
51. *Pappa H, Grand R, Gordon C.* Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. Inflamm Bowel Dis 2006, str. 1162–1174.
52. *Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L i sur.* The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. Arch Med Sci 2015;11(5):1028–32.
53. *O'Sullivan M.* Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? Proc Nutr Soc 2015;74:5–12.
54. *Cantorna MT.* Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. Arch Biochem Biophys 2012;523:103–6.
55. *Castro FD, Magalhães J, Carvalho PB, Moreira MJ, Mota P, Cotter J.* Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in IBD. Arq Gastroenterol 2015;52(4):260–5.
56. *Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J.* Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? J Crohns Colitis 2015;9(2):198–209.
57. *Chakhtoura MT, Nakhoul NN, Shawwa K, Mantzoros C, El Hajj Fuleihan GA.* Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. Metabolism 2016;65(4):574–85.
58. *Lazo M, Clark JM.* The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis 2008;28:339–50.
59. *Eliades M, Spyrou E.* Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? World J Gastroenterol 2015;21(6):1718–27.
60. *Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B.* Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. Endocrine 2014;47(1):70–80.
61. *Arteh J, Narra S, Nair S.* Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. Dig Dis Sci 2010;55(9):2624–8.
62. *Stokes CS, Volmer DA, Gruenhage F, Lammert F.* Vitamin D in chronic liver disease. Liver Int 2013;33:338–352.
63. *Manson JE, Mayne ST, Clinton SK.* Vitamin D and prevention of cancer: ready for prime time? N Engl J Med 2011;364:1385–7.
64. *Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA.* Vitamin D with and without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: un updated meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155:827–38.
65. *Helzlsouer KJ.* Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. Am J Epidemiol 2010;172:4–9.
66. *Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL i sur.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 2006;354:684–96.
67. *Bischoff Ferari H.* Relevance of Vitamin D in Bone and Muscle Health of Cancer Patients. Anticancer Agents Med Chem 2013;13:58–64.
68. *Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J.* Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014; 3:124–137.
69. *Runowicz CD, Leach CR, Henry NL i sur.* American Cancer Society/ American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol 2016;34(6):611–35.
70. *Vrdoljak E, Soldic Z, Boskovic L i sur.* Bone health and adherence to vitamin D and calcium therapy in early breast cancer patients on endocrine therapy with aromatase inhibitors. EBCC-10, Amsterdam 2016. Abstract br. 340. P156.
71. *Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A.* Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. Am J Clin Nutr 2004;80 (Suppl):1717S–1720S.
72. *Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ, Martineau AR.* Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: review of genetic association studies. J Steroid Biochem Mol Biol 2015;S0960–0760(15)30153–9.
73. *Szodaray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R i sur.* The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. Scand J Immunol;68:261–9.
74. *Carmel NN, Rotman-Pikielny P, Lavrov A, Levy Y.* Vitamin D Antibodies in Systemic Sclerosis Patients: Findings and Clinical Correlations. Isr Med Assoc J 2015;17(2):80–4.
75. *Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W.* Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2016;11(1):e0146351.
76. *Yang J, Liu L, Zhang Q, Li M, Wang J.* Effect of vitamin D on the recurrence rate of rheumatoid arthritis. Exp Ther Med 2015;10(5):1812–6.
77. *Amital H, Szekanecz Z, Szücs G i sur.* Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? Ann Rheum Dis 2010;69 (6):1155–7.
78. *Kamel DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS.* Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2006;5(2):114–7.
79. *Adorini L, Penna G.* Control of autoimmune disease by the vitamin D endocrine system. Nat Clin Pract Rheumatol 2008;4(8):404–12.
80. *Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M.* The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. J Rheumatol 2013;40:265–72.
81. *Mackawy AM, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM.* Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. Int J Health Sci (Qassim) 2013; 7(3):267–75.
82. *Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M i sur.* Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. Cell Mol Immunol 2011;3(8):43–7.
83. *Acheson ED, Bachrach CD, Wright FM.* Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation and other variables. Acta Psychiatr Scand 1960;35:132–47.
84. *Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, Bi S.* Vitamin D and the risk for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Lett 2014;6(570):108–13.
85. *Muris AH, Rolf L, Broen K, Hupperts R, Damoiseaux J, Smolders J.* A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. J Steroid Biochem Mol Biol 2015;S0960–0760(15)30136–9.
86. *Smolders J, Peelen E, Thewissen M i sur.* The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. Autoimmun Rev 2009;8(7):621–626.

87. *Van Amerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH.* Multiple sclerosis and vitamin D: an update. Eur J Clin Nutr 2004;58:1095–1109.
88. *Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J.* Illuminating vitamin D effects on B cells – the multiple sclerosis perspective. Immunology 2015;147(3):275–284.
89. *Cortese M, Riise T, Bjørnevik K i sur.* Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. Mult Scler 2015;21(14):1856–64.
90. *Ganesh A, Apel S, Metz L, Patten S.* The case for vitamin D supplementation in multiple sclerosis. Multi Scler Relat Disord 2013;2(4):281–306.
91. *Goldberg P, Fleming MC, Picard EH.* Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. Med Hypotheses 1986;21:193–200.
92. *Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT.* Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. J Neuroimmunol 2003;134:128–32.
93. *Fraser LA, Adachi JD.* Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Treatment Update and Review. Ther Adv Musculoskelet Dis 2009;1(2): 71–85.
94. *Ćurković B.* Osteoporoza uzrokovana glukokortikoidima. Arh Hig Rada Toksikol 2007;58:19–24.
95. *Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML.* Association of Glucocorticoid Use and Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. Clin Endocrinol Metab 2011;96(12): 3838–45.
96. *Van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C.* A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. QJM 2005;98:191–8.
97. *Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteopor Int 2007;18(10):1319–28.
98. *Lems WF, Saag K.* Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. Endocrine 2015;49(3):628–34.
99. *Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB.* A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. Osteopor Int 2005;16: 332–8.
100. *Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK i sur.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62(11):1515–26.
101. *Mayo Clinic (2013) Drugs and supplements: vitamin D interactions.* Dostupno na: http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/vitamin-d/interactions/HRB-20060400. Datum pristupa: 24. 2. 2016.
102. *Medscape.* Vitamin D interactions. Dostupno na: http://reference.medscape.com/drug/drisdol-calciferol-vitamind-344417#3. Datum pristupa: 24. 2. 2016.
103. *Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hailton-Reeves JM.* Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. Nutr Clin Pract 2013;28(2):194–208.
104. *Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S i sur.* Impact of statin therapy on plasma vitamin D levels: A systematic review and meta-analysis. Curr Pharmaceut Design 2016;115(3):520.
105. *Araki T, Holick MF, Alfonso BD i sur.* Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(12):3603–8.

* * *

Vijesti
News

3. HRVATSKI GERONTOLOŠKI I GERIJATRIJSKI KONGRES
s međunarodnim sudjelovanjem

3rd Croatian Congress on Gerontology and Geriatrics
with international participation

Opatija, Hrvatska / Croatia
Grand Hotel Adriatic
15.–17. studenoga 2016.

Glavne teme:
1. Gerontologija u Europi i Hrvatskoj - interdisciplinarni pristup u zaštiti zdravlja starijih osoba uz razvoj gerontoprofilakse
2. Gerijatrija i gerijatrijska zdravstvena njega u Hrvatskoj i Europi s konkretnim primjerima iz prakse i projekcija gerijatrijske zdravstvene skrbi
3. Gerontostomatologija
4. Razvoj gospodarstva i mirovinski fondovi te gerontotehnologija
5. Znanstvene spoznaje o teorijama starenja

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o.
Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel.: +385 1 6110 449, 6183 140
Fax: +385 1 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr
www.studiohrg.hr

Dodatne informacije su dostupne na službenoj web stranici 3. hrvatskoga gerontološkog i gerijatrijskog kongresa s međunarodnim sudjelovanjem:

www.gerontology2016.com
www.stampar.hr/gerontologija

PATOLOŠKE PROMJENE BUBREŽNIH ARTERIJA U BOLESNIKA S KARCINOMOM BUBREŽNIH STANICA

PATHOLOGICAL CHANGES OF RENAL ARTERIES IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

ALMA DEMIROVIĆ, HRVOJE ČUPIĆ, BOŽO KRUŠLIN*

Deskriptori: Karcinom bubrežnih stanica – komplikacije, patologija; Tumori bubrega – komplikacije, patologija; Bubrežna arterija – patologija; Ateroskleroza – etiologija, patologija; Fibromuskularna displazija – etiologija, patologija; Nekroza – patologija

Sažetak. Karcinom bubrežnih stanica deveti je prema učestalosti maligni tumor u svijetu. Može imati različit mikroskopski izgled, a najčešći patohistološki tip je svjetlostanični karcinom. Najučestalije patološke promjene bubrežnih arterija jesu ateroskleroza i fibromuskularna displazija (FMD). Tijekom patohistološke obrade bubrega u kojem se nalazi karcinom rutinski se analizira bubrežna vena, dok se bubrežnoj arteriji većinom pridaje malo pozornosti. Rezultati nekoliko naših istraživanja pokazali su da su patološke promjene bubrežnih arterija statistički značajno učestalije u skupini pacijenata s karcinomom bubrežnih stanica u odnosu prema kontrolnoj skupini, kao i u skupini bolesnika s netumorskim bolestima bubrega. Utvrđeni odnosi ponajprije upućuju na zaključak da nastanak promjena bubrežnih arterija ne prethodi nastanku karcinoma ili netumorskih bolesti, nego nastaju istodobno s njima ili kao njihova posljedica. Daljnja bi istraživanja trebala biti usmjerena na utvrđivanje incidencije patoloških promjena bubrežnih arterija na većem broju uzoraka, kao i na otkrivanje njihove moguće uzročno-posljedične veze s karcinomom bubrega.

Descriptors: Carcinoma, renal cell – complications, pathology; Kidney neoplasms – complications, pathology; Renal artery – pathology; Atherosclerosis – etiology, pathology; Fibromuscular dysplasia – etiology, pathology; Necrosis – pathology

Summary. Renal cell carcinoma is the ninth most common cancer in the world. It may have a varied microscopic appearance, and the most common histopathological type is clear cell carcinoma. The most common pathological changes of renal arteries are atherosclerosis and fibromuscular dysplasia (FMD). During histopathological evaluation of a kidney specimen containing carcinoma, the renal vein is routinely analyzed, while the renal artery is usually given little attention. Our studies have shown that pathological changes of renal arteries are significantly more frequent in the group of patients with renal cell carcinoma compared with the control group and the group of patients with non-tumor kidney diseases. These relations led us to the conclusion that the onset of renal artery changes is not prior to the carcinoma or non-tumor diseases and that they are formed simultaneously or as a consequence. Further studies should be aimed at determining the incidence of these changes in a larger number of samples and the detection of their possible correlation with renal cell carcinoma.

Liječ Vjesn 2016;138:133–137

Karcinom bubrežnih stanica

Karcinom bubrežnih stanica deveti je prema učestalosti maligni tumor u svijetu s procjenom od 337.860 novodijagnosticiranih slučajeva u 2012. godini.[1] U Hrvatskoj su u 2013. godini registrirana 742 novooboljela, od čega je 481 slučaj u muškaraca i 261 u žena.[2] Stopa incidencije ovog karcinoma najveća je u razvijenim zemljama svijeta, i to u Sjevernoj Americi, Europi, Australiji i Novom Zelandu.[3] Karcinom bubrežnih stanica najčešće se pojavljuje u životnoj dobi između 50 – 70 godina, i to češće u muškaraca.[4] U nekoliko posljednjih desetljeća primijećen je znatan porast incidencije ovog tumora, što se djelomice objašnjava povećanom učestalošću primjene različitih radioloških pretraga u dijagnostičke svrhe, kao i u sklopu različitih programa probira, pri čemu se otkrivaju bubrežne mase u velikog broja asimptomatskih pacijenata.[5,6] Neki od rizičnih faktora koji se dovode u vezu s nastankom karcinoma bubrežnih stanica jesu pretilost, hipertenzija, pušenje, postojanje kronične bubrežne bolesti te izloženost azbestu, kao i nasljedna sklonost zbog mutacija nekoliko različitih gena.[5]

Karcinomi bubrežnih stanica mogu imati različit mikroskopski izgled, a najčešći patohistološki tip je svjetlostanični karcinom koji čini oko 70% svih slučajeva karcinoma bubrežnih stanica (slika 1.). Sljedeći je prema učestalosti papilarni karcinom, a slijedi ga kromofobni karcinom. Svjetlostanični karcinom zajedno s papilarnim i kromofobnim karcinomom čini 85 – 90% svih malignih epitelnih tumora bubrega. Ostali rijetki podtipovi čine 10 – 15% karcinoma bubrega.[7]

Zlatni standard liječenja bolesnika s lokaliziranim karcinomom bubrega jest kirurška resekcija. Ovisno o nekoliko

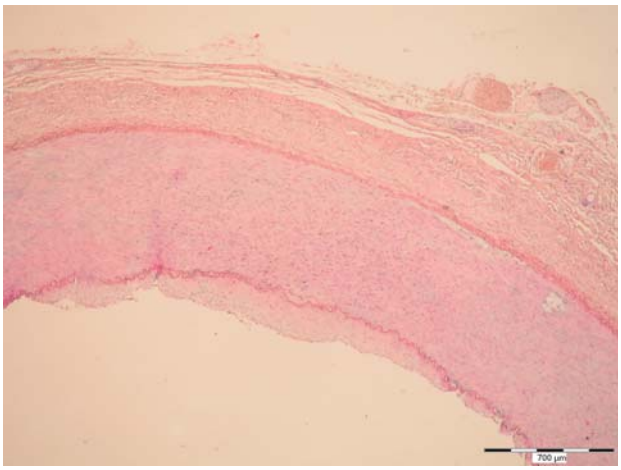
* **Klinički zavod za patologiju „Ljudevit Jurak" KBC-a „Sestre milosrdnice", Zagreb** (dr. sc. Alma Demirović, dr. med.; prof. dr. sc. Hrvoje Čupić, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju „Ljudevit Jurak" KBC-a „Sestre milosrdnice"; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. A. Demirović, Klinički zavod za patologiju „Ljudevit Jurak" KBC-a „Sestre milosrdnice", Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-mail: alma.demirovic@kbcsm.hr

Primljeno 24. studenoga 2015., prihvaćeno 25. travnja 2016.



Slika 1. *Makroskopski izgled bubrega s karcinomom bubrežnih stanica*
Figure 1. *Macroscopic appearance of a kidney with renal cell carcinoma*



Slika 2. *Mikroskopski izgled stijenke bubrežne arterije s FMD-I, HE×40*
Figure 2. *Microscopic appearance of a renal artery with FMD-I, HE×40*

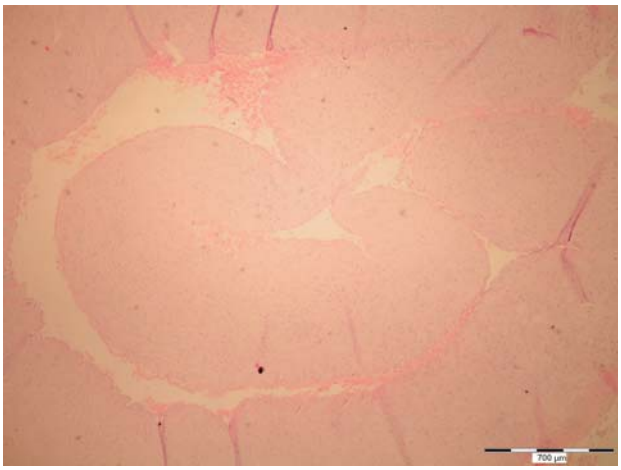
čimbenika kirurški pristup može biti parcijalna ili radikalna nefrektomija.[8,9] Tijekom patohistološke obrade bubrega dobivenog nefrektomijom od pacijenata oboljelih od karcinoma bubrega rutinski se analizira bubrežna vena, dok se bubrežnoj arteriji većinom pridaje malo pozornosti.

Promjene bubrežnih arterija

Najčešća patološka promjena koja zahvaća bubrežne arterije jest ateroskleroza. Sljedeća prema učestalosti je fibromuskularna displazija (FMD), zatim slijede Takayasuov arteritis i kongenitalne malformacije.[10] Navedene promjene mogu u nekim slučajevima dovesti do stenoze bubrežne arterije koja za posljedicu može imati zatajenje bubrega, ali i hipertenziju.[11–13] Od gore navedenih patoloških promjena pobliže ćemo opisati dvije najčešće.

Ateroskleroza je generalizirana bolest krvožilnog sustava koja dovodi do suženja i začepljenja lumena arterija. U stijenkama arterija nastaju oštećenja intimalnog sloja, odnosno ateromatozni plakovi koji se izbočuju u lumen te istodobno dovode do slabljenja podležećega mišićnog sloja stijenke. U završnoj fazi plakovi često ovapnjuju zbog čega stijenke arterija postaju manje elastične i krute.[14] Aterosklerotske promjene bubrežnih arterija zahvaćaju njihovu proksimalnu trećinu i aortalno ušće te su odgovorne za 90% stenoza bubrežnih arterija.[10,13] Stenoza bubrežne arterije može dovesti do atrofije i zatajenja bubrega te hipertenzije. Ipak, najveći broj stenoza bubrežne arterije ima asimptomatski tijek.[13,15] Stenoza bubrežne arterije dijagnosticira se radiološkim pretragama, ponajprije kompjutoriziranom tomografijom (CT), digitalnom suptrakcijskom angiografijom (DSA) te ultrazvukom (UZ) ili magnetskom rezonancijom (MR).[15]

FMD je neupalna, neaterosklerotska bolest krvožilnog sustava koja zahvaća malene i srednje velike arterije.[16] Najčešće su zahvaćene bubrežne i karotidne arterije, a opisani su i slučajevi FMD-a vertebralnih, mezenterijalnih i ilijakalnih arterija, hepatične i splenične arterije te koronarnih arterija.[17] Tijek bolesti uglavnom je asimptomatski, ali FMD bubrežnih arterija može dovesti do nastanka renovaskularne hipertenzije. Znatnom stenozom lumena kod koje se pojavljuju simptomi hipertenzije smatra se suženje više od 75% lumena bubrežne arterije.[17] FMD bubrežne arterije može se rijetko komplicirati i disekcijom arterije te infarktom bubrega.[18] Točan uzrok nastanka FMD-a nije potpuno razjašnjen,



Slika 3. *Mikroskopski izgled stijenke bubrežne arterije s FMD-IIb, HE×40*
Figure 3. *Microscopic appearance of a renal artery with FMD-II, HE×40*

a različite studije spominju utjecaj okolišnih čimbenika poput pušenja cigareta, autoimunosne sklonosti, kao i genetske predispozicije.[19–21] Mikroskopska klasifikacija FMD-a bubrežnih arterija temelji se na dijelu stijenke krvne žile koji je zahvaćen promjenom te nalazimo tri osnovna tipa: intimalni, medijalni i adventicijalni FMD. FMD bubrežnih arterija najčešće zahvaća distalnu trećinu bubrežne arterije i njezine ogranke.[17,22]

Intimalni FMD (FMD-I) čini do 5% svih slučajeva FMD-a, a najčešće se pojavljuje u djece i mlađih odraslih. Mikroskopski se nalazi akumulacija vezivnog tkiva u intimi te fragmentirana ili narušena unutarnja elastična membrana (slika 2.). Lezije ne sadržavaju lipide i upalne stanice osim u slučajevima sa superponiranom aterosklerozom.[17,22]

Medijalni FMD (FMD-II) najčešći je tip i pojavljuje se u oko 85% slučajeva FMD-a. Dijeli se u 3 podtipa: medijalna muskularna hiperplazija (FMD-IIa), medijalna fibroplazija (FMD-IIb) i perimedijalna fibroplazija (FMD-IIc). FMD-IIa izrazito je rijetko stanje koje nastaje zbog umnažanja glatkog mišića u mediji, bez umnažanja vezivnog tkiva. Intima i adventicija stijenke krvne žile uredna su izgleda.[17,22] FMD-IIb najčešća je vrsta i nalazi se u oko 70% slučajeva svih FMD-a (slika 3.). Mikroskopski se u mediji nalazi na-

kupljanje vezivnog tkiva koje zamjenjuje glatki mišić. Postoji različit spektar lezija od kojih su dva ekstremna: jedan koji zahvaća samo vanjski dio medije i drugi koji difuzno zahvaća čitavu mediju.[17,22] FMD-IIc odgovoran je za oko 10% slučajeva FMD-a. Mikroskopski se u području vanjske elastične membrane nalazi sloj acelularnog tkiva koji ima karakteristike elastičnog tkiva, dok je unutarnja elastična membrana normalna izgleda.[17,22]

Adventicijalni FMD (FMD-III) najrjeđi je tip i čini manje od 1% svih FMD-a.[23] Mikroskopski se vidi fibroza adventicije koja se širi u okolno vezivno-masno tkivo te dovodi do suženja lumena izvana, bez zadebljanja u stijenci.[10]

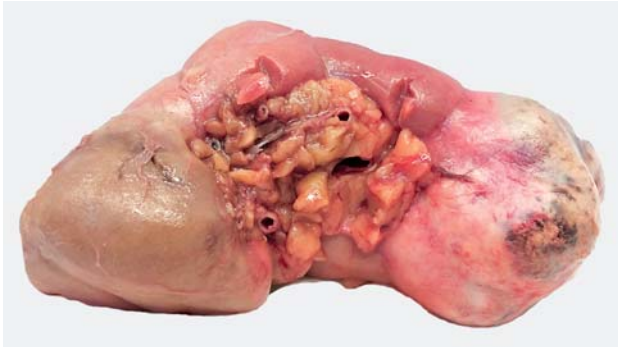
Metoda izbora za radiološku dijagnozu FMD-a bubrežne arterije jest digitalna suptrakcijska angiografija. S obzirom na to da je ova metoda invazivna, njezina je upotreba opravdana u slučajevima u kojima je istodobno planiran i postupak revaskularizacije.[16] Neinvazivne dijagnostičke metode uključuju Dopplerov ultrazvuk, MR angiografiju i CT angiografiju, ali svaka od tih metoda ima ograničenja.[24]

S obzirom na to da je bubrežna arterija rutinski rijetko dostupna za patohistološku analizu, razvijena je angiografska klasifikacija FMD-a, temeljena na MR angiografiji ili CT angiografiji, a prema kojoj se FMD svrstava u unifokalni i multifokalni tip. Unifokalni tip FMD-a nešto je češći u mlađih osoba i pokazuje bolje rezultate liječenja od multifokalnog tipa FMD-a.[25] U slučajevima u kojima FMD ili ateroskleroza bubrežne arterije dovode do nastanka renovaskularne hipertenzije pristupa se liječenju. Ono može biti medikamentno, endovaskularno ili kirurško.[26–28]

FMD i ateroskleroza bubrežnih arterija u bolesnika s karcinomom bubrega

U nekoliko provedenih istraživanja rezultati su pokazali da se patološke promjene bubrežnih arterija češće pojavljuju u skupini bolesnika oboljelih od karcinoma bubrega u odnosu prema kontrolnoj skupini.[29–31] Osim toga morfometrijskom analizom stijenki bubrežnih arterija uočeno je da je tunika medija bubrežnih arterija u bolesnika s karcinomom bubrega deblja nego u kontrolnoj skupini bez obzira na postojanje ateroskleroze ili FMD-a.[32] U seriji od 150 analiziranih uzoraka bubrežnih arterija dobivenih od pacijenata oboljelih od karcinoma bubrega FMD je nađen u 38,7% slučajeva (58 uzoraka), dok je u kontrolnoj skupini od 50 uzoraka FMD zabilježen u 2% slučajeva (samo jedan uzorak).[31] Najčešći tip FMD-a u ispitivanoj skupini bio je FMD-IIb s učestalošću od 81%.[31]

Sva su navedena istraživanja provedena na arhivskome materijalu Kliničkog zavoda za patologiju KBC-a „Sestre milosrdnice", a uzorci su dobiveni od pacijenata kojima je zbog karcinoma bubrega učinjena nefrektomija i kojima su rutinski odstranjene i strukture hilusa bubrega, odnosno bubrežna arterija, bubrežna vena i ureter (slika 4.). Kontrolna skupina sadržavala je uzorke bubrega i struktura hilusa dobivene nakon rutinskih obdukcija pokojnika. Obdukcijom i naknadnom histološkom analizom nije utvrđen nikakav maligni proces ni bolest bubrega. Uzorci su analizirani svjetlosnim mikroskopom, a njihova priprema podrazumijevala je obradu standardnom histološkom metodom koja uključuje fiksaciju tkiva u 10%-tnome puferiranom formalinu i uklapanje u parafinske blokove, rezanje na debljinu od 5 µm, deparafiniziranje i bojenje standardnom hemalauneozinskom metodom (HE). Uzorci bubrežnih arterija u kojima je na standardnim HE preparatima uočen FMD dodatno su analizirani histokemijskim metodama s pomoću orceina i Malloryjevom trikromnom metodom.



Slika 4. *Makroskopski izgled bubrega s tumorom i strukturama hilusa*
Figure 4. *Macroscopic appearance of a kidney with renal cell carcinoma and hilar structures*



Slika 5. *Makroskopski izgled struktura hilusa s bubrežnom arterijom i vidljivim aterosklerotskim plakom unutar stijenke*
Figure 5. *Macroscopic appearance of hilar structures containing renal artery with atheromatous plaque*



Slika 6. *Mikroskopski izgled stijenke bubrežne arterije s aterosklerotskim promjenama, HE×20*
Figure 6. *Microscopic appearance of a renal artery with atheromatous change, HE×20*

U jednoj od studija, uz uzorke bubrežnih arterija dobivenih od bolesnika s karcinomom bubrega, analizirano je i 50 uzoraka bubrežnih arterija od bolesnika s netumorskim bolestima bubrega koje su uključivale kronični pijelonefritis, cistične bolesti bubrega, hidronefrozu te atrofiju bubrega. Rezultati su pokazali da je FMD i u ovoj skupini bolesnika češći nego u kontrolnoj skupini, a nađen je u 36% slučajeva

(18 uzoraka). Najčešći tip bio je također FMD-IIb.[31] Točan razlog i mehanizam nastanka FMD-a bubrežnih arterija u navedenim skupinama bolesnika ostaje predmetom daljnjih istraživanja. Teoretski bi u obzir mogli doći procesi izazvani brojnim biološki aktivnim tvarima koje se u bubrežnom parenhimu luče i tijekom upalnog procesa i u oboljelih od malignih tumora. Neki od njih su faktor rasta fibroblasta – FGF (od engl. *fibroblast growth factor*), transformirajući faktor rasta β – TGFβ (od engl. *transforming growth factor β*), faktor rasta podrijetla trombocita – PDGF (od engl. *platelet-derived growth factor*), vaskularni endotelni faktor rasta – VEGF (od engl. *vascular endothelial growth factor*), ali i brojni drugi.[14] Navedene tvari na različite načine djeluju pri mehanizmu upale, procesima tumorske angiogeneze i modifikacije strome tumora pa postoji mogućnost da utječu i na proliferaciju fibroblasta i miofibroblasta u stijenkama bubrežnih arterija dovodeći pritom do nastanka FMD-a. Istraživanje u kojem smo analizirali povezanost patoloških promjena bubrežnih arterija s imunohistokemijskom izraženosti VEGF-a u karcinomu bubrega nije pokazalo njihovu statistički značajnu povezanost.[31]

Učestalost aterosklerotskih promjena bubrežnih arterija iznosila je i u skupini oboljelih od karcinoma bubrega i u kontrolnoj skupini 20%[31] (slike 5. i 6.). Aterosklerotske promjene na arterijama u ispitivanoj skupini nisu bile toliko učestale koliko bi se moglo očekivati s obzirom na dob bolesnika. Što se tiče operativne tehnike pri kojoj se bubrežna arterija podvezuje u središnjem dijelu ili bliže hilusu bubrega, analizirani su samo distalni dijelovi arterija. Budući da se zna da se aterosklerotske promjene najčešće nalaze na aortalnom ušću bubrežnih arterija ili njihovim proksimalnim dijelovima, pretpostavlja se da bi njihova učestalost bila veća da su arterije analizirane cijelom duljinom.[31]

Značenje nalaza povećane učestalosti patoloških promjena bubrežnih arterija, ponajprije FMD-a, u bolesnika s karcinomom bubrega valjalo bi potvrditi u budućim istraživanjima na većim skupinama bolesnika. Dosad je pokazano da tumori u bolesnika u kojih istodobno postoje FMD i ateroskleroza bubrežne arterije imaju veću gustoću malih krvnih žila u tumorskom tkivu.[31] S obzirom na primjenu poznatih, kao i opsežna istraživanja novih antiangiogenih lijekova, bilo bi potrebno proširiti istraživanja o povezanosti ovih dvaju čimbenika.

Jedan od čimbenika koji se rabe u predviđanju preživljenja pacijenata oboljelih od karcinoma bubrega jest i opseg nekroze tumorskog tkiva.[33,34] Nalaz većeg opsega nekroze povezan je s lošijom prognozom preživljenja.[34–36] Nekroza tumorskog tkiva u našim je istraživanjima otkrivena u velikom postotku uzoraka karcinoma bubrežnih stanica. Ipak, njezina prisutnost i opseg nisu se pokazali statistički značajno povezanima s promjenama bubrežnih arterija osim u skupini pacijentica s FMD-I.[30–32]

Zaključak

U zaključku možemo naglasiti da su rezultati nekoliko naših istraživanja pokazali da su patološke promjene bubrežnih arterija statistički značajno učestalije u skupini pacijenata s karcinomom bubrežnih stanica u odnosu prema kontrolnoj skupini. Također se češće nalaze i u skupini bolesnika s netumorskim bolestima bubrega. Nađeni odnosi i učestalost ovih promjena ponajprije upućuju na zaključak da njihov nastanak ne prethodi nastanku karcinoma ili netumorskih bolesti, nego nastaju istodobno s njima ili kao njihova posljedica. Jednako tako, zaključili smo da je najvažniji ograničavajući čimbenik u proučavanju promjena bubrežne arterije njezina duljina dostupna analizi.

Postojeća angiografska klasifikacija svrstava FMD u dvije skupine, unifokalni i multifokalni tip koji imaju donekle različit klinički i terapijski tijek. S obzirom na to da je invazivno kirurško liječenje FMD-a u pacijenata s renovaskularnom hipertenzijom rezervirano samo za vrlo rijetke slučajeve, bubrežna je arterija iznimno rijetko dostupna za patohistološku analizu. Zbog nalaza povećane učestalosti patoloških promjena bubrežnih arterija u skupinama pacijenata s karcinomom bubrega i netumorskim bubrežnim bolestima, trebalo bi buduća istraživanja usmjeriti na utvrđivanje incidencije patoloških promjena bubrežnih arterija na većem broju uzoraka i na cijeloj duljini bubrežne arterije ponajprije u navedenim skupinama bolesnika. S obzirom na to da uzorci operativnog materijala nakon nefrektomije sadržavaju i bubrežnu arteriju, ona time postaje dostupna za patohistološku analizu. Moguća usporedba prijeoperacijskog angiografskog nalaza s rezultatima patohistološke analize u nekom od budućih istraživanja mogla bi dovesti do novih spoznaja vezanih uz navedenu problematiku.

Dodatno, povezanost promjena bubrežnih arterija s gustoćom malih krvnih žila u tumoru trebala bi biti detaljnije razjašnjena s obzirom na brojna istraživanja i upotrebu antiangiogenih lijekova.

Rad izrađen u sklopu projekta „Promjene bubrežne arterije u bolesnika s karcinomom bubrega", Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta; broj projekta: 134-0000000-3381.

LITERATURA

1. *International Agency for Research on Cancer.* GLOBOCAN. Kidney – estimated incidence, all ages: both sexes. 2012 http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site-html.asp?selection=10210&title=Kidney&sex=0&type=0&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0.
2. *Šekerija M.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Registar za rak Republike Hrvatske, Bilten 38. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015, str. 7.
3. *Cancer Research UK.* Kidney cancer incidence statistics. 2013. www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/kidney/incidence/#source17.
4. *Eble JN, Togashi P, Pisani P.* Renal cell carcinoma. U: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, ur. World Health Organization classification of tumors, Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
5. *Paglino C, Imarisio I, Rovereto B.* Epidemiology, molecular epidemiology, and risk factors for renal cell carcinoma. Oncol Rev 2007;1:120–7.
6. *O'Connor SD, Pickhardt PJ, Kim DH, Oliva MR, Silverman SG.* Incidental finding of renal masses at unenhanced CT: prevalence and analysis of features for guiding management. AJR Am J Roentgenol 2011;197:139–45.
7. *Srigley JR, Delahunt B.* Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Pathol 2009;22 Suppl 2:S2–S23.
8. *Lam JS, Klatte T, Breda A.* Staging of renal cell carcinoma: Current concepts. Indian J Urol 2009;25:446–54.
9. *Escudier B, Kataja V.* Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v137–9.
10. *Edge S, Bird DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A.* Kidney. U: American Joint Committee on Cancer Staging manual. 7. izd. Springer; 2010, str. 479–91.
11. *Textor SC, Wilcox CS.* Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? Annu Rev Med 2001;52:421–42.
12. *Garovic VD, Textor SC.* Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 2005;112:1362–74.
13. *Safian RD, Textor SC.* Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:431–42.
14. *Kumar V, Abbas AK, Fausto N.* Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
15. *Dworkin LD, Cooper CJ.* Clinical practice. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009;361:1972–8.

16. *Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X.* Fibromuscular dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2007;2:28.
17. *Luscher TF, Lie JT, Stanson AW, Houser OW, Hollier LH, Sheps SG.* Arterial fibromuscular dysplasia. Mayo Clin Proc 1987;62:931–52.
18. *Olin JW.* Renal artery disease: diagnosis and management. Mt Sinai J Med 2004;71:73–85.
19. *Nicholson JP, Teichman SL, Alderman MH, Sos TA, Pickering TG, Laragh JH.* Cigarette smoking and renovascular hypertension. Lancet 1983;2:765–6.
20. *Sang CN, Whelton PK, Hamper UM i sur.* Etiologic factors in renovascular fibromuscular dysplasia. A case-control study. Hypertension 1989;14:472–9.
21. *Bigazzi R, Bianchi S, Quilici N, Salvadori R, Baldari G.* Bilateral fibromuscular dysplasia in identical twins. Am J Kidney Dis 1998;32:E4.
22. *Stanley JC, Gewertz BL, Bove EL, Sottiurai V, Fry WJ.* Arterial fibrodysplasia. Histopathologic character and current etiologic concepts. Arch Surg 1975;110:561–6.
23. *Fenves AZ, Ram CV.* Fibromuscular dysplasia of the renal arteries. Curr Hypertens Rep 1999;1:546–9.
24. *Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM.* Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. Ann Intern Med 2001;135:401–11.
25. *Savard S, Steichen O, Azarine A, Azizi M, Jeunmaitre X, Plouin PF.* Association between two angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. Circulation 2012;126: 2925–27.
26. *ASTRAL investigators.* Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Eng J Med 2009;361:1953–62.
27. *Slovut DP, Olin JW.* Fibromuscular dysplasia. N Engl J Med 2004;350: 1862–71.
28. *Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Pouin PF.* Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Hypertension 2010;56:525–32.
29. *Tomić K, Tomas D, Tomašković I, Kos M, Belicza M, Krušlin B.* Renal artery changes in patients with primary renal cell carcinoma. Virchows Arch 2006;448:24–8.
30. *Krušlin B, Tomić K, Tomas D, Mladinov D, Trnski D, Belicza M.* The correlation between the tumor necrosis and renal artery changes in renal cell carcinoma. Int J Surg Pathol 2006;14:312–19.
31. *Demirović A, Tomas D, Tomić K i sur.* Correlation of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1a expression with pathological renal artery changes in patients with renal cell carcinoma. Scand J Urol 2014;48(1):34–40. doi: 10.3109/21681805.2013.828319.
32. *Tomić K, Mladinov D, Batelja-Vuletić L i sur.* Morphometric analysis of renal arteries in patients with renal cell carcinoma. Pathol Res Pract 2007;203:647–52.
33. *Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC i sur.* Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003; 97:1663–71.
34. *Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H.* An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol 2002;168:2395–400.
35. *Lam JS, Shvarts O, Said JW i sur.* Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. Cancer 2005;103:2517–25.
36. *Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC i sur.* Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. Cancer 2005;104:511–20.

RAZLIKE SOCIODEMOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA PERCEPCIJE BOLI U OBOLJELIH OD RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS INFLUENCE PAIN PERCEPTION IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

SUZANA KUKULJ, MARINA SERDAREVIĆ, KATHERINA BERNADETTE SRETER, IVANA EVIĆ, BERNARD BUDIMIR, FILIP POPOVIĆ, GORDANA DRPA*

Deskriptori: Karcinom pluća ne-malih stanica – patologija, komplikacije, farmakoterapija; Plućni tumori – patologija, komplikacije, farmakoterapija; Kronična bol – epidemiologija, etiologija, farmakoterapija; Procjena boli – metode; Percepcija boli – djelovanje lijeka; Socioekonomski faktori; Dobni faktori; Seosko stanovništvo; Gradsko stanovništvo; Prospektivna istraživanja; Presječna istraživanja

Sažetak. *Uvod:* Karcinom pluća najčešća je maligna bolest u muškaraca, a u žena se nalazi na trećem mjestu. Nedvojbeno je da oboljeli, uz ostale simptome, trpe bol. *Svrha rada:* Istraživanje je provedeno kako bi se utvrdilo postoji li utjecaj sociodemografskih karakteristika na percepciju boli mjerenoj analogno-vizualnom ljestvicom među oboljelima od karcinoma pluća ne-malih stanica. *Metode:* Ovo primijenjeno, opservacijsko, unicentrično istraživanje imalo je dva kraka: 1) presječni krak, i 2) prospektivni, kohortni krak. *Rezultati:* U istraživanje je ukupno uključen 41 bolesnik s medijanom dobi 61 (56–68) godina. Ovo istraživanje pokazalo je da subjektivna percepcija boli jest povezana s dobi i urbaniziranošću

*** Klinika za plućne bolesti „Jordanovac", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Suzana Kukulj, dr. med.; Marina Serdarević, dr. med.; Ivana Ević, dr. med.; Bernard Budimir, dr. med.; Filip Popović, dr. med.; Gordana Drpa, dr. med.), **Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju, i reumatologiju, KBC „Sestre milosrdnice"** (Katherina Bernadette Sreter, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Kukulj, Odjel za tumore medijastinuma, Klinika za plućne bolesti „Jordanovac", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Jordanovac 104, Zagreb, Hrvatska, e-mail: suzanakukulj@ymail.com

Primljeno 16. svibnja 2016., prihvaćeno 13. lipnja 2016.

mjesta boravka te kako su s intenzivnijim subjektivnim osjećajem boli bile povezane mlađa dob (≤ 60 godina vs. > 60 godina, p=0,026) i gradska naselja (grad vs. selo, p=0,031). Dob je bila neovisno i statistički značajno povezana i s relativnom promjenom boli nakon terapije (Wald=5,914; ss=1; p=0,015). *Zaključci:* Koliko dob, spol, način življenja, mjesto stanovanja pa i sam mentalitet mogu utjecati na doživljaj boli vrijedno je uzeti u obzir kako bi se takvim pacijentima omogućila što bolju skrb i kvaliteta života u godinama borbe s malignom bolešću.

Descriptors: Carcinoma, non-small-cell lung – pathology, complications, drug therapy; Lung neoplasms – pathology, complications, drug therapy; Chronic pain – epidemiology, etiology, drug therapy; Pain measurement – methods; Pain perception – drug effects; Socioeconomic factors; Age factors; Rural population; Urban population; Prospective studies; Cross-sectional studies

Summary. *Background:* Lung cancer is the most common malignant disease in men and the third most common in women worldwide. Pain in these patients is a leading and debilitating symptom, among others. *Objectives:* The aim of this research was to determine the relationship between the sociodemographic characteristics and pain perception, as measured by visual analogue scale for pain, in patients with non-small cell lung cancer. *Methods:* This observational, single centre study included both a cross-sectional and prospective cohort design. *Results:* Forty-one patients with a median age of 61 years (range 56–68) were included. This study showed that subjective perception of pain is related to age and place of residence. Younger patients (≤ 60 years old, p=0.026) and those residing in cities (p=0.031) reported feeling worse pain. Age was independently and statistically associated with the relative relief of pain after analgesic therapy (Wald=5.914; ss=1; p=0.015). *Conclusion:* Age, lifestyle, place of residence, and mentality should be considered when evaluating pain perception in patients suffering from chronic pain related to malignant disease in order to provide the best possible medical treatment with the goal of improving quality of life.

Liječ Vjesn 2016;138:137–143

Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo udruženo s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u vrijeme takvog oštećenja. Prema toj definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), bol ima biološku i kliničku dimenziju te psihološke, socijalne i kulturološke aspekte; to je tzv. totalna bol. Kronična je bol posljedica nesuzbijanja akutne boli. Ona je stoga znatno složenija i kod nje se događaju brojne promjene u nociceptorskom sustavu te u psihičkim i fizičkim funkcijama. Za razliku od biološke, akutne boli koja nam služi kao zaštita organizma od štetnih podražaja i kao upozorenje da se u tijelu događa nešto štetno, kronična se bol nastavlja nakon normalnog trajanja bolesti i ozljede i nema nikakvu pozitivnu funkciju. Zato je kronična bol posebno stanje bolesti te je vremenski najčešće određena trajanjem dužim od 3 do 6 mjeseci. Osim što je neugodan osjećaj kronična je bol povezana s biološkim promjenama i oštećenjima koja čak mogu utjecati na genotip stanica i uzrokovati atrofiju moždane kore. Kroničnu bol najčešće dijelimo na zloćudnu, dobroćudnu, nociceptorsku (zbog stalnog podražaja receptora, kao što je slučaj kod artritisa i kronične ishemije) te neuropatsku (kod perifernih i središnjih neuropatija).[1]

Rak pluća najčešći je karcinom u svijetu, a nastaje malignom transformacijom stanica koje oblažu alveole plućnog parenhima ili mukoze traheobronhalnog stabla. Procjenjuje se da čini oko 12,7% svih novodijagnosticiranih zloćudnih tumora, tj. u svijetu oboli na godinu oko 1,61 milijun ljudi. Većina oboljelih, njih 55%, dolazi iz zemalja u razvoju. Incidencija je najveća u istočnoj, srednjoj i južnoj Europi te u Sjevernoj Americi i istočnoj Aziji. Također, on je i najmaligniji od svih tumora na što upućuju podaci da zauzima vodeće mjesto i prema smrtnosti (2008. godine od karcinoma pluća umrlo je 1,38 milijuna ljudi, odnosno 18,2% svih umrlih od malignih bolesti).[2] Prema podacima iz Hrvatskog registra za rak, on je najčešći karcinom u muškaraca (18% svih tumora), a u žena se nalazi na trećem mjestu (7% svih tumora).[3] Karcinom pluća nastaje interaktivnim djelovanjem okolišnih i individualnih čimbenika. Osim pušenja pokazalo se da i niži socioekonomski status i niži stupanj obrazovanja imaju svoje mjesto u etiologiji ove maligne bolesti, i zbog njihove češće navike pušenja i zbog veće izloženosti rizičnim čimbenicima.[2] Postoji više histoloških tipova karcinoma pluća koji su klasificirani konvencionalnom svjetlosnom mikroskopijom. Prema kliničkoj prezentaciji, prognozi i terapijskom postupku, sve karcinome pluća dijelimo u dvije osnovne skupine. Adenokarcinomi, planocelularni karcinomi i karcinomi velikih stanica čine prvu skupinu tumora – nemikrocelularni karcinom pluća/nemalostanični/*non small cell lung cancer* – NSCLC, dok drugu skupinu čini mikrocelularni karcinom/*small cell lung carcinoma* – SCLC.[4]

Kronična maligna bol je bol, odnosno bolni sindrom uzrokovan onkološkom bolešću. Moderni dijagnostički uređaji, sve usavršenije radioterapijske i kirurške metode te uporaba kemoterapeutika omogućili su i dulje preživljenje, što je rezultiralo, između ostalog, i time da je karcinom postao kronična bolest. Osim toga zauzima sam vrh među vodećim uzrocima smrti u razvijenom svijetu (prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2012. godinu zauzima drugo mjesto na ljestvici vodećih uzroka smrtnosti),[3] a predviđa se da će incidencija malignih bolesti u svijetu porasti za 50% u sljedećih 20 godina te da će 2020. godine biti 15 milijuna novootkrivenih slučajeva (prema podacima SZO-a).[5]

Bol je najčešći i najneugodniji simptom u osoba oboljelih od malignih bolesti. Prema podacima Američkog društva za tumore, 50 – 70% pacijenata s malignom bolesti osjeća određeni stupanj boli. Incidencija boli u uznapredovalom stadiju bolesti raste i do 80%, a ako pri tome uzmemo u obzir i bol uzrokovanu svakim dijagnostičko-terapijskim postupkom, onda svaka osoba oboljela od maligne bolesti trpi bol.[6] Unatoč definiranim smjernicama za liječenje boli (SZO, tj. *World Health Organization* – WHO, *Agency for Health Care Policy and Research* – AHCPR i radne grupe Europskog udruženja za palijativnu skrb) koje navode kako se učinkovito liječenje boli može postići u čak 70 – 90% bolesnika s malignim bolestima, smatra se ipak da se analgetska terapija nedostatno provodi u čak njih 40%. Danas se postulati liječenja maligne boli temelje na principima palijativne medicine: brzo i učinkovito liječenje boli, liječenje „totalne“ boli i plansko liječenje boli.[6]

Procjena boli jedan je od najvažnijih koraka, ali i velika zapreka u procesu liječenja boli. Smatra se da u velikom

broju slučajeva ona ostaje neadekvatno procijenjena. Karcinomska bol promjenjiva je karaktera te ju je potrebno redovito procjenjivati. U praksi se najčešće rabi vizualna analogna skala (VAS), numerička i vizualna skala za bol. Rabe se i upitnici za bol, *Wisconsin Brief Pain Questionnaire* i ljestvica *McGill Pain*, koji daju podatak i o kvaliteti života bolesnika, a ne samo o tipu i stupnju boli. Alternativa ovim rješenjima jest i primjena skala s izrazima lica, kao što je Wong-Bakerina ljestvica koja se rabi za djecu ili starije. Isto tako, prilikom pregleda treba posvetiti pozornost znakovima anksioznosti i depresije jer takva stanja mogu utjecati na percepciju boli. Treba imati na umu da su bolesnici s malignom boli skloni zanijekati ili smanjiti jačinu boli jer su prestrašeni od mogućeg proširenja maligne bolesti. Nažalost, većinom tomu i jest tako: ako se bol pojača ili ako se osoba s malignom bolešću žali na bol, u 40% slučajeva uzrok je tomu širenje malignog procesa.[6]

Analgetici su lijekovi koji mogu potpuno ukinuti osjet boli, a da pritom znatno ne poremete svijest. Prema mehanizmu djelovanja dijelimo ih na neopioidne i opioidne. Predstavnik neopioidnih analgetika je acetilsalicilna kiselina, dok je predstavnik opioidnih morfin. Među neopioidnim analgeticima nalaze se i tzv. nespecifični (pomoćni, sekundarni) analgetici. Oni u kombinaciji s analgeticima mogu pojačati njihov učinak te smanjiti njihovu potrošnju.[7] Pojam multimodalne balansirane analgezije označava suvremeni pristup liječenju akutne i kronične boli. Podrazumijeva primjenu lijekova različitih mehanizama djelovanja radi postignuća optimalnoga sinergističkog učinka, uz minimum popratnih pojava.[8]

Postoji algoritam u liječenju kronične boli koji je objavio SZO.[9] Radi se o trostupanjskoj ljestvici (tzv. model *Three steps*) objavljenoj prvi put 1986. godine. Prema njoj liječenje počinjemo neopijatnim lijekovima, prvo protuupalnim analgeticima, analgeticima-antipireticima i nesteroidnim antireumaticima, a kada oni postanu nedjelotvorni, započinje uporaba opioidnih analgetika, prvo slabih, zatim i jakih.[9] Budući da je riječ o kroničnoj boli te se terapija provodi većinom kod kuće, prednost se daje peroralnom unosu lijeka. Alternativni putovi (supkutani, transdermalni, rektalni, inhalacijski, intratekalni) opravdani su ako pacijent ne može uzimati lijek na usta. Za uspješno liječenje kronične boli potrebno je lijekove davati: na usta-na sat-prema jačini-u dovoljnoj dozi-trajno.[9] Također, multimodalni pristup liječenju boli podrazumijeva (u pravilnim vremenskim razmacima) uporabu kombinacije analgetika koji imaju različite mehanizme djelovanja. Time se postiže bolji analgetski učinak uz manju potrošnju lijeka i manji broj nuspojava.[7]

Nedvojben je utjecaj kronične boli na bolesnikovo duševno stanje, fizičku funkciju te socijalni i ekonomski status.[1] Budući da je ona sama po sebi višedimenzionalni problem, njezino je liječenje zapleteno i višeslojno. Najčešće govorimo o biološko-psihološko-socijalnome modelu kronične boli i liječenje je usmjereno na svako od tih područja.[1] S obzirom na sve navedeno, cilj je ovog istraživanja bio ispitati postoje li razlike u percepciji boli mjerenoj VAS-om u vezi sa sociodemografskim osobitostima i neovisno o terapiji.

Ispitanici i metode

Ovo primijenjeno, opservacijsko, unicentrično istraživanje imalo je dva kraka: 1) presječni i 2) prospektivni, kohortni krak. Istraživanje je provedeno na Odjelu za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb, u razdoblju od 1. 2. 2015. do 15. 5. 2015. godine. Ciljanu populaciju činili su punoljetni bolesnici s dijagnosticiranim nemalostaničnim rakom pluća. Kriteriji uključivanja bili su: 1) dijagnoza nemalostaničnog raka pluća, 2) oba spola, 3) stadij bolesti II, III ili IV i 4) dob ≥ 18 godina. Kriteriji neuključivanja: 1) stadij bolesti: 0, IA, IB i 2) dob < 18 godina. Nisu primijenjeni kriteriji isključivanja. Biran je sustavni, susljedni uzorak svih bolesnika koji su iz bilo kojeg razloga tijekom trajanja uključivanja u istraživanje pregledani na Odjelu za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“.

Potrebna veličina uzorka (engl. *Power analysis*) izračunana je prije početka prikupljanja podataka na temelju ovih pretpostavki: uvijek dvosmjerno testiranje statističke značajnosti, ciljana statistička snaga od 0,80, ciljana razina statističke značajnosti od 0,05, minimalni omjer izgleda koji smo željeli statistički značajno utvrditi OR = 4,0, vjerojatnost smanjivanja boli nakon terapije kod bolesnika bez prisutnosti ciljanoga sociodemografskog parametra (H0) od 0,3. Pod tim uvjetima završno potrebna veličina uzorka iznosila je n = 38. *Power* analiza napravljena je u statističkom programu (Hintze, J. (2013), Pass 12. NCSS, LLC, Kaysville, Utah, USA. www.ncss.com/software/ncss).

U presječnom kraku istraživanja glavni ishod bio je subjektivni iskaz o intenzitetu boli mjeren VAS-om na ordinalnoj metrijskoj razini. U prospektivnome, kohortnom kraku istraživanja glavni ishod bio je relativno smanjenje subjektivnog doživljaja boli mjerenog relativnom razlikom između rezultata VAS-a. Vitalni i sociodemografski parametri bili su: dob, spol, razina urbaniziranosti mjesta boravka (selo/grad), veličina mjesta boravka izražena ukupnim brojem stanovnika, radni status te gospodarski sektor. Zbunjujuće varijable čiji smo utjecaj na rezultate istraživanja pokušali kontrolirati multivarijatnom statističkom analizom bile su stadij bolesti i terapija boli.

U svim slučajevima upotrijebljeni su dvosmjerni testovi statističke značajnosti. Razina pouzdanosti određena je na 95% ($p < 0,05$). Normalnost raspodjele dobi, broja stanovnika i rezultata na VAS-u analizirana je Shapiro-Wilkovim testom. Gdje su empirijske raspodjele statistički značajno odstupale od teorijski očekivanih kao mjere centralne tendencije i raspršenja dani su medijani i interkvartilni rasponi. Samo jedan bolesnik imao je stadij bolesti II. Zato je stadij bolesti prije analize grupiran u samo dvije skupine: II/III i IV. Podaci o radnom statusu nisu pravilno prikupljeni za 7 sudionika (17,1%).

Univarijatna analiza povezanosti sociodemografskih i kliničkih karakteristika te terapije s rezultatom na VAS-u u presječnom kraku, odnosno s relativnom promjenom rezultata na VAS-u u kohortnom kraku napravljena je Mann-Whitneyevim U-testom kod dihotomnih varijabla te Jonckheere-Terpstrinim testom kod veličine mjesta i broja lijekova u terapiji. Multivarijatna analiza neovisne povezanosti sociodemografskih varijabla s rezultatima na VAS-u i relativnim promjenama subjektivnog doživljaja boli nakon prilagodbe za kliničke karakteristike i terapiju napravljena je ordinalnom regresijskom analizom uz *Cauchit link* funkciju. U multivarijatnu analizu uključene su samo one sociodemografske karakteristike koje su se univarijatno pokazale statistički značajno povezanima s rezultatom i promjenama na VAS-u. Statistička obrada podataka napravljena je u računalnom programu R.

Rezultati

U istraživanje je ukupno uključen 41 bolesnik s medijanom (interkvartilnim rasponom) dobi 61 (56 – 68) godina s ukupnim rasponom od 34 do 83 godine (tablica 1.). Većina sudionika, 33 (80,5%) bila je muškog spola, njih 8 (19,5%)

Tablica 1. *Sociodemografske karakteristike sudionika (n = 41)*
Table 1. *Sociodemographic characteristics of subjects (n=41)*

	n	(%)
Spol / Gender		
muškarci / men	33	(80,5)
žene / women	8	(19,5)
Dob, medijan (IQR) / Age, median (IQR)	61	(56 – 68)
Regija / Region		
zagrebačka / Zagreb	28	(68,3)
osječka / Osijek	8	(19,5)
riječka / Rijeka	3	(7,3)
splitska / Split	2	(4,9)
Geografska regija / Geographic location		
kontinent / continental	36	(87,8)
priobalje / coastal	5	(12,2)
Razina urbaniziranosti / Level of urabnization		
grad / urban	29	(70,7)
selo / rural	12	(29,3)
Veličina mjesta u tisućama stanovnika, medijan (IQR) / Population size (×1000 inhabitants), median (IQR)	30,8	(6,1 – 459)
Veličina mjesta u tisućama stanovnika / Region size according to population		
< 5000	10	(24,4)
5000 – 18.000	10	(24,4)
18.000 – 75.000	9	(22,0)
> 75.000	12	(29,3)
Radni status † / Employment status †		
zaposleni / employed	25	(73,5)
umirovljeni / retired	9	(26,5)
Gospodarski sektor / Economic sector		
primarni i sekundarni / primary and secondary	21	(61,8)
tercijarni i kvartni / tertiary and quaternary	13	(38,2)

Kratice / Abbreviations: IQR = interkvartilni raspon / interquartile range
* Zbog premalenog broja sudionika u pojedinim regijama u završnim je analizama razlikovana samo zagrebačka regija od ostatka Hrvatske. / Due to the small number of subjects in individual regions, Zagreb region was compared to the rest of Croatia.
† Podaci o zaposlenju nisu pravilno prikupljeni za 7 sudionika (17,1%). / Employment status information was not obtained for 7 subjects (17.1%)

Tablica 2. *Kliničke karakteristike sudionika (n = 41) i terapija*
Table 2. *Clinical characteristics of subjects (n=41) and treatment*

	n	(%)
Stadij bolesti / Stage of disease		
II*	1	(2,4)
III	17	(41,5)
IV	23	(56,1)
Terapija / Treatment		
ASK / ASA	2	(2,9)
NSAR / NSAID	21	(30,4)
slabi opioidi / weak opioids	27	(39,1)
jaki opioidi / strong opioids	19	(27,5)
Način primjene jakih opioida / Route of administration of strong opioids		
tablete / tablets	10	(52,6)
flaster / patch	19	(100,0)
Broj lijekova u terapiji / Number of medications		
monoterapija / monotherapy	19	(46,3)
dva lijeka / two drugs	17	(41,5)
tri lijeka / three drugs	5	(12,2)
Potpuna struktura terapije / Treatment strategy (mono- and combination drug therapies)		
monoterapija NSAR / monotherapy NSAID	5	(12,2)
monoterapija slabim opioidima / monotherapy with weak opioids	10	(24,4)
monoterapija jakim opioidima / monotherapy with strong opioids	4	(9,8)
ASK i slabi opioidi / ASA and weak opioids	2	(4,9)
NSAR i slabi opioidi / NSAID and weak opioids	5	(12,2)
slabi i jaki opioidi / weak and strong opioids	5	(12,2)
NSAR, slabi i jaki opioidi / NSAID, weak opioids, and strong opioids	5	(12,2)

Kratice / Abbreviations: ASK / ASA = acetilsalicilna kiselina / acetylsalicylic acid; NSAR / NSAID = nesteroidni antireumatici / nonsteroidal anti-inflammatory drug
* Zbog premalenog broja sudionika sa stadijem II u svim je analizama taj stadij pridružen stadiju III. / Given the small number of subjects with stage 2 disease, these were grouped with stage 3 for all data analyses

Podjednak broj bolesnika liječen je NSAR, slabim i jakim opioidima (tablica 2.). / An equal number of patients were treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), weak opioids, and strong opioids, respectively (Table 2)

ženskog, a više od dvije trećine bilo je iz zagrebačke regije. Ovakva regionalna struktura uzorka dobro predstavlja strukturu populacije bolesnika liječenih na Odjelu za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb, ali ne odgovara nacionalnoj strukturi svih bolesnika s nemalostaničnim rakom pluća. Sociodemografske karakteristike sudionika nalaze se u tablici 1., a kliničke karakteristike sudionika i terapija u tablici 2. Veličina uzorka dopuštala nam je provjeru samo interakcija između parova varijabla.

Medijan (interkvartilni raspon) dobi bio je sličan između različitih spolova; 62 (51 – 74) godine kod muškaraca i 61 (56 – 67) godina kod žena. To znači da možemo isključiti interakciju spola i dobi u odnosu prema boli i promjeni boli. Sudionici iz zagrebačke regije bili su nešto stariji, s medijanom (interkvartilnim rasponom) 63 (57 – 69) godina, od sudionika iz ostatka Hrvatske, 58 (56 – 63) godine, pa je u kasnijim analizama provjerena eventualna povezanost interakcije tih dviju varijabla sa subjektivnom percepcijom boli. Očekivano, udio urbanih mjesta u zagrebačkoj regiji bio je puno veći, 22/28 (78,6%) nego u ostatku Hrvatske, 7/13 (53,8%). Između stadija bolesti II/III i IV postojala je manja razlika u dobi bolesnika. Oni sa stadijem II/III imali su medijan (interkvartilni raspon) dobi 63 (58 – 72) godine, a oni sa stadijem IV 60 (55 – 64) godine. U svim kasnijim analizama provjerena je eventualna povezanost interakcije spola i stadija bolesti sa subjektivnom percepcijom boli zato što je prevalencija pojedinih stadija bolesti bila različita između muškaraca i žena. Muškarci su imali stadij bolesti II/III u 14/33 (42,4%), a žene u 4/8 (50%) slučajeva.

Sudionici sa sela češće su imali stadij bolesti IV, 7/12 (58,3%) nego sudionici iz grada, 16/29 (55,2%). Ta je razlika možda povezana sa slabijom, odnosno kasnijom detekcijom bolesti te sa selekcioniranjem uzorka bolesnika sa sela zato što je istraživanje provedeno u najvećem urbanom centru u zemlji. Dobivena je izrazita razlika u broju lijekova u terapiji s obzirom na razinu urbaniziranosti mjesta boravka. Bolesnici sa sela u 10/12 (83,3%) slučajeva dobivali su monoterapiju. Bolesnici iz grada dobivali su monoterapiju u 9/29 (31%) slučajeva.

Bolesnici liječeni NSAR i bez tih lijekova bili su slične dobi: 62 (56 – 69), 61 (56 – 64) godine prema redoslijedu

Tablica 3. *Povezanost sociodemografskih karakteristika sudionika s percepcijom i promjenom boli (n = 41)*
Table 3. *Association of sociodemographic characteristics with pain perception and relative changes in pain levels (n=41)*

	VAS 1		P	VAS 2		P	Relativna promjena ‡ / Relative change ‡		P
Spol / Gender									
muškarci / men	4	(2 – 6)	0,325	3	(0 – 2)	0,054	–0,14	(–0,95 – 0,0)	0,530
žene / women	2	(0 – 6)		0	(0 – 2)		–0,20	(–0,38 – 0,0)	
Dob / Age									
≤ 60 godina / ≤ 60 years old	5	(2 – 8)	0,026	3	(1 – 5)	0,021	–0,29	(–0,38 – 0,0)	0,459
> 60 godina / > 60 years old	2	(0 – 5)		1	(0 – 3)		0,0	(–0,60 – 0,0)	
Regija / Region									
zagrebačka / Zagreb	5	(1 – 6)	0,532	3	(0 – 5)	0,08	–0,18	(–0,33 – 0,0)	0,525
ostatak RH / rest of Croatia	2	(0 – 7)		0	(0 – 3)		–0,33	(–0,90 – 0,0)	
Geografska regija / Geographical location									
kontinent / continental	5	(0 – 6)	0,234	2	(0 – 4)	0,744	–0,20	(–0,38 – 0,0)	0,459
priobalje / coastal	2	(1 – 4)		3	(0 – 4)		0,0	(–0,70 – 0,75)	
Razina urbaniziranosti / Level of urabnization									
grad / urban	5	(2 – 7)	0,031	3	(1 – 5)	0,027	–0,25	(–0,52 – 0,0)	0,209
selo / rural	1	(0 – 5)		0	(0 – 3)		0,0	(–0,35 – 0,0)	
Veličina mjesta / Region size according to population									
< 5000	1	(0 – 5)	0,125	0	(0 – 3)	0,081	0,0	(–0,40 – 0,13)	0,258
5000 – 18.000	5	(1 – 8)		2	(1 – 4)		–0,27	(–0,48 – 0,0)	
18.000 – 75.000	3	(1 – 6)		3	(0 – 5)		0,0	(–0,54 – 0,0)	
> 75.000	5	(2 – 7)		3	(0 – 5)		–0,27	(–0,59 – 0,0)	
Radni status † / Employment status †									
zaposleni / employed	5	(2 – 7)	0,286	3	(0 – 5)	0,081	–0,25	(–039 – 0,0)	0,856
umirovljeni / retired	3	(0 – 5)		0	(0 – 2)		–0,20	(–0,80 – 0,0)	
Gospodarski sektor / Economic sector									
primarni i sekundarni / primary and secondary	5	(2 – 8)	0,147	3	(0 – 5)	0,183	–0,20	(–0,39 – 0,0)	0,971
tercijarni i kvartni / tertiary and quaternary	3	(0 – 6)		1	(0 – 3)		–0,29	(–0,53 – 0,0)	

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon). / Data are shown as median values (interquartile range).
Kratice / Abbreviations: IQR = interkvartilni raspon / interquartile range; VAS 1 = vizualno-analogna ljestvica boli, prvo mjerenje / visual analogue scale for pain, first measurement; VAS 2 = vizualno-analogna ljestvica boli, drugo mjerenje / visual analogue scale for pain, second measurement; P = Mann-Whitneyev U-test dvosmjerna, asimptotska statistička značajnost / Mann-Whitney U test, twotailed, asymptotic statistical significance; kod veličine mjesta Jonckheere-Terpstrin test / for analysis of data related to region size according to population, Jonckheere-Terpstra test was used
* Zbog premalenog broja sudionika u pojedinim regijama u završnim je analizama razlikovana samo zagrebačka regija od ostatka Hrvatske. / Due to the small number of subjects in individual regions, Zagreb region was compared to the rest of Croatia.
† Podaci o zaposlenju nisu pravilno prikupljeni za 7 sudionika (17,1%) / Employment status information was not obtained for 7 subjects (17.1%)
‡ Relativna promjena izračunana je kao / Relative change calculation: ((VAS2-VAS1)/VAS1).

navođenja. Između liječenih i neliječenih slabim opioidima nismo uočili dobne razlike: 61 (57 – 66), 62 (56 – 68) godina prema redoslijedu navođenja. Iako razlika nije velika, odlučili smo provjeriti eventualnu povezanost interakcije liječenja jakim opioidima i dobi sa subjektivnom percepcijom boli. Naime, bolesnici koji su dobivali jake opioide imali su medijan (interkvartilni raspon) dobi 64 (56 – 70), a oni neliječeni jakim opioidima 60 (56 – 63) godine. Dobivena je izrazita razlika u upotrebi NSAR s obzirom na spol bolesnika. Muškarci su ih dobivali puno češće, 17/33 (51,5%) nego žene, 3/8 (37,5%). Muškarci su dva puta češće bili liječeni slabim opioidima, 24/33 (72,7%) nego žene, 3/7 (37,5%). Žene su češće bile liječene jakim opioidima, 5/8 (62,5%) nego muškarci, 14/33 (42,4%). Muškarci su bili češće liječeni kombinacijama različitih analgetika nego žene. Njih 5/33 (15,2%) dobivalo je tri različita lijeka, dok kod žena nije bilo takvih slučajeva. Medijan (interkvartilni raspon) dobi bolesnika na monoterapiji, 64 (58 – 69) bio je viši od onog u bolesnika na kombinacijama dvaju, 57 (56 – 64) ili triju lijekova, 60 (59 – 64).

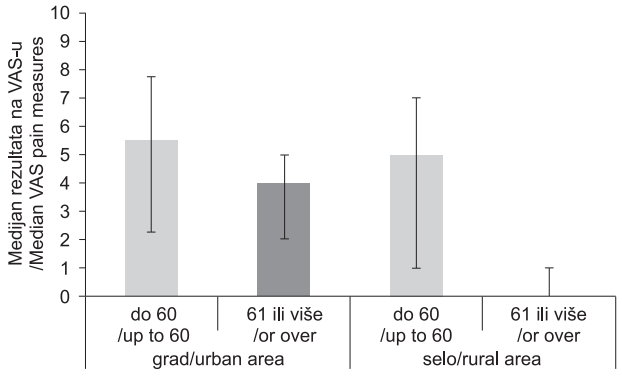
Univarijatna analiza povezanosti sociodemografskih karakteristika s rezultatom na VAS-u pokazala je značajno veću percepciju boli u mlađih bolesnika, kao i u onih koji žive u gradu (tablica 3.). Univarijatna analiza povezanosti kliničkih karakteristika i terapije s rezultatom na VAS-u te s relativnom promjenom rezultata na VAS-u pokazala je najveći učinak broja lijekova u terapiji (tablica 4.). Zato smo odlučili tu varijablu upotrijebiti kao zbunjujuću. Njezin smo utjecaj kontrolirali prilikom statističke analize podataka.

Provjeru neovisne povezanosti dobi i razine urbaniziranosti mjesta boravka s rezultatom na VAS-u nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji napravili smo ordinalnom

Tablica 4. *Povezanost kliničkih karakteristika sudionika i terapije s percepcijom i promjenom boli (n = 41)*
Table 4. *Relationship between clinical characteristics and treatment of subjects with respect to both pain perception and relative changes in pain levels (n=41)*

	VAS 1		P	VAS 2		P	Relativna promjena * / Relative change *		P
Stadij bolesti / Stage of disease									
II/III	3	(2 – 6)	0,958	2	(0 – 3)	0,121	–0,25	(–0,80 – 0,0)	0,350
IV	4	(0 – 7)		3	(0 – 5)		–0,20	(–0,33 – 0,0)	
Terapija / Treatment									
NSAR / NSAID									
ne / no	3	(1 – 5)	0,296	2	(0 – 4)	0,487	0,0	(–0,39 – 0,0)	0,757
da / yes	5	(1 – 7)		3	(0 – 5)		–0,23	(–0,39 – 0,0)	
slabi opioidi / weak opioids									
ne / no	2	(0 – 6)	0,281	3	(0 – 5)	0,559	0,0	(–0,30 – 0,0)	0,031
da / yes	5	(2 – 6)		2	(0 – 4)		–0,25	(–0,80 – 0,0)	
jaki opioidi / strong opioids									
ne / no	3	(0 – 5)	0,023	1	(0 – 3)	0,016	0,0	(–0,47 – 0,0)	0,219
da / yes	5	(2 – 8)		4	(2 – 5)			(–0,38 – 0,0)	
Broj lijekova u terapiji / Number of medications									
monoterapija / monotherapy	1	(0 – 3)	< 0,001	1	(0 – 3)	0,055	0,0	(–0,20 – 0,0)	0,005
dva lijeka / two drugs	5	(3 – 7)		3	(1 – 5)		–0,33	(–0,90 – 0,08)	
tri lijeka / three drugs	5	(3 – 9)		3	(1 – 5)		–0,25	(–0,60 – 0,10)	

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon). / Data are shown as median values (interquartile range).
Kratice / Abbreviations: IQR = interkvartilni raspon / interquartile range; VAS 1 = vizualno-analogna ljestvica boli, prvo mjerenje / visual analogue scale for pain, first measurement; VAS 2 = vizualno-analogna ljestvica boli, drugo mjerenje / visual analogue scale for pain, second measurement; P = Mann-Whitneyev U-test dvosmjerna, asimptotska statistička značajnost / Mann-Whitney U test, two-tailed, asymptotic statistical significance; kod broja lijekova u terapiji Jonckheere-Terpstrin test / for analysis of data related to number of medications, Jonckheere-Terpstra test was used
* Relativna promjena izračunana je kao / Relative change calculation: ((VAS2-VAS1)/VAS1).



Slika 1. *Medijan rezultata na VAS-u prema dobi grupiranoj u dva razreda i urbaniziranosti mjesta boravka bolesnika; crta pogreške označava interkvartilni raspon (n = 41)*
Figure 1. *Median visual analogue scale (VAS) pain measures according to age, divided into two groups (≤ 60 years old and > 60 years old), and place of residence (urban versus rural area); error lines represent the interquartile range, (n=41)*

regresijskom analizom s pomoću *Cauchit link* funkcije. Nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji dob ispod medijana dobi svih sudionika (≤ 60 godina) statistički je značajno povećavala vjerojatnost višeg rezultata na VAS-u, odnosno subjektivni doživljaj boli višeg intenziteta (Wald = 4,99; ss = 1; P = 0,026). Razina urbaniziranosti mjesta boravka imala je još snažniji učinak (Wald = 5,49; ss = 1; P = 0,019). Cijeli model temeljen na dobi, urbaniziranosti mjesta boravka i broju lijekova u terapiji rezultirao je statistički značajnom predikcijom boli (χ^2 = 19,29; ss = 3; P < 0,001). Model je dobro odgovarao opaženim podacima (χ^2 = 87,2; ss = 87; P = 0,474). Pseudokoeficijent determinacije za predikciju boli iznosio je Nagelkerke R^2 = 0,38.

I u gradu i na selu bolesnici starije dobi imali su niže vrijednosti na VAS-u, dakle, subjektivni doživljaj boli manjeg intenziteta (slika 1.). Međutim, dok je medijan rezultata na VAS-u kod bolesnika starih do 60 godina bio gotovo jednak između sela i grada (5,5 (2 – 8) u gradu te 5,0 (2 – 5) na selu), kod starijih bolesnika postojala je velika razlika (4 (2 – 5) u gradu te 0 (0 – 1) na selu. Provjeru neovisne povezanosti dobi i razine urbaniziranosti mjesta boravka s relativnom promjenom rezultata na VAS-u nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji napravili smo ordinalnom regresijskom analizom s pomoću *Cauchit link* funkcije. Nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji dob ispod medijana dobi svih sudionika (≤ 60 godina) statistički je značajno povećavala vjerojatnost pozitivne promjene, odnosno smanjenja rezultata na VAS-u (Wald = 5,914; ss = 1; P = 0,015). Učinak razine urbaniziranosti mjesta boravka nije bio statistički značajan (Wald = 0,004; ss = 1; P = 0,952). Cijeli model temeljen na dobi, urbaniziranosti mjesta boravka i broju lijekova u terapiji rezultirao je statistički značajnom predikcijom relativne promjene boli (χ^2 = 14,33; ss = 3; P = 0,002). Model, međutim, nije dobro odgovarao opaženim podacima (χ^2 = 145,82; ss = 105; P = 0,005). Pseudokoeficijent determinacije za predikciju relativne promjene boli iznosio je Nagelkerke R^2 = 0,30.

Rasprava i zaključci

Uzorak ispitanika ovog istraživanja činile su većim dijelom osobe muškog spola oboljele od nemikrocelularnog karcinoma bronha iz zagrebačke regije, odnosno urbanih

sredina. Medijan dobi između oba spola bio je sličan, a sudionici iz zagrebačke regije bili su nešto stariji od sudionika iz ostatka Hrvatske. Također, uočena je samo malena razlika između dobi i stadija bolesti (stadija II/III u odnosu prema stadiju IV), dok je uočena veća razlika u korelaciji stadija bolesti i demografskih karakteristika te se pokazalo da se bolesnici sa sela češće prezentiraju u višim stadijima bolesti od onih iz urbanih sredina. Uspoređujući primjenu pojedinih analgetika, uočili smo da nema dobne razlike među bolesnicima koji su primali NSAR ili slabe opioide u odnosu prema onima koji su primali jednu od tih skupina lijekova, dok je ta razlika uočena kod uporabe jakih opioida. Pokazalo se da je veći broj ispitanika koji je bio na terapiji jakim opioidima bio starije životne dobi u odnosu prema onima koji ih nisu primali. S obzirom na spol, muškarci su češće bili liječeni s NSAR i slabim opioidima, dok je u ispitanica uočena češća primjena jakih opioida. Kombinirana analgetska terapija češće je bila propisivana u muškaraca i u osoba mlađe životne dobi.

Potencijalno ograničenje provedenog istraživanja jest da nulta točka za uključivanje pojedinih bolesnika u kohortu nije bila jednaka. Dio bolesnika uključen je pri postavljanju dijagnoze bolesti karcinoma pluća nemalih stanica, a dio u kasnijim fazama liječenja. Utjecaj eventualne povezanosti trenutka u tijeku bolesti ili liječenja sa sociodemografskim karakteristikama i percepcijom boli nismo kontrolirali ni nacrtom istraživanja ni statističkom obradom podataka iako je opravdano pretpostaviti da sociodemografske karakteristike jesu povezane s kvalitetom i vremenom detekcije i dijagnoze bolesti, kao i s percepcijom boli. Istraživanje je provedeno tijekom kasne zime i proljeća. Ako u povezanosti sociodemografskih karakteristika i percepcije boli postoji sezonalnost, moguće je da je generalizacija naših rezultata ograničena. Istraživanje je provedeno u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi, glavnom centru za rak pluća u hrvatskoj metropoli. Dakle, rezultate ovog istraživanja nije opravdano generalizirati na sekundarne i primarne zdravstvene ustanove te na bolnice u manjim mjestima jer su i sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika u takvim ustanovama različite, a moguće je da je i odnos tih dviju skupina varijabla različit. Ispitivanje provedeno u tercijarnoj ustanovi uzrok je tomu što u uzorku imamo svega jednog bolesnika s rakom pluća stadija II. Istraživanje je provedeno u zagrebačkoj bolnici, a svaka hrvatska regija ima svoju lokalnu tercijarnu ustanovu s iskustvom liječenja nemalostaničnog raka pluća. To znači da je među bolesnicima iz drugih regija, pa onda i drugih vrsta/veličina mjesta nerazmjerno više bolesnika s težim kliničkim slikama ili problemima u terapiji koji su morali biti upućeni u referalni centar. Taj zbunjujući učinak nismo ovakvim (unicentričnim) nacrtom istraživanja mogli kontrolirati. Iako smo multivarijatnom statističkom metodom pokušali kontrolirati potencijalni zbunjujući (medijatorski i moderatorski) utjecaj vrste terapije, to nismo proveli u zadovoljavajućoj mjeri zato što nismo uspjeli prikupiti podatke o prethodnom trajanju i doziranju pojedine terapije.

Ovim istraživanjem pokazali smo da je subjektivna percepcija boli povezana s dobi i urbaniziranošću mjesta boravka i nakon prilagodbe za terapiju nemalostaničnog raka pluća. S intenzivnijim subjektivnim osjećajem boli bile su povezane mlađa dob i gradska naselja. Dob je bila neovisno i statistički značajno povezana i s relativnom promjenom boli nakon terapije. Koliko je nama poznato do sada je u literaturi objavljen vrlo malen broj sličnih studija, a nijedna ne obuhvaća samo bolesnike s karcinomom pluća nemalih stanica. Dakle, bilo bi veoma korisno i važno da se u budućnosti provede prospektivno istraživanje s većim brojem bolesnika oboljelih od nemalostaničnog raka pluća kako bi se rezultati mogli generalizirati te primjenjivati u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Suvremena medicina i sve njezine blagodati omogućile su i dulje preživljenje populacije, što je rezultiralo, između ostalog, i time da je karcinom postao kronična bolest. To za posljedicu ima i sve veću prevalenciju kronične maligne boli. Budući da i danas, unatoč svim suvremenim metodama, kao jedna od glavnih „zapreka“ u optimalnom liječenju boli „stoji“ da često, na žalost, ostane neadekvatno procijenjena, zauzima vrijedno mjesto među temama zdravstvenih istraživanja. Individualne posebnosti među pacijentima, uz stadij i proširenost same bolesti, čine temelj razlike u percepciji boli. Sve moguće faktore koji mogu utjecati na doživljaj boli vrijedno je uzeti u obzir kako bi se takvim pacijentima omogućila što bolja skrb i kvaliteta života u godinama borbe s malignom bolešću pluća.

LITERATURA

1. *Krčevski Škvarč N.* Neurobiologija boli. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, ur. Klinička anesteziologija, Zagreb: Medicinska naklada; 2013, str. 1029–1035.
2. *Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z.* Tumori dišnog sustava i sredoprsja. U: Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z, ur. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013, str. 117–122.
3. *Šekerija M.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012. Dostupno na: http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012_final.pdf.
4. *Samaržija M, Pavelić Lj.* Tumori traheje, bronha i pluća. U: Vrhovac B i suradnici, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 754–758.
5. *American Cancer Society.* Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2011. Dostupno na: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveilance/documents/document/acspc-027766.pdf.
6. *Dobrila-Dintinjana R, Vukelić J, Dintinjana M.* Liječenje maligne boli. Medicus 2014;23(2):93–98.
7. *Persoli-Gudelj M.* Analgetici i liječenje boli. U: Vrhovac B i suradnici, ur. Interna medicina, Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 299–304.
8. *Majerić-Kogler V.* Suvremeni pristup liječenju akutne i kronične boli. U: Karadža V, Majerić-Kogler V, Perić M, Popović Lj, Šakić K, Vegar-Brozović V, ur. Klinička anesteziologija i reanimatologija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2004, str. 175–185.
9. *World Health Organization.* Traitement de la douleur cancéreuse. Geneva: World Health Organization; 1996. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf.
10. *Anić B, Vrhovac B.* Prostaglandini i njihovi antagonisti. U: Vrhovac B i suradnici, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 304–310.
11. *Popović Lj, Majerić-Kogler V.* Opća anestezija. U: Karadža V, Majerić-Kogler V, Perić M, Popović Lj, Šakić K, Vegar-Brozović V, ur. Klinička anesteziologija i reanimatologija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2004, str. 18–21.

IMA LI TENDOSKOPIJA MJESTO U KIRURŠKOM LIJEČENJU NEDOSTATNOSTI FUNKCIJE TETIVE TIBIJALIS POSTERIORA?

IS THERE ANY ROOM FOR TENDOSCOPY IN THE SURGICAL TREATMENT OF POSTERIOR TIBIAL TENDON INSUFFICIENCY?

IVAN BOJANIĆ, DAMJAN DIMNJAKOVIĆ, ALAN MAHNIK, TOMISLAV SMOLJANOVIĆ*

Deskriptori: Disfunkcija tetive tibijalis posterior – kirurgija, komplikacije; Artroskopija – metode; Tetive – patologija, kirurgija; Gležanj – kirurgija; Spuštena stopala – etiologija; Ishod liječenja

Sažetak. Nedostatnost funkcije tetive tibijalis posteriora (engl. *posterior tibial tendon insufficiency* – PTTI) danas se smatra glavnim uzrokom nastanka spuštenoga medijalnog uzdužnog svoda stopala u odraslih osoba (engl. *adult-acquired flatfoot deformity* – AAFD). Cilj je ovog istraživanja pokazati rezultate tendoskopskog liječenja tetive tibijalis posteriora (TP) kod 11 bolesnika s 1. ili 2. stadijem PTTI-a nakon neuspješnoga neoperacijskog liječenja. Tendoskopija kao samostalan kirurški zahvat provedena je kod 8 bolesnika, dok je kod 3 bolesnika bio potreban i dodatni zahvat poput *mini-open* tubularizacije TP-a ili artroskopske toalete prednjeg dijela gležnja. U jednog je bolesnika s kompletnom rupturom TP-a u drugom aktu načinjen transfer tetive fleksora digitorum longusa. Nisu zabilježene komplikacije tendoskopskih zahvata ni kod jednog bolesnika. Tendoskopija TP-a djelotvorna je i minimalno invazivna operacijska tehnika u liječenju ozljeda i oštećenja TP-a u početnim stadijima PTTI-a. Ta tehnički zahtjevna endoskopska tehnika iziskuje veliko iskustvo operatera u artroskopiji malih zglobova i odlično poznavanje regionalne anatomije.

Descriptors: Posterior tibial tendon dysfunction – surgery, complications; Arthroscopy – methods; Tendons – pathology, surgery; Ankle – surgery; Flatfoot – etiology; Treatment outcome

Summary. Posterior tibial tendon insufficiency (PTTI) is nowadays considered to be the main cause of adult-acquired flatfoot deformity (AAFD). The purpose of this study is to report the outcomes of tendoscopic treatment of tibialis posterior tendon (TP) in eleven patients with stage 1 or 2 PTTI and failed prior conservative treatment. Tendoscopy was carried out as a solitary procedure in 8 patients, while in 3 patients additional procedures such as „mini-open" tubularization of TP or anterior ankle arthroscopy were necessary. In a single patient transfer of flexor digitorum longus tendon was performed as a second stage surgery due to complete rupture of TP. Related with tendoscopic procedure, no complications were reported. TP tendoscopy is a useful and beneficial minimally invasive procedure to treat TP pathology at earlier stages of PTTI. It is a technically demanding procedure that requires extensive experience in arthroscopic management of small joints and excellent knowledge of regional anatomy.

Liječ Vjesn 2016;138:144–151

Nedostatnost funkcije tetive tibijalis posteriora (u daljnjem tekstu PTTI prema engl. *posterior tibial tendon insufficiency*) danas se smatra glavnim uzrokom nastanka spuštenoga medijalnog uzdužnog svoda stopala u odraslih osoba (u daljnjem tekstu AAFD prema engl. *adult-acquired flatfoot deformity*). PTTI nastaje kao posljedica oštećenja tetive mišića tibijalis posteriora (u daljnjem tekstu TP) koja se mogu kretati u rasponu od tenosinovitisa do potpunih ruptura.

Incidencija PTTI-a posljednjih je dvadesetak godina znatno porasla. Prema rezultatima istraživanja Kohls-Gatzoulisa i sur. iz 2009. godine, prevalencija u općoj populaciji iznosi 3,3%, uz napomenu da se PTTI češće javlja u žena starijih od 40 godina te pretilih osoba. Istraživanje Mosiera i sur. iz 1998. godine pokazalo je da je glavni etiološki čimbenik nastanka PTTI-a u toj skupini tendinopatija TP-a koja je degenerativne prirode. Drugu, veću skupinu bolesnika s PTTI-em čine muškarci mlađe životne dobi koji boluju od seronegativnog spondiloartritisa (npr. Reiterova sindroma, ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa) i/ili upalne artropatije.

PTTI se u početnom stadiju očituje bolima, a često je prisutna i oteklina u posteromedijalnom dijelu gležnja. Ako se tomu ne prida pozornost i PTTI se ne dijagnosticira, s vremenom će se razviti deformacije stopala, tj. doći će do „propadanja" medijalnog uzdužnog svoda stopala, pojave valgus-deformacije stražnjeg dijela stopala te abdukcije prednjeg dijela stopala. Upravo je zbog toga iznimno važno što prije prepoznati PTTI i početi s liječenjem. Usprkos povećanoj svjesnosti PTTI se, dijelom i zbog svojeg sporo progredirajućeg tijeka, još i danas često previdi i kasno dijagnosticira. Valja istaknuti da se u početnom stadiju PTTI-a savjetuje započeti s neoperacijskim liječenjem, dok se poslije, ovisno o stadiju bolesti, rabe različite metode kirurškog liječenja.

Jedna od opisanih metoda kirurškog liječenja jest tendoskopija TP-a. Nju su još 1995. godine opisali Wertheimer i sur., ali se i danas rijetko rabi, s jedne strane, zbog zahtjevne kirurške tehnike te, s druge strane, zbog postavljanja dijagnoze PTTI-a tek u kasnim stadijima bolesti kada tendoskopija više nije dostatan zahvat. Važno je da se tendoskopija TP-a može izvoditi i kao samostalan zahvat, ali i u kombinaciji s nekim drugim, bilo artroskopskim, bilo otvorenim kirurškim zahvatima u području gležnja. Cilj ovog

* **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (izv. prof. dr. sc. Ivan Bojanić, dr. med.; Damjan Dimnjaković, dr. med.; Alan Mahnik, dr. med.; dr. sc. Tomislav Smoljanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Izv. prof. dr. sc. I. Bojanić, Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Šalata 7, 10000 Zagreb

Primljeno 31. kolovoza 2015., prihvaćeno 25. travnja 2016.

rada jest upozoriti na mogućnost liječenja bolesnika s početnim stadijima PTTI-a metodom tendoskopije.

Ispitanici i metode

Kod 11 je bolesnica s 1. ili 2. stupnjem PTTI-a nakon neuspješnoga neoperacijskog liječenja načinjena tendoskopija TP-a u Klinici za ortopediju KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od prosinca 2013. do prosinca 2014. godine. Prosječna životna dob u trenutku kirurškog zahvata bila je 51 godina (raspon 35 – 66). Prosječno trajanje simptoma bilo je 16,7 mjeseci (raspon 5 – 48). Samo se kod dvije bolesnice anamnestički dobio podatak o prethodnoj ozljedi, dok su kod ostalih simptomi počeli bez prethodne ozljede. Vodeći simptom kod svih bila je bol lokalizirana u posteromedijalnom dijelu gležnja. Nakon kliničkog pregleda učinjena je i dodatna radiološka obrada, i to konvencionalni rendgenogram te magnetska rezonancija (MR), osim kod jedne bolesnice koja je već došla s načinjenim CT-om gležnja.

U svih je bolesnica liječenje započelo neoperacijskim načinom – nošenjem stabilizacijske ortoze (slika 1.) tijekom čitavog dana, ali ne i noću. Budući da su tegobe ustrajale i nakon tri mjeseca nošenja ortoze, indicirano je bilo operacijsko liječenje – tendoskopija TP-a. Opći podaci o bolesnicama prikazani su u tablici 1.

Tendoskopiju TP-a kod svih je bolesnica učinio isti operater (I. B.) ili kao samostalan zahvat ili je uz tendoskopiju učinjen i neki drugi otvoreni ili artroskopski zahvat. Zahvat je kod svih bolesnica izveden u spinalnoj anesteziji, i to u blijedoj stazi, uz napomenu da se povez postavljao na natkoljenicu. Bolesnice su za vrijeme operacije bile u položaju na leđima. Noga koja se operirala bila je u položaju vanjske rotacije tako da je vanjski rub stopala bio potpuno oslonjen na podlogu. Tendoskopija TP-a kod svih se bolesnica činila na isti način, i to uvijek prije bilo kojega dodatnog zahvata. Upotrijebljena je optika promjera 2,7 mm, koja je tanja i kraća od optike promjera 4,5 mm, standardne za artroskopiju velikih zglobova. Budući da se za tendoskopije ne savjetuje rabiti artroskopsku pumpu, upotrijebljena je fiziološka otopina s pomoću sistema gravitacije kojom se ispunjavao prostor oko tetive. Nakon pranja i sterilnog pokrivanja operacijskog polja, a prije početka samog zahvata sterilnim su se markerom označila mjesta predviđenih ulaza: distalnog 1,5 – 2 cm distalno od stražnjeg i distalnog ruba medijalnog maleola, prateći tijek TP-a te proksimalnog 2,5 – 3 cm proksimalno od stražnjeg i distalnog ruba medijalnog maleola tik uz kost (slika 2.). Zahvat se uvijek započinjao incizijom kože na mjestu predviđenoga distalnog ulaza, nakon čega se s pomoću malenoga zavijenog peana probijalo potkožje i potom ulazilo u prostor TP-a (engl. *nick and spread technique*). Nakon toga su se u taj prostor uvodili troakar s košuljicom i artroskop. Kad se vizualizira tetiva, a prije nego što se prostor ispuni tekućinom potrebno je uvijek razlučiti je li riječ o TP-u ili je pak riječ o tetivi fleksora digitorum longusa (FDL) (slika 3.). Naime, ako se pomicanjem prstiju stopala pomiče i vizualizirana tetiva, riječ je o tetivi fleksora prstiju, dok je inače to TP. Tek nakon što se sa sigurnošću vizualizirao TP, kroz košuljicu artroskopa puštena je fiziološka otopina kojom se ispunio prostor oko tetive i tada smo se detaljno orijentirali u njemu. Potom se na prije označenome mjestu pretpostavljenoga proksimalnog ulaza postavila intramuskularna igla kojoj se vizualizirao vrh i ako je bila na prikladnome mjestu, tu se načinio proksimalni ulaz, također tzv. *nick and spread* tehnikom. Nakon potpune eksploracije TP-a i čitavog prostora oko tetive pristupilo se izvođenju tendoskopskog zahvata pri čemu su upotrijebljeni motorizirani instrument manjeg promjera (2,7 ili 3,0 mm) te instrument za kauterizaciju (slika 4.).



Slika 1. *Stabilizacijska ortoza upotrijebljena u liječenju svih bolesnika*
Figure 1. *Stabilisation orthosis that was used in treatment of all patients.*

Ako su se tijekom tendoskopskog zahvata dijagnosticirali sinovitis i degenerativne promjene tetive, učinila se sinoviektomija uz čišćenje tetive. Ako se pri zahvatu dijagnosticirala djelomična uzdužna ruptura TP-a s velikim ostatnim dijelom tetive, odstranio se puknuti dio TP-a i očistio preostali dio tetive. Na kraju tendoskopskog zahvata nije postavljana drenaža, već su ulazne rane zašivene i postavljen je sterilni povoj, nakon čega je otpuštena blijeda staza. No, ako je uzdužna ruptura bila takva da je praktički popola podijelila tetivu, tada se tendoskopski očistio prostor oko tetive i postavila intramuskularna igla u sredinu uzdužne rupture (slika 5.). Potom se činio rez kože i potkožja oko 2 cm proksimalno i oko 2 cm distalno od intramuskularne igle prateći pritom tijek tetive TP-a (slika 6.). Nakon uzdužnog presijecanja fleksornog retinakula prikazao se rupturirani dio tetive pa se potom produžnim resorptivnim šavom popravila tetiva čime je ona ponovo dobila anatomski oblik cjevčice ili tubula (slika 7.). Na taj se način načinila konverzija tendoskopskog zahvata u minimalno otvoreni i TP popravio šivanjem. Taj se zahvat u literaturi naziva i *mini-open* tubularizacija (engl. *mini-open tubularization*).

Bolesnicama kojima je načinjen samo tendoskopski zahvat rehabilitacija je započela drugoga poslijeoperacijskog dana vježbama mobilizacije operiranoga gležnja te vježbama za poboljšanje cirkulacije i vježbama za stopalo. Prilikom tih vježba izvodile su kretnje samo u smjeru dorzalne i plantarne fleksije, dok kretnje inverzije i everzije nisu bile dopuštene. Tijekom dana nosile su neprestano stabilizacijsku ortozu (koja potpuno stabilizira suptalarni zglob čime se onemogućuju inverzija i everzija stopala), a hodale su uz pomoć dviju štaka opterećujući operiranu nogu prema toleranciji boli. Tijekom noći su prva tri tjedna imale potkoljeničnu sadrenu longetu koja je zadržavala gležanj u neutralnom položaju. Nakon tri tjedna dopušten im je hod bez pomoći štaka, ali su

Tablica – Table 1. *Opći podaci o bolesnicima / General patients data*

Dob / Age	Spol / Sex	Strana / Side	Dijagnoza – Stupanj PTTI-a / Diagnosis-PTTI Stage	MR nalaz / MRI finding	Tendoskopski nalaz / Tendoscopic finding	Tendoskopski postupak / Tendoscopic procedure	Dodatni zahvat / Additional procedure	Praćenje (mj.) / Follow-up (months)
54	Ž / F	L / L	Ptti – 2. stupanj / PTTI-stage 2	Djelomična ruptura TP-a / Partial rupture of TP	Tenosinovitis I djelomična ruptura TP-a / Tenosynovitis and partial rupture of TP	Sinoviektomija i čišćenje tetive te odstranjenje puknutog dijela TP-a / Synovectomy, tendon debridement and removal of the ruptured part of TP	/	18
51	Ž / F	D / R	PTTI – 1. stupanj / PTTI-stage 1	Tendinopatija / Tendinopathy	Tenosinovitis / Tenosynovitis	Sinoviektomija / Synovectomy	/	17
47	Ž / F	L / L	PTTI – 1. stupanj / PTTI-stage 1	Tendinopatija / Tendinopathy	Tenosinovitis / Tenosynovitis	Sinoviektomija / Synovectomy	/	15
50	Ž / F	L / L	PTTI – 2. stupanj / PTTI-stage 2	Tendinopatija* / Tendinopathy*	Djelomična ruptura TP-a / Partial rupture of TP	Čišćenje tetive i odstranjenje puknutog dijela TP-a / Tendon debridement and removal of the ruptured part of TP	*Mini-Open* tubularizacija TP-a / "Mini-Open" tubularization of TP	15
35	Ž / F	D / R	PTTI – 1. stupanj / PTTI-stage 1	Tendinopatija* / Tendinopathy*	Djelomična ruptura TP-a / Partial rupture of TP	Čišćenje tetive i odstranjenje puknutog dijela TP-a / Tendon debridement and removal of the ruptured part of TP	/	14
52	Ž / F	L / L	PTTI – 1. stupanj / PTTI-stage 1	Tendinopatija / Tendinopathy	Djelomična ruptura TP-a / Partial rupture of TP	Čišćenje tetive i odstranjenje puknutog dijela TP-a / Tendon debridement and removal of the ruptured part of TP	/	13
66	Ž / F	L / L	PTTI – 2. stupanj / PTTI-stage 2	Tendinopatija* / Tendinopathy*	Potpuna ruptura TP-a / Complete rupture of TP	Čišćenje tetive i odstranjenje puknutog dijela TP-a / Tendon debridement and removal of the ruptured part of TP	FDL transfer u 2. aktu / FDL transfer at another stage	9
63	Ž / F	L / L	PTTI – 1. stupanj / PTTI-stage 1	Tendinopatija / Tendinopathy	Tenosinovitis / Tenosynovitis	Sinoviektomija / Synovectomy	/	8
56	Ž / F	D / R	PTTI – 2. stupanj / PTTI-stage 2	Djelomična ruptura TP-a / Partial rupture of TP	Djelomična ruptura TP-a / Partial rupture of TP	Čišćenje tetive i odstranjenje puknutog dijela TP-a / Tendon debridement and removal of the ruptured part of TP	*Mini-Open* tubularizacija TP-a / "Mini-Open" tubularization of TP	8
45	Ž / F	D / R	PTTI – 1. stupanj / PTTI-stage 1	**	Tenosinovitis / Tenosynovitis	Sinoviektomija / Synovectomy	Artroskopska toaleta prednjeg dijela gležnja / Anterior ankle arthroscopy debridement	8
47	Ž / F	L / L	PTTI – 1. stupanj / PTTI-stage 1	Tendinopatija / Tendinopathy	Tenosinovitis / Tenosynovitis	Sinoviektomija / Synovectomy	/	7

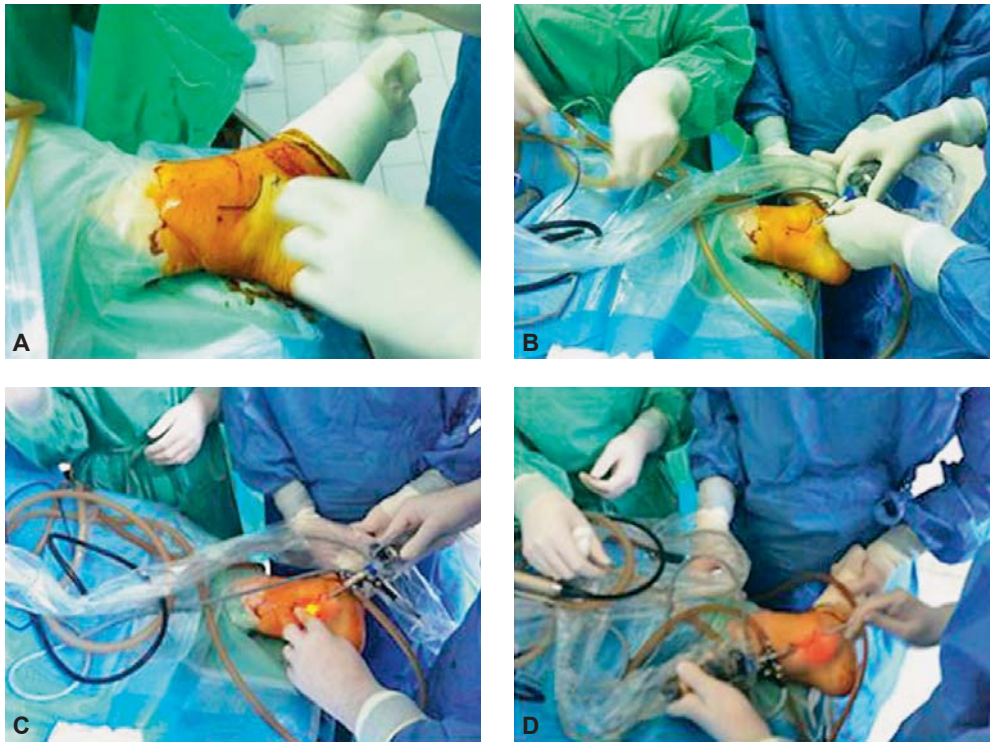
* Kod ovih bolesnica nalaz MR-a nije odgovarao tendoskopskom nalazu.
/ In these patients the MRI findings were not compatible with the tendoscopic findings.

** Kod bolesnice nije učinjen MR prije operacije jer je bolesnica već imala CT gležnja zbog dominantnih tegoba u smislu anteromedijalnog sindroma sraza gležnja iste strane. / The MRI was not performed in this patient because she already had a CT of the ankle because of dominant symptoms typical for anteromedial ankle impingement of the same side.

Legenda / Legend: MR – magnetska rezonancija / MRI- magnetic resonance imaging, PTTI – nedostatnost funkcije tetive tibijalis posteriora / posterior tibial tendon insufficiency, TP – tetiva tibijalis posteriora / posterior tibial tendon

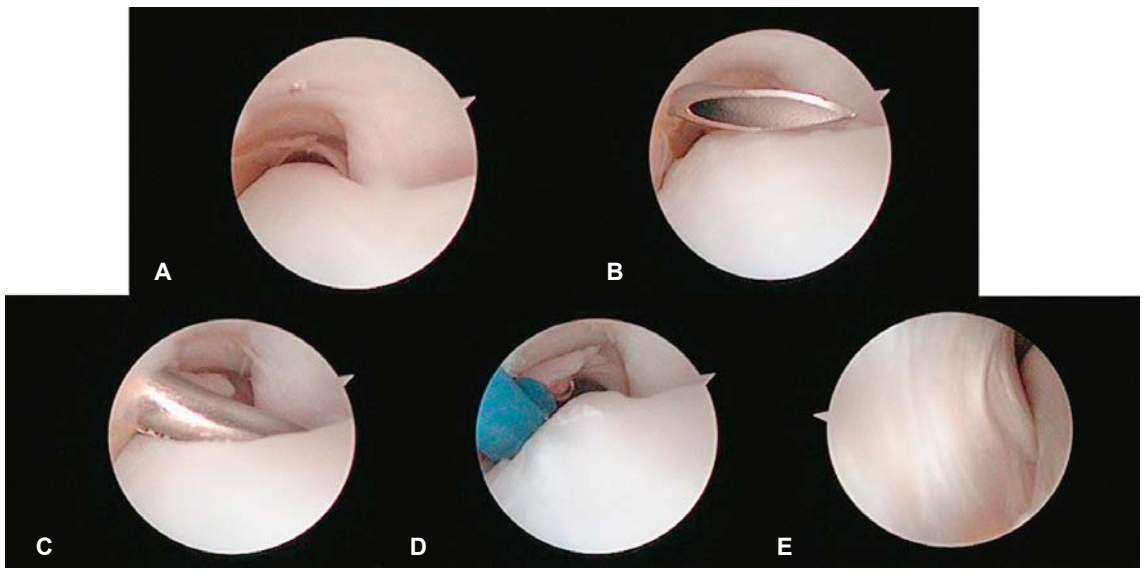
bolesnice i nadalje tijekom svih dnevnih aktivnosti morale obavezno nositi stabilizacijsku ortozu, i to do kraja 12. poslijeoperacijskog tjedna. Tijekom tog razdoblja bolesnice su provodile ambulantnu fizikalnu terapiju koja se sastojala od izvođenja vježba mobilizacije operiranoga gležnja, vježba za stopalo te vježba za poboljšanje cirkulacije u tom području, a s ekscentričnim vježbama snaženja TP-a započinjale su između 8. i 10. poslijeoperacijskog tjedna.

Bolesnice kojima je uz tendoskopski zahvat učinjena i *mini-open* tubularizacija imobilizirane su tijekom tri tjedna potkoljeničnom sadrenom longetom koja je zadržavala gležanj u neutralnom položaju. Tijekom tog razdoblja prilikom hoda rabile su štake, a pritom se nisu oslanjale na operiranu nogu. Nakon skidanja longete započele su s hodom s dvije štake opterećujući pritom operiranu nogu prema toleranciji boli, a tijekom svih dnevnih aktivnosti konstantno su nosile stabilizacijsku ortozu. Tada su započele s vježbama mobilizacije operiranoga gležnja te s vježbama za poboljšanje cirkulacije i vježbama za stopalo. Prilikom tih vježba izvodile su kretnje samo u smjeru dorzalne i plantarne fleksije, dok kretnje inverzije i everzije nisu bile dopuštene. Četiri tjedna kasnije započelo se postupno s hodom bez pomoći štaka, ali



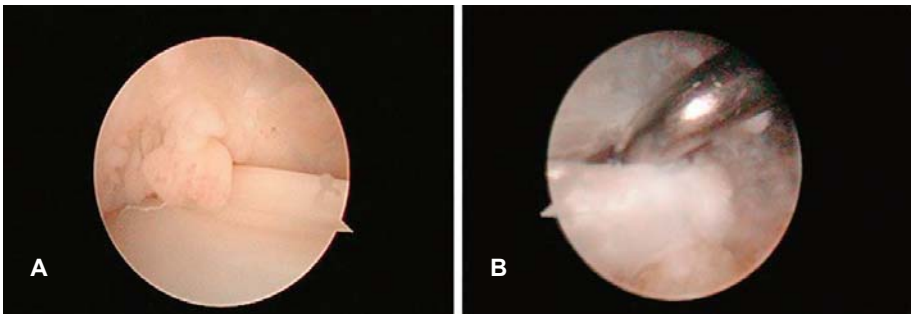
Slika 2. *Intraoperacijske fotografije tendoskopije tetive tibijalis posteriora. A – označen stražnji rub medijalnog maleola i pretpostavljena mjesta proksimalnog i distalnog ulaza za tendoskopiju tetive tibijalis posteriora, B – postavljanje artroskopa u distalni ulaz, C – postavljanje intramuskularne igle na pretpostavljeno mjesto proksimalnog ulaza uz vizualizaciju artroskopom koji je u distalnom ulazu, D – postavljanje artroskopske sonde u distalni ulaz uz vizualizaciju artroskopom koji je u proksimalnom ulazu*

Figure 2. *Intraoperative photographs of the posterior tibial tendoscopy. A – marking of the posterior margin of medial malleolus and the presumed proximal and distal portals for posterior tibial tendon tendoscopy, B – placement of the arthroscope in the distal portal, C – placement of the intramuscular needle under direct vision at the desired area of the proximal portal, D – placement of the arthroscopic probe through the distal portal while viewing through the proximal portal.*



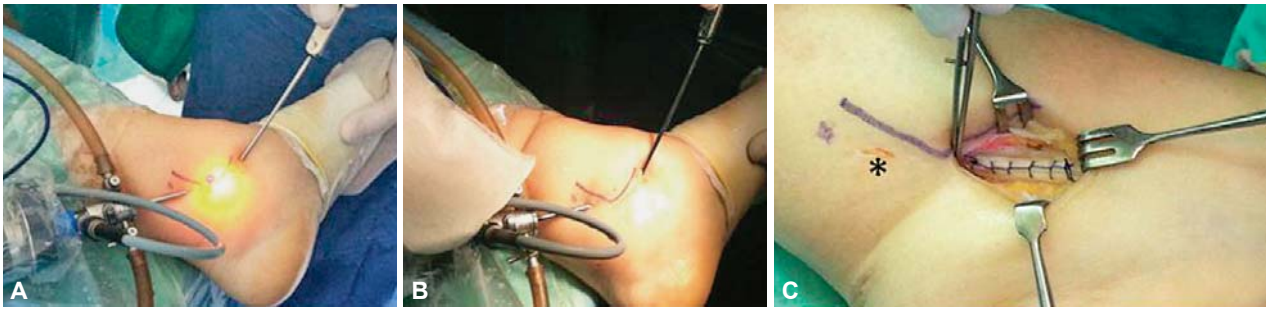
Slika 3. *Tendoskopski prikaz tetive tibijalis posteriora. A – optika je u distalnom endoskopskom ulazu i pogled joj je usmjeren prema proksimalno, B – intramuskularna je igla na pretpostavljenome mjestu proksimalnog ulaza, C i D – optika je u distalnom endoskopskom ulazu i pogled joj je usmjeren prema proksimalno; čišćenje tetive tibijalis posteriora motoriziranim instrumentom i instrumentom za kauterizaciju, E – optika je u proksimalnom endoskopskom ulazu i pogled joj je usmjeren prema distalno*

Figure 3. *Tendoscopic examination of the posterior tibial tendon. A – the scope is in the distal portal and view in a proximal direction, B – the intramuscular needle is at the desired area of the proximal portal, C and D – the scope is in the distal portal and the view in the proximal direction; debridement of the posterior tibial tendon with a motorized shaver and by the bipolar radiofrequency wand, E – the scope is in the proximal endoscopic portal and the view in a distal direction.*



Slika 4. *Tendoskopski prikaz tetive tibijalis posteriora. A – tenosinovitis tetive tibijalis posteriora, B – djelomična uzdužna ruptura TP-a s artroskopskom sondom u puknutom dijelu tetive*

Figure 4. *Tendoscopic examination of the posterior tibial tendon. A – tenosynovitis of the posterior tibial tendon, B – partial longitudinal tear of the posterior tibial tendon with the arthroscopic probe inside the ruptured part of the tendon.*



Slika 5. *Intraoperacijske fotografije na kojima se prikazuje tijek kirurškog zahvata tijekom kojeg se izvodi mini-open tubularizacija tetive tibijalis posteriora. A – postavljanje intramuskularne igle u sredinu uzdužne rupture tetive tibijalis posteriora dok se artroskop nalazi u proksimalnom endoskopskom ulazu, a artroskopska sonda u distalnome, B – rez kože i potkožja oko 2 cm proksimalno i oko 2 cm distalno od intramuskularne igle prateći pritom tijek tetive TP-a; artroskop se nalazi u proksimalnom endoskopskom ulazu, a artroskopska sonda u distalnome, C – šivanje TP-a produžnim zaključavajućim šavom (* označava proksimalni endoskopski ulaz)*

Figure 5. *Intraoperative photographs demonstrating the surgical procedure "mini-open" tubularization of the posterior tibial tendon. A –Placement of intramuscular needle in the middle of the posterior tibial tendon longitudinal rupture, the scope is in the proximal endoscopic portal, while the arthroscopic probe is in the distal one, B – incision of skin and subcutis cca 2 cm proximally and 2 cm distally to the intramuscular needle, in line with the posterior tibial tendon course, the scope is in the proximal endoscopic portal, while the arthroscopic probe is in the distal one, C – suturing of TP with a continuous interlocking suture (* represents the proximal endoscopic portal).*

je u ovih bolesnica stabilizacijska ortoza upotrebljavana kontinuirano još 8 tjedana. Tijekom tog razdoblja provodile su ambulantnu fizikalnu terapiju koja se sastojala od vježba mobilizacije operiranoga gležnja, vježba za stopalo te vježba za poboljšanje cirkulacije u tom području. Nakon prestanka nošenja stabilizacijske ortoze započelo se s ekscentričnim vježbama snaženja TP-a.

Rezultati

Svi su kirurški zahvati, kao i rani poslijeoperacijski period, protekli bez komplikacija. Tijekom tendoskopskog zahvata u 5 je bolesnica nađen sinovitis uz degeneraciju tetive, u 5 je bolesnica dijagnosticirana djelomična ruptura tetive TP-a, dok je u 1 bolesnice nađena potpuna ruptura TP-a. Kao što je i prikazano u tablici 1. tendoskopski nalaz odgovarao je prethodno postavljenoj dijagnozi na MR-u kod 7 od 10 bolesnica (70%).

Samo tendoskopski zahvat učinjen je u 7 bolesnica, a tijekom zahvata činjeni su sinoviektomija, čišćenje tetive i odstranjenje puknutog dijela tetive TP-a. Kod 3 je bolesnice učinjen i dodatni zahvat u istom aktu, i to kod dviju bolesnica *mini-open* tubularizacija TP-a, dok je kod jedne bolesnice uz tendoskopiju TP-a načinjena i artroskopija toga gležnja sprijeda. Tijekom tog artroskopskog zahvata odstranjeni su osteofiti s prednjega distalnog ruba tibije i s prednjeg i distalnog dijela medijalnog maleola. Kod bolesnice kod koje je tijekom tendoskopije uočena potpuna ruptura tetive TP-a u drugom je aktu načinjena transpozicija tetive FDL-a.

Na posljednjem kontrolnom pregledu, načinjenom prosječno 12 mjeseci nakon operacije (raspon 7 – 18 mjeseci), sve su bolesnice izrazile zadovoljstvo ishodom zahvata navodeći smanjenje boli.

Rasprava

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je tendoskopija TP-a uspješna minimalno invazivna metoda u dijagnosticiranju i liječenju ozljeda i oštećenja TP-a, i to s dobrim kratkoročnim funkcionalnim rezultatima za početne stadije PTTI-a. U prilog tomu govore i rezultati istraživanja Barea i sur. te Cychosza i sur. prema kojima je standardni otvoreni kirurški zahvat na tetivi TP-a također uspješan u liječenju početnih stadija PTTI-a. No, valja istaknuti da taj zahvat u usporedbi s tendoskopskim ima znatno veći rizik od pojave poslijeoperacijskih komplikacija, primjerice stenoze tetive TP-a ožiljnim tkivom i adhezijama te otežanog i produljenog cijeljenja rane.

Liječenje PTTI-a varira od neoperacijskog liječenja u početnom stadiju do otvorenoga kirurškog liječenja u kasnijim stadijima bolesti pa je potrebno dobro poznavati klasifikaciju bolesti kako bi se odredio točan stadij, a time i modalitet liječenja PTTI-a. Prvotnu podjelu na tri stadija PTTI-a osmislili su Johnson i Strom 1989. godine, da bi Mayerson i sur. 1997. godine dodali i četvrti stadij (tablica 2.).

U prvome stadiju bolesti nije prisutna deformacija stopala, već se bolesnici žale na bol koja je lokalizirana u posteromedijalnom dijelu gležnja. U pojedinim je slučajevima

Tablica 2. *Klasifikacija nedostatnosti funkcije tetive tibijalis posteriora modificirana prema Mayersonu*
Table 2. *Modified Mayerson classification for posterior tibial tendon insufficiency*

	1. Stupanj / Stage 1	2. Stupanj / Stage 2	3. Stupanj / Stage 3	4. Stupanj / Stage 4
Tetiva tibijalis posteriora / Tibialis posterior tendon pathology	Upalno ili degenerativno promijenjena / Tenosynovitis and/or tendon degeneration	Elongirana uz znatne degenerativne promjene / Elongation and marked tendon degeneration	Elongirana uz znatne degenerativne promjene / Elongation and marked tendon degeneration	Izrazito degenerativno promijenjena / Marked tendon degeneration
Stražnji dio stopala / Hindfoot	Pokretljiv i pravilno usmjeren / Mobile hindfoot, normal alignment	Fleksibilna valgus-deformacija / Mobile hindfoot, valgus alignment	Rigidna valgus-deformacija / Fixed deformity, valgus position	Rigidna valgus-deformacija uz angulaciju talusa i degenerativne promjene u gležnju / Fixed deformity, valgus position with additional angulation of the talus and degeneration of the ankle joint
Lokalizacija i intenzitet boli / Localisation and intensity of pain	Blaga do umjerena bol posteromedijalnog dijela gležnja / Posteromedial ankle pain; mild to moderate	Umjerena bol posteromedijalnog dijela gležnja / Posteromedial ankle pain; moderate	Umjerena bol medijalnog, ali katkad i lateralnog dijela gležnja i stražnjeg dijela stopala / Moderate posteromedial ankle pain, sometimes lateral ankle pain	Jaka bol i medijalno i lateralno / Medial and lateral ankle distinct pain
Podizanje na prste samo jedne noge / Single heel rise test	Izvedivo uz normalnu inverziju stopala / Able to perform, normal inversion of hindfoot	Izvedivo, ali uz izostanak ili smanjenu inverziju pete / Able to perform, no or reduced inversion of hindfoot	Neizvedivo, izostanak inverzije pete / Unable to perform, no inversion of hindfoot	Neizvedivo, izostanak inverzije pete / Unable to perform, no inversion of hindfoot
Znak „previše prstiju“ / Too many toes sign	–	+	+	+

vodeći simptom oteklina kao posljedica sinovitisa, a pruža se duž tijeka TP-a i redovito je najizraženija ispod medijalnog maleola. Budući da u početnom stadiju nema deformacije stopala, teško se kliničkim pregledom postavlja dijagnoza PTTI-a pa valja na osnovi anamneze i lokalizacije boli i/ili otekline postaviti sumnju da je riječ o PTTI-u i prije potvrde dijagnoze radiološkim pretragama započeti s neoperacijskim liječenjem. Drugi stadij PTTI-a očituje se bolju u posteromedijalnom dijelu gležnja, i to ili s oteklinom uzduž TP-a ili bez nje, ali uz prisutnu deformaciju stopala. Deformacija je najuočljivija dok bolesnik bosonog stoji, a promatra se sleđa te se tada može primijetiti valgus-deformacija stražnjeg dijela stopala, spušten medijalni svod stopala i abdukcija prednjeg dijela stopala. Pri podizanju na prste jedne noge inverzija pete ili izostaje ili je smanjena u odnosu prema kontralateralnoj strani. Bitno je naglasiti da je opisana deformacija u ovom stadiju, za razliku od kasnijih, i dalje fleksibilna te se primjerice pri podizanju na prste jedne noge formira medijalni uzdužni svod stopala pa se i u ovom stadiju savjetuje započeti s neoperacijskim liječenjem.

Osnova neoperacijskog liječenja početnih stadija PTTI-a jest, ako su boli izrazito snažne te se osoba ne može osloniti na nogu, imobilizacija potkoljeničnom longetom s gležnjem u neutralnom položaju tijekom 2 tjedna. Liječenje nakon takvog „akutnog” smirivanja boli i otekline, kao i kod bolesnika koji od početka imaju nešto blaže simptome, provodi se nošenjem ortoze za stabilizaciju suptalarnog zgloba, i to kontinuirano za sve dnevne aktivnosti tijekom 3 mjeseca. Ako se nakon tog razdoblja bol znatno smanji, započinje se s programom ekscentričnih vježba snaženja TP-a. Naime, rezultati prospektivnoga randomiziranog istraživanja Kuligove i sur. iz 2009. godine govore da izvođenje ekscentričnih vježba snaženja TP-a poboljšava rezultate neoperacijskog liječenja kod bolesnika s početnim stadijima PTTI-a. Naime, 36 bolesnika s 1. i 2. stadijem PTTI-a randomizirano je u 3 skupine te je provedeno neoperacijsko liječenje tijekom 10 tjedana. U sve 3 skupine provedeno je osnovno liječenje koje se sastojalo od nošenja individualno izrađene ortoze te vježbe istezanja TP-a. U prvoj skupini bolesnicima je to bio jedini oblik liječenja, u drugoj su skupini uz osnovno liječenje bolesnici izvodili i specifične koncentrične vježbe snaženja TP-a, dok su u trećoj skupini, uz osnovno liječenje izvodili i specifične ekscentrične vježbe snaženja TP-a. Rezultati ovog istraživanja pokazuju smanjenje simptoma u svim skupinama, ali je poboljšanje bilo najizraženije u skupini koja je izvodila i ekscentrične vježbe snaženja TP-a. U prilog neoperacijskom liječenju bolesnika s početnim stadijem PTTI-a govore i rezultati istraživanja Alvareza i sur. iz 2006. godine. Liječenje su tijekom 4 mjeseca provodili tako što su kod bolesnika čije su tegobe trajale kraće od 3 mjeseca rabili ortozu za stopalo s povišenjem pod medijalnim uzdužnim svodom stopala, dok su kod bolesnika kod kojih su tegobe trajale duže od 3 mjeseca rabili ortozu za gležanj i stopalo. Također, kod svih je bolesnika proveden program specifičnih vježba jačanja svih mišića koji sudjeluju u kretnjama u gležnju i suptalarnom zglobu. Prema njihovim rezultatima, kod samo 5 od 47 bolesnika (11%) bio je potreban kirurški zahvat nakon tako provedenoga neoperacijskog liječenja.

Prema našem mišljenju, liječenje bolesnika s početnim stadijima PTTI-a svakako bi valjalo započeti neoperacijskim načinom, i to nošenjem stabilizacijske ortoze tijekom tri mjeseca. Ako nakon 3 mjeseca nema poboljšanja, savjetujemo načiniti tendoskopiju. U slučaju tenosinovitisa i/ili tendinopatije tendoskopski se može načiniti sinoviektomija i/ili čišćenje TP-a. U slučaju djelomične rupture TP-a može se načiniti ili tendoskopsko čišćenje i odstranjenje puknutog dijela tetive ili šivanje tetive bilo tendoskopski bilo *mini-open* tehnikom. Tomu u prilog govori i istraživanje Khazen i Khazena u kojem se navodi smanjenje simptoma i sprječavanje progresije bolesti kod bolesnika s prvim stadijem PTTI-a kojima je učinjena tendoskopija s čišćenjem TP-a nakon neuspješnoga neoperacijskog liječenja stabilizacijskom ortozom provođenog između 3 i 6 mjeseci. Nadalje, prema istraživanju Chowa i sur. tendoskopija sa sinoviektomijom TP-a kod bolesnika s prvim stadijem PTTI-a metoda je koja daje zadovoljavajuće rezultate i sprječava daljnju

progresiju bolesti. Ako se radi o bolesnicima sa seronegativnom spondiloartropatijom i/ili upalnom artropatijom, smatramo da je korisnije za bolesnika načiniti tendoskopiju TP-a sa sinoviektomijom nego provoditi neoperacijsko liječenje.

Na osnovi rezultata ovog istraživanja, kao i istraživanja Chowa i sur., Khazen i Khazena te Gianakosa i sur. tendoskopija ima višestruke prednosti pred otvorenim kirurškim zahvatom u liječenju početnih stadija PTTI-a. Kao prednost tendoskopije u prvom redu valja istaknuti činjenicu da se ona izvodi kroz malene kožne incizije te je time znatno smanjena mogućnost otežanog i produljenog cijeljenja rane, što se javlja nakon otvorenog zahvata u tom području, a time je omogućena i brža poslijeoperacijska rehabilitacija. Prednost je tendoskopije i mogućnost bolje vizualizacije tetive TP-a. Osim toga, ako se tijekom tendoskopije uoči oštećenje tetive koje se ne može riješiti tendoskopski, jednostavna je konverzija u otvoreni zahvat, i to sa znatno manjim kožnim rezom nego što je slučaj ako se odmah započinje otvorenim kirurškim zahvatom. U našem su istraživanju za vrijeme tendoskopskog zahvata kod dviju bolesnica uočene djelomične uzdužne rupture TP-a te je kod njih nakon tendoskopskog čišćenja TP-a učinjena konverzija u otvoreni zahvat kako bi se tetiva popravila šivanjem, tj. mini-open tubularizacijom. Daljnja prednost tendoskopije jest mogućnost izvođenja dodatnog artroskopskog ili otvorenog zahvata u području gležnja u istom aktu. Kao primjer možemo navesti svoju bolesnicu kod koje su postojale tegobe u smislu i posteromedijalne boli s oteklinom, ali i simptoma koji su upućivali na anteromedijalni sindrom sraza u gležnju. Kod bolesnice je najprije učinjena tendoskopska sinoviektomija TP-a, a potom i artroskopija gležnja sprijeda tijekom koje su odstranjeni osteofiti s prednjega distalnog ruba tibije i s prednjeg i distalnog dijela medijalnog maleola.

Kao što smo već istaknuli anamneza i klinički pregled osnova su na kojoj valja zasnivati odabir slikovne pretrage, a to je u slučaju tendinopatije TP-a u prvom redu MR. No, valja spomenuti da je pregled MR-om dijela tetive TP-a uz medijalni maleol često otežan. Naime, intenzitet signala unutarnjeg dijela tetive TP-a promijenjen je zbog tzv. artefakta „magičnog kuta" (engl. *magic angle artifact*) na mjestu gdje tetiva zavija oko medijalnog maleola, a to može zavarati osobu koja očitava MR snimke da je riječ o patološkoj promjeni u tetivi. Zbog toga se savjetuje učiniti i dodatnu kosu aksijalnu snimku tog dijela tetive ili pak načiniti snimku sa stopalom u blagoj plantarnoj fleksiji jer se time izbjegava taj artefakt. Upravo te teškoće pri očitavanju MR-a i jesu razlogom da dijagnoza postavljena MR-om ne odgovara uvijek tendoskopskom nalazu. Tako je primjerice prema rezultatima istraživanja Gianakosa i sur. tendoskopski nalaz potvrdio MR dijagnozu u 8 od 12 bolesnika (67%) s početnim stadijem PTTI-a, dok je u našem istraživanju tendoskopski nalaz potvrdio MR dijagnozu u 7 od 10 slučajeva (70%). Sterkenburg i sur. u svojem prikazu slučaja iz 2010. godine opisuju „vrpčasto tkivo" (engl. *tissue cord*) uz TP kod bolesnika koji se žalio na bol u posteromedijalnom dijelu gležnja. Ta je promjena na prijeoperacijskoj MR snimci opisana kao djelomična ruptura TP-a, dok su autori za vrijeme tendoskopije TP-a detaljno prikazali TP, koji je bio potpuno očuvan. Nakon presijecanja toga „vrpčastog tkiva" nestale su i boli koje je bolesnik imao prije operacije. Želimo istaknuti primjer jedne od naših bolesnica kod koje je na osnovi kliničke slike i MR nalaza postavljena dijagnoza PTTI-a drugog stupnja i kod koje se nakon neuspješno provedena neoperacijskog liječenja načinila tendoskopija. Iako je nalaz MR-a govorio da je riječ o tendinopatiji TP-a praćenoj sinovitisom, ipak je tijekom zahvata nađena potpuna ruptura TP-a, što je u konačnici nalagalo opsežniji kirurški zahvat koji je i učinjen u drugom aktu. Sve navedeno upućuje da MR sam po sebi nije dostatan, već nalaže blisku suradnju kliničara i radiologa kako bi se postavila točna dijagnoza.

Usprkos nesavršenosti danas bi MR trebao biti ključno oruđe u dijagnosticiranju PTTI-a, dok bi tendoskopija trebala u prvom redu biti minimalno invazivna metoda kirurškog liječenja u početnim stadijima PTTI-a. Naime, u početcima tendoskopije TP-a, kada još nije bilo mogućnosti za masovnu uporabu MR-a, taj se zahvat s jednakom vrijednošću rabio i za dijagnosticiranje bolesti i oštećenja TP-a, kao i za njihovo liječenje. To potpuno potvrđuje istraživanje Van Dijka i sur. iz 1997. godine u kojem je opisana tendoskopija TP-a koja je kod 16 bolesnika s boli u posteromedijalnom dijelu gležnja učinjena radi postavljanja točne dijagnoze. Kod 6 je bolesnika u istom aktu ipak provedeno i *ad hoc* liječenje, i to u smislu resekcije vinkula kod četiri te tenosinoviektomije i opuštanja tetivne ovojnice kod dvoje bolesnika. Poboljšanje u smislu nestanka simptoma zabilježeno je u 5 od 6 bolesnika nakon jedne godine.

Iako je od prvotnog Wertheimerova opisa tendoskopije TP-a proteklo 20 godina, još nisu objavljene veće serije bolesnika kod kojih je učinjen taj zahvat. Tako su primjerice Chow i sur. 2005. godine prikazali seriju od 6 bolesnika s početnim stadijem PTTI-a kod kojih su načinili tendoskopiju TP-a, Khazen i Khazen 2012. godine seriju od 9 bolesnika, a Gianakos i sur. 2015. godine seriju od 12 bolesnika. Najveću seriju objavili su Bulstra i sur. 2006. godine, ali je od 33 operirana bolesnika u njih 11 tendoskopija načinjena radi postavljanja dijagnoze, u 10 bolesnika zbog kroničnog tenosinovitisa s reumatoidnim artritisom, u 1 radi vađenja osteosintetskog materijala iz medijalnog maleola, dok je u preostalih 11 tendoskopija izvedena iz različitih razloga.

Zbog manjka kvalitetnih istraživanja o rezultatima tendoskopskih zahvata u području gležnja i stopala, a ponajviše zbog vrlo malog broja operiranih bolesnika, Cychosz i sur. u svojem su istraživanju iz 2014. godine pokušali dati preporuke zasnovane na dokazima za tendoskopske zahvate u tom području. Prema njihovim rezultatima, još ne postoji dovoljan broj dokaza ni za tendoskopiju TP-a ni protiv nje, dok su za ostale tendoskopske zahvate dokazi kategorizirani kao „slabi" (dokazi zasnovani na istraživanjima razine dokaza 4 ili 5).

Zaključno se može reći da je tendoskopija TP-a uspješna minimalno invazivna metoda u dijagnosticiranju i liječenju ozljeda i oštećenja TP-a, i to s dobrim kratkoročnim funkcionalnim rezultatima za početne stadije PTTI-a. No, usprkos već dobro poznatim prednostima endoskopske kirurgije pred otvorenom, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdile optimalne indikacije za tendoskopiju TP-a kod bolesnika s PTTI-em, a potrebna su i daljnja ulaganja u unaprjeđivanje endoskopskog instrumentarija, kao i u razvoj tehnika koje bi omogućile da se popravak tetive TP-a učini potpuno tendoskopski.

LITERATURA

1. *Geideman WM, Johnson JE.* Posterior tibial tendon dysfunction. J Orthop Sports Phys Ther 2000;30:68–77.
2. *Gluck GS, Heckman DS, Parekh SG.* Tendon disorders of the foot and ankle, part 3: the posterior tibial tendon. Am J Sports Med 2010;38: 2133–44.
3. *Myerson MS.* Adult acquired flatfoot deformity: treatment of dysfunction of the posterior tibial tendon. Instr Course Lect 1997;46:393–405.

4. *Trnka HJ.* Dysfunction of the tendon of tibialis posterior. J Bone Joint Surg Br 2004;86:939–46.
5. *Wiewiorski M, Valderrabano V.* Painful flatfoot deformity. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2011;78:20–6.
6. *Kohls-Gatzoulis J, Woods B, Angel JC, Singh D.* The prevalence of symptomatic posterior tibialis tendon dysfunction in women over the age of 40 in England. Foot Ankle Surg 2009;15:75–81.
7. *Mosier SM, Lucas DR, Pomeroy G, Manoli A, 2nd.* Pathology of the posterior tibial tendon in posterior tibial tendon insufficiency. Foot Ankle Int 1998;19:520–4.
8. *Vulcano E, Deland JT, Ellis SJ.* Approach and treatment of the adult acquired flatfoot deformity. Curr Rev Musculoskelet Med 2013;6: 294–303.
9. *Wertheimer SJ, Weber CA, Loder BG, Calderone DR, Frascone ST.* The role of endoscopy in treatment of stenosing posterior tibial tenosynovitis. J Foot Ankle Surg 1995;34:15–22.
10. *Bare AA, Haddad SL.* Tenosynovitis of the posterior tibial tendon. Foot Ankle Clin 2001;6:37–66.
11. *Cychosz CC, Phisitkul P, Barg A, Nickisch F, van Dijk CN, Glazebrook MA.* Foot and ankle tendoscopy: evidence-based recommendations. Arthroscopy 2014;30:755–65.
12. *Hua Y, Chen S, Li Y, Wu Z.* Arthroscopic treatment for posterior tibial tendon lesions with a posterior approach. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015;23:879–83.
13. *Roussignol X, Lagrave B, Berthiaux S, Duparc F, Dujardin F.* Posterior tibial tendoscopy: Description of an accessory proximal portal and assessment of tendon vascularization lesion according to portal. Foot Ankle Surg 2013;19:22–6.
14. *Johnson KA, Strom DE.* Tibialis posterior tendon dysfunction. Clin Orthop Relat Res 1989;239:196–206.
15. *Kulig K, Reischl SF, Pomrantz AB i sur.* Nonsurgical management of posterior tibial tendon dysfunction with orthoses and resistive exercise: a randomized controlled trial. Phys Ther 2009;89:26–37.
16. *Kulig K, Lederhaus ES, Reischl S, Arya S, Bashford G.* Effect of eccentric exercise program for early tibialis posterior tendinopathy. Foot Ankle Int 2009;30:877–85.
17. *Alvarez RG, Marini A, Schmitt C, Saltzman CL.* Stage I and II posterior tibial tendon dysfunction treated by a structured nonoperative management protocol: an orthosis and exercise program. Foot Ankle Int 2006; 27:2–8.
18. *Khazen G, Khazen C.* Tendoscopy in stage I posterior tibial tendon dysfunction. Foot Ankle Clin 2012;17:399–406.
19. *Chow HT, Chan KB, Lui TH.* Tendoscopic debridement for stage I posterior tibial tendon dysfunction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2005;13:695–8.
20. *Gianakos AL, Ross KA, Hannon CP, Duke GL, Prado MP, Kennedy JG.* Functional outcomes of tibialis posterior tendoscopy with comparison to magnetic resonance imaging. Foot Ankle Int 2015;36:812–9.
21. *Schwartz JM, Giakoumis M, Banks AS.* A simple technique for repair of chronic tendinopathy. J Foot Ankle Surg 2015;54:143–4.
22. *Schweitzer ME, Karasick D.* MR imaging of disorders of the posterior tibialis tendon. AJR Am J Roentgenol 2000;175:627–35.
23. *van Sterkenburg MN, Haverkamp D, van Dijk CN, Kerkhoffs GM.* A posterior tibial tendon skipping rope. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2010;18:1664–6.
24. *van Dijk CN, Kort N, Scholten PE.* Tendoscopy of the posterior tibial tendon. Arthroscopy 1997;13:692–8.
25. *Bulstra GH, Olsthoorn PGM, van Dijk CN.* Tendoscopy of the posterior tibial tendon. Foot Ankle Clin 2006;11:421–7.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a
u suradnji
s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
i s Klinikom za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice

pozivaju vas na

simpozij povodom Svjetskog dana kralježnice

STENOZA SPINALNOG KANALA LUMBALNE KRALJEŽNICE

koji će se održati
u četvrtak, 23.10.2016.
u knjižnici HAZU, Strossmayerov trg 14, Zagreb,
s početkom u 8,30h

Simpozij se održava pod pokroviteljstvom Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti – Razred za medicinske znanosti

Sudjelovanje na simpoziju vrednovat će se sukladno Pravilniku o trajnom usavršavanju Hrvatske liječničke komore

Kotizacija: 250 kuna, a za članove Hrvatskoga vertebrološkog društva HLZ-a, koji su podmirili članarinu za 2016. godinu besplatno.

Informacije i prijava: Penta d.o.o.
Kontakt osoba: Veronika Jurić
Tel.: 01-4628601; mob. 091-2015939
e-mail: veronika.juric@penta-zagreb.hr
www.hvdsimp-2016.com

Klinička zapažanja
Clinical observations

GIGANTOCELULARNI AORTITIS DIJAGNOSTICIRAN PET/CT-OM – PARANEOPLASTIČKI SINDROM?

GIANT CELL AORTITIS DIAGNOSED WITH PET/CT – PARANEOPLASTIC SYNDROME?

MARIJA BAKULA, MISLAV CEROVEC, MIROSLAV MAYER, DRAŽEN HUIĆ, BRANIMIR ANIĆ*

Deskriptori: Gigantocelularni arteritis – dijagnoza, komplikacije; Aortitis – dijagnoza; Abdominalna aorta – patologija; Vaskulitis – klasifikacija, dijagnoza, komplikacije; Pozitronska emisijska tomografija; Računalna tomografija; Mikrocelularni karcinom – komplikacije, tumori pluća – komplikacije; Paraneoplastični sindrom

Sažetak. Vaskulitisi se ubrajaju u skupinu sistemskih autoimunosnih bolesti vezivnog tkiva i često se teško pravodobno dijagnosticiraju. Gigantocelularni arteritis zahvaća velike i srednje velike krvne žile. Najčešće se očituje simptomima vezanim uz zahvaćanje temporalne arterije, a može se prezentirati i općim simptomima. U kliničkoj praksi vaskulitisi se u nekim slučajevima smatraju paraneoplastičkim sindromom, no dokaz povezanosti ovih entiteta ostaje tema rasprave. Zlatni standard u postavljanju dijagnoze gigantocelularnog arteritisa jest biopsija temporalne arterije. U praksi je pak rezultat pretrage često lažno negativan, a u više od polovice bolesnika zahvaćeni su aorta i njezini glavni ogranci. Važnu ulogu u dijagnosticiranju vaskulitisa velikih krvnih žila imaju neinvazivne slikovne metode, među kojima se PET/CT pokazao visoko osjetljivim. Prikazan je slučaj 70-godišnje pacijentice koja je zbog općih simptoma i upalnih parametara, nakon u nekoliko navrata učinjene opsežne obrade, ponovo hospitalizirana. PET/CT-om verificiran je abdominalni aortitis te je uz terapiju glukokortikoidima brzo došlo do kliničke i laboratorijske remisije bolesti. Kratko nakon postavljene dijagnoze aortitisa verificiran je malignom zbog kojeg je bolesnica preminula, a za koji u vrijeme ekstenzivne dijagnostičke obrade nije bilo dokaza. Prema našim saznanjima, nema novijih radova koji su u kontekstu mogućnosti suvremene neinvazivne dijagnostike (tj. PET/CT-a) promatrali povezanost gigantocelularnog arteritisa i neoplazma. Nadalje, skrećemo pozornost na činjenicu da osjetljivost PET/CT-a ne zadovoljava ako je riječ o diseminaciji malignoma u nepovećane limfne čvorove te da se vrijednost ove pretrage u kliničkoj praksi nerijetko precjenjuje.

Descriptors: Giant cell arteritis – diagnosis, complications; Aortitis – diagnosis; Aorta, abdominal – pathology; Vasculitis – classifications, diagnosis, complications; Positron-emission tomography; Tomography, x-ray computed; Carcinoma, small cell – complications; Lung neoplasms – complications; Paraneoplastic syndromes

Summary. Vasculitides are heterogenic group of autoimmune connective tissue diseases which often present difficulties in early diagnosing. Giant cell arteritis is vasculitis of large and medium arteries. It predominantly presents with symptoms of affection of the external carotid artery branches. Furthermore, the only symptoms can be constitutional. In clinical practice, vasculitides are sometimes considered as paraneoplastic, but no definite association with malignancies has been established and the mechanisms are still debated. The gold standard for diagnosing giant cell arteritis is a positive temporal artery biopsy, but the results can often be false negative. Additionally, more than half of the patients have aorta and its main branches affected. Considering aforementioned, imaging studies are essential in confirming large-vessel vasculitis, amongst which is highly sensitive PET/CT. We present the case of a 70-year-old female patient with constitutional symptoms and elevated sedimentation rate. After extensive diagnostic tests, she was admitted to our Rheumatology unit. Aortitis of the abdominal aorta has been confirmed by PET/CT and after the introduction of glucocorticoids the disease soon went into clinical and laboratory remission. Shortly after aortitis has been diagnosed, lung carcinoma was revealed of which the patient died. At the time of the comprehensive diagnostics, there was no reasonable doubt for underlying malignoma. To the best of our knowledge, there are no recent publications concerning giant cell arteritis and neoplastic processes in the context of up-to-date non-invasive diagnostic methods (i.e. PET/CT). In the light of previous research results, we underline that the sensitivity of PET/CT is not satisfactory when estimating cancer dissemination in non-enlarged lymph nodes and that its value can at times be overestimated.

Liječ Vjesn 2016;138:152–158

Vaskulitisi su heterogena skupina kliničko-patoloških procesa koji su obilježeni upalom i nekrozom stijenke krvne žile. Mogu se pojaviti kao primarni proces, odnosno kao neovisna bolest ili pak kao sekundarni proces u sklopu drugih upalnih, infektivnih ili malignih bolesti. Upala krvne žile može biti lokalizirana, primjerice samo u jednom organu, no bolest je češće generalizirana. Etiologija vaskulitisa najčešće je nepoznata, katkad se može razvoj bolesti povezati s nekim okolišnim čimbenikom. No, najvjerojatnije je riječ o multifaktorskoj bolesti te njezinu razvoju pridonose

* **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Marija Bakula, dr. med.; dr. sc. Mislav Cerovec, dr. med.; doc dr. sc. Miroslav Mayer, dr. med.; prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb** (izv. prof. dr. sc. Dražen Huić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Bakula, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 10. ožujka 2016., prihvaćeno 16. svibnja 2016.

geni, dob, spol i okolišni čimbenici. Svaki pokušaj izjednačavanja podjele vaskulitisa praćen je brojnim teškoćama te za sada nema validiranog seta kriterija za neki sistemski vaskulitis.[1] Američko reumatološko društvo (*American College of Rheumatology* – ACR) predložilo je 1990. godine klasifikacijske kriterije za vaskulitis u kojima je opisano sedam entiteta (Takayasuov arteritis, gigantocelularni arteritis, Wegenerova granulomatoza, poliarteritis nodoza, Churg-Straussin sindrom, hipersenzitivni (leukocitoklastički) vaskulitis i Henoch-Schönleinova purpura). Ova je podjela izostavila entitet poput mikroskopskog poliangiitisa (MPA) te ubrajanje nalaza protutijela ANCA (engl. *antineutrophil cytoplasmatic antibody*) kao kriterija. S obzirom na izrazitu heterogenost kliničkih očitovanja te potrebe preciznijeg definiranja vaskulitisa na *Chapel Hill Consensus Conference* (CHCC), 1994. godine predložena je nomenklatura vaskulitisa koja se temelji na veličini zahvaćene krvne žile.[2] Zaključkom CHCC-a predlaže se podjela vaskulitisa u tri skupine – vaskulitis velikih, srednje velikih i malenih krvnih žila. Za svaki entitet u podjeli prema CHCC-u određeni su dijagnostički kriteriji. Temelj za prijedlog da se veličina (kalibar) zahvaćene krvne žile iskoristi za podjelu vaskulitisa leži u činjenici da se endotel u različito velikim krvnim žilama razlikuje prema fiziološkim osobinama.[3] Treba naglasiti da je glavni cilj dogovora na CHCC-u bio uspostava surogatnih biljega/nalaza koji bi mogli nadomjestiti patohistološki nalaz bioptata krvne žile kao zlatnog standarda u dijagnostici vaskulitisa. Naime, većina uzoraka uzetih biopsijom krvne žile dobivena je biopsijom malenih krvnih žila, što onemogućuje dosljednu primjenu patohistološkog kriterija u dijagnostici vaskulitisa ograničenih na velike i srednje velike krvne žile.

Međutim, dok su kriteriji za dijagnosticiranje vaskulitisa velikih krvnih žila većinom bili dobro prihvaćeni, uočeni su nedostatci ove podjele prilikom primjene za vaskulitise malenih i srednje velikih krvnih žila. Nomenklatura CHCC-a

Tablica 1. *Klasifikacija vaskulitisa prema reviziji CHCC-a iz 2012. godine (prilagođeno prema: Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA i sur. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65(1):1–11.)*

Table 1. *Classification of vasculitides according to 2012 CHCC revision. (modified from: Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA i sur. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65(1):1-11.)*

Vaskulitis velikih krvnih žila / Large vessel vasculitis	Gigantocelularni (temporalni) arteritis / Giant cell (temporal) arteritis
	Takayasuov arteritis / Takayasu arteritis
Vaskulitis srednje velikih krvnih žila / Medium vessel vasculitis	Poliarteritis nodoza / Polyarteritis nodosa
	Kawasakijeva bolest / Kawasaki disease
Vaskulitis malenih krvnih žila / Small vessel vasculitis	ANCA-vaskulitis / ANCA-associated vasculitis – mikroskopski poliangiitis (MPA) / Microscopic polyangiitis (MPA) – granulomatoza s poliangiitisom (GPA, morbus Wegener) / Granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's) – eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA, morbus Churg-Strauss) / Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss)
	Vaskulitis imunih kompleksa / Immune complex vasculitis – anti-GBM vaskulitis / Anti-GBM vasculitis – krioglobulinemički vaskulitis / Cryoglobulinemic vasculitis – IgA-vaskulitis (Henoch-Schönlein) / IgA vasculitis (Henoch- Schönlein) – hipokomplementemički urtikarijalni vaskulitis (anti-C1q-vaskulitis) / Hypocomplementemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis)
Vaskulitis različito velikih krvnih žila / Variable vessel vasculitis	Behçetova bolest / Behçet's disease
	Coganov sindrom / Cogan's syndrome
Vaskulitis jednog organa / Single-organ vasculitis	Kožni leukocitoklastički angiitis / Cutaneous leukocytoclastic angiitis
	Kožni arteritis / Cutaneous arteritis
	Primarni vaskulitis SŽS-a / Primary CNS vasculitis
	Izolirani aortitis / Isolated aortitis
	Drugo / Others
Vaskulitis udružen sa sistemskom autoimunosnom bolešću / Vasculitis associated with systemic disease	Lupusni vaskulitis / Lupus vasculitis
	Reumatoidni vaskulitis / Rheumatoid vasculits
	Vaskulitis u sarkoidozi / Sarcoid vasculitis
	Drugo / Others
Vaskulitis udružen s drugim bolestima / Vasculitis associated with probable etiology	Krioglobulinemički vaskulitis uz infekciju HCV-om / HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis
	Vaskulitis uz infekciju HBV-om / HBV-associated vasculitis
	Aortitis udružen sa sifilisom / Syphilis-associated aortitis
	Vaskulitis imunih kompleksa uzrokovan lijekovima / Drug-associated immune complex vasculitis
	ANCA-vaskulitis uzrokovan lijekovima / Drug-associated ANCA-vasculitis
	Vaskulitis uz malignu bolest / Cancer-associated vasculitis
	Drugo/ Others

Legenda/Legend: ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitijela / anti-neutrophil cytoplasmic antibody; GBM – glomerularna bazalna membrana / glomelular basement membrane; SŽS / CNS – središnji živčani sustav / central nervous system; HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus

revidirana je 2012. godine te su uz prethodno nabrojene skupine pridodane još četiri kategorije (vaskulitis različito velikih krvnih žila, vaskulitis ograničen na jedan organ, vaskulitis udružen sa sustavnom autoimunosnom bolesti, vaskulitis udružen s drugim bolestima – vidi tablicu 1.).[3]

U ovom radu opisujemo slučaj bolesnice s aortitisom abdominalne aorte, prema svemu sudeći gigantocelularnim arteritisom (GCA), kojoj je bolest dijagnosticirana osam mjeseci nakon početka simptoma. Kašnjenje dijagnoze posljedica je činjenice da su simptomi bili nespecifični zbog čega je postavljanje točne dijagnoze bilo otežano. Ujedno skrećemo pozornost na potrebu racionalne uporabe diferentnih dijagnostičkih pretraga i tumačenja njihovih nalaza.

Donedavno se smatralo da GCA, uglavnom ili najčešće, zahvaća ogranke karotidne i vertebralne arterije pa su se kao sinonim rabili nazivi Hortonova bolest ili temporalni arteritis, no danas je poznato da zahvaća velike i srednje velike krvne žile. Novija istraživanja i primjena novih mogućnosti slikovne dijagnostike otkrili su da je aorta sa svojim glavnim ograncima zahvaćena u više od 50% bolesnika koji boluju od GCA.[4] Važno je spomenuti i izolirani aortitis kao poseban entitet u klasifikaciji CHCC-a, u kategoriji vaskulitisa jednog organa. Katkad se ne može odrediti radi li se o izoliranom aortitisu ili tek limitiranoj varijanti GCA (odnosno Takayasuova arteritisa), s obzirom na to da se histološki ne razlikuju te da ne postoje specifični biomarkeri za navedene entitete. Nadalje, izolirani aortitis ne mora se uvijek prezentirati izraženom kliničkom slikom pa se nerijetko dijagnoza postavlja nakon resekcije aneurizmatski promijenjene aorte.[5]

Klasični simptomi GCA jesu novonastala glavobolja, osjetljivost vlasišta, poremećaj/gubitak vida i klaudikacije čeljusti, najčešće popraćeni općim simptomima poput umora, slabosti, gubitka tjelesne mase i polimialgije reumatike.[1,6] Zlatni standard za dijagnosticiranje GCA ostaje pozitivan nalaz biopsije temporalne arterije, no nedavne studije pokazale su da do 67% bolesnika s GCA dokazanim biopsijom imaju zahvaćene i velike krvne žile.[7] Ako su jedina očitovanja bolesti opći simptomi – poput povišene temperature, slabosti i umora, – postavljanje dijagnoze može biti otežano i dugotrajno.

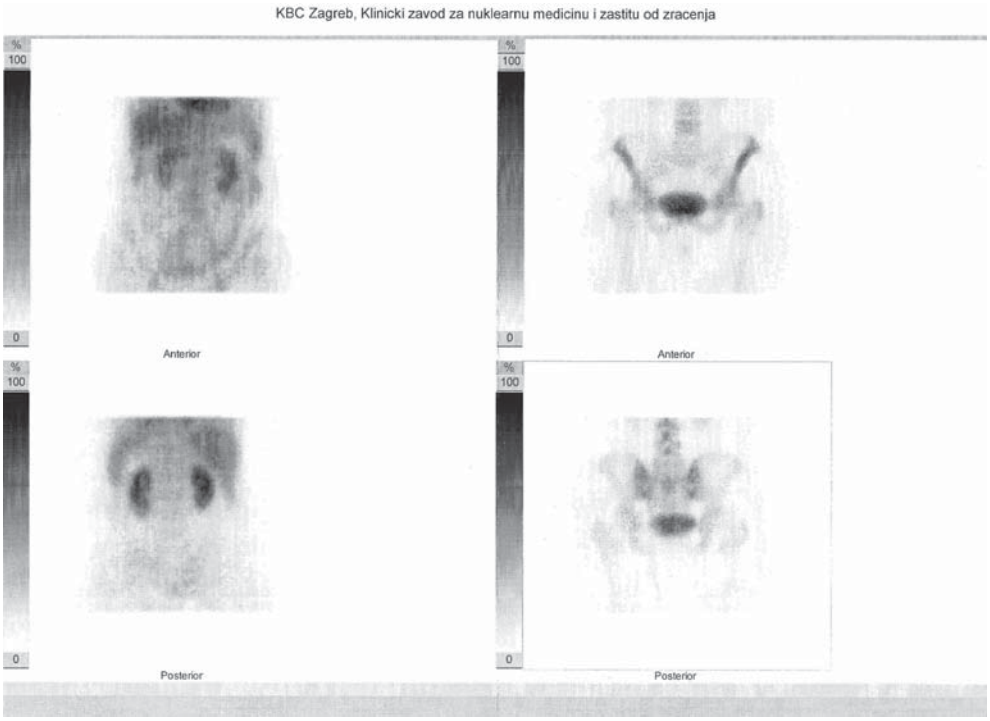
Aktivirane upalne stanice metaboliziraju velike količine glukoze. 18F-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija [(FDG) PET] metoda je skeniranja u nuklearnoj medicini koja rabi analog glukoze obilježen radioaktivnim fluorom 18, a koji se unosi u stanice preko glut-1-transportera. Na taj način oponaša se distribucija glukoze, što pomaže u otkrivanju maligniteta, infekcija i upala.[8] Iako se najčešće rabi za otkrivanje i procjenu proširenosti (*staging*) malignih bolesti, PET/CT postaje sve prihvaćeniji kao dijagnostička metoda u mnogim upalnim zbivanjima jer ima velike prednosti u otkrivanju vaskulitisa velikih krvnih žila, a osobito onih koje nisu dohvatljive biopsijom.

Prikaz bolesnice

Opisan je slučaj 70-godišnje bolesnice koja je na početku 2013. godine dijagnostički obrađena i liječena u našoj ustanovi. Riječ je o bolesnici s dugogodišnjim pušačkim stažem, anamnezom arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i stabilne angine pektoris. G. 2012., nekoliko mjeseci nakon preboljeloga cerebrovaskularnog inzulta i uspješne rehabilitacije, pojavile su se boli u trbuhu i lumbosakralnoj (LS) kralježnici sijevajućeg karaktera sa širenjem u desnu preponu, popraćene supfebrilitetom, malaksalošću, noćnim znojenjem i znatnim gubitkom tjelesne mase. Nakon neurološkog pregleda ordinirana je niska doza glukokortikoida (10 mg na dan *per os*) tijekom 10 dana. Za vrijeme uzimanja terapije bolesnica je bila bez tegoba, no boli su se ponovo javile neposredno nakon prestanka uzimanja lijeka. U dva je navrata zbog navedenih tegoba hospitalno obrađivana u vanjskoj ustanovi. Učinjena je opsežna obrada kojom su se uočili izrazito povišeni upalni parametri [sedimentacija eritrocita (SE) 98 mm/h, C-reaktivni protein (CRP) 54 mg/l, fibrinogen 8 g/l] i blaža normocitna anemija (Hb 120 – 113 g/l, MCV 87 fl). Ekstenzivnom obradom nije dokazana maligna bolest (uredni nalazi ginekološkog pregleda, radiograma srca i pluća, mamografije, endoskopije cijeloga probavnog trakta, elektroforeze serumskih proteina i tumorskih biljega). U dva su navrata učinjene višeslojna kompjutorska tomografija (MSCT) toraksa i abdomena te magnetska rezonancija (MR) LS kralježnice kojima su uočeni prolapsi intervertebralnih diskova slabinske kralježnice i nejasno zamućenje paraaortalnoga masnog tkiva na razinama od L3 do L5, a potom i protruzije intervertebralnih diskova na dvije razine te zadebljana stijenka aorte infrarenalno uz uredan kalibar. Bolesnica je nakon otpusta iz vanjske ustanove liječena simptomatski [opioidnim analgeticima i nesteroidnim antireumatikom (NSAID)] s minimalnim učinkom primijenjene terapije. Od početka tegoba bila je oslabljena apetita te je tijekom 7 mjeseci izgubila 20-ak kg (konačna tjelesna masa 80 kg). Trajno je bila afebrilna, bez zimica i tresavica, noću se preznojavala. Negirala je glavobolje, ispade vidnog polja, suhoću sluznica, osipe i afte, klaudikacije u nogama prilikom hoda i krvarenje iz probavnog sustava.

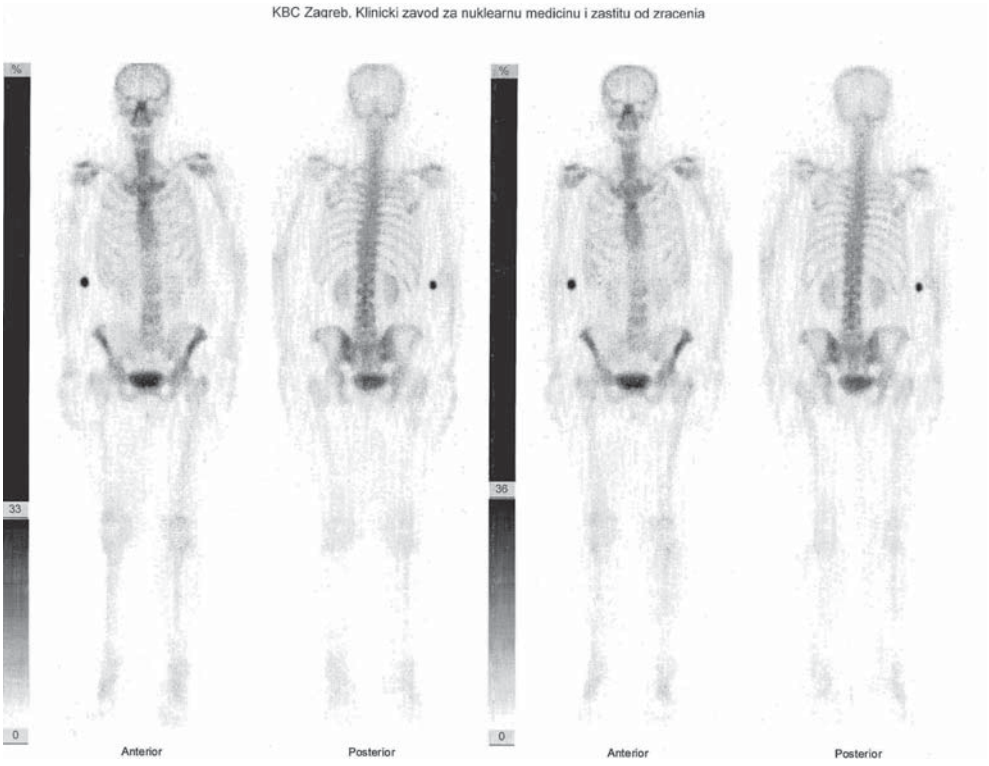
Bolesnici je zbog perzistentne ubrzane sedimentacije nerazjašnjene etiologije preporučena daljnja reumatološka obrada. Prvi je put pregledana u našoj ustanovi 8 mjeseci nakon početka tegoba te je odmah hospitalizirana zbog sumnje na vaskulitis velikih krvnih žila, odnosno aortitis. Dodatnom obradom nisu dokazani sifilis ni hematološka bolest. U serološkim su nalazima antinuklearna protutijela i ANCA-protutijela bila negativna, komponente komplementa urednih koncentracija, a lupusni antikoagulans negativan. Uočavali su se tek granično povišeni nalazi reumatoidnog faktora (RF) i antitijela na ciklički citrulinski peptid (anti-CCP). Tipizacijom HLA-gena verificirani su lokusi B8 i DR3. Brzina SE je tijekom hospitalizacije bila 105 mm/h. Scintigrafijom skeleta (slika 1.) nađeno je diskretno pojačano nakupljanje radiofarmaka u području aorte od donjih polova bubrega do njezina račvišta. Zbog kliničke i radiološke sumnje na vaskulitis velikih krvnih žila učinjen je PET-CT (slika 2.) kojim je verificiran aortitis abdominalne aorte uz zahvaćanje početnog dijela račvišta ilijačnih arterija te zadebljanje stijenke aorte i ishodišta desne zajedničke ilijačne arterije u duljini od 7,5 cm. Opisana je i patološka utilizacija FDG-a u medijastinumu u nepovećanim umnoženim limfnim čvorovima. Započeto je liječenje glukokortikoidom u dozi od 1,5 mg/kg (120 mg iv.). Uz terapiju je uočena promptna klinička i laboratorijska remisija bolesti, međutim, zaostala je opća slabost nerazmjerna nalazima i usprkos primjeni niske doze glukokortikoida.

S obzirom na dugotrajni suhi kašalj, 7 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze vaskulitisa učinjen je ponovo radiogram pluća kojim je verificirana intumescencija lijevog hilusa. Bolesnica nije dalje obrađivana jer (iz osobnih razloga) nije učinila preporučeni MSCT prsnog koša. Devet mjeseci nakon postavljanja dijagnoze aortitisa bolesnica je hospitalizirana zbog pogoršanja općeg stanja s febrilitetom, bolima u LS kralježnici i *de novo* verificiranom frakturom kralješka L4. Ponovnim MSCT-om toraksa i abdomena nisu dokazani recidiv aortitisa i spondilodiscitis, ali je verificiran proliferativni proces lijevoga plućnog krila s diseminacijom



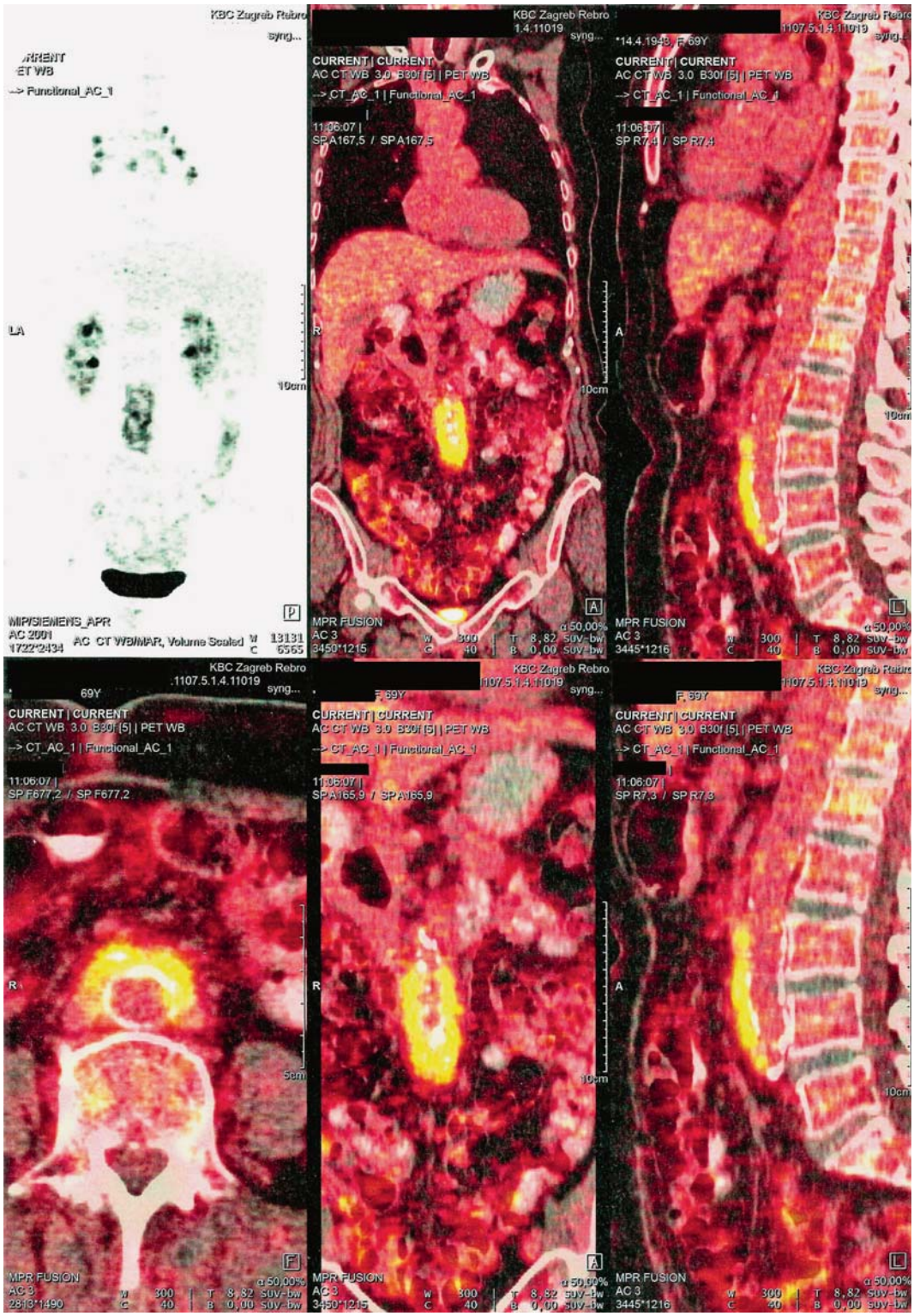
Na ranim statičkim scintigramima abdomena vidljivo diskretno pojačano nakupljanje radiofarmaka u području aorte od donjih polova bubrega do račvišta. Na kasnome statičkom scintigramu bez patološkog nakupljanja radiofarmaka u području lumbalne kralježnice. / On early static scintigrams there is a discretely increased uptake of the ^{99m}Tc-MDP in the aortic wall, reaching from lower renal poles to aortic bifurcation. On late static scan there is no increased uptake in the lumbar spine area.

Slika 1a. *Scintigrafija tehnecijem (^{99m}Tc-MDP) – rani i kasni statički scintigram*
Figure 1a. *Scintigraphy with ^{99m}Tc-MDP – early and late static scintigraphy*



Na scintigramu cijelog tijela simetrično pojačano nakupljanje radiofarmaka u oba ramena, patološko nakupljanje radiofarmaka na prijelazu korpusa u manubrium sternuma. / Whole body scintigraphy shows symmetrical increased uptake of the ^{99m}Tc-MDP in both shoulders and in the manubriosternal joint.

Slika – Figure 1b. *Scintigrafija skeleta tehnecijem ^{99m}Tc-MDP / Whole body scintigraphy (^{99m}Tc-MDP)*



Patološka utilizacija analoga glukoze u stijenci aorte i paraaortalno, sa zahvaćanjem početnog dijela račvišta ilijačnih krvnih žila. Kaudalno od izlazišta renalnih arterija lumen aorte je uredne širine (oko 1,6 cm). Vidljivi tvrdi aterosklerotski, vjerojatno intimalni plakovi. Uz anteriornu i obje lateralne konture lumena, polukružno, relativno homogeno zadebljanje aortalne stijenke od 0,7 do 0,8 cm, koje pokazuje homogenu postkontrastnu imbibiciju, pruža se u duljini od oko 7,5 cm, zahvaća i anteriornu konturu bifurkacije te kratki ishodišni segment anteriorne konture desne zajedničke ilijačne arterije. Patološka utilizacija FDG-a u medijastinumu paratrahealno desno, obostrano parahilarno te supkarinalno u umnoženim, ali nepovećanim, limfnim čvorovima. / Increased FDG uptake in aortic wall and paraaortal soft tissue, with the affection of iliac bifurcation. Normal aortic diameter caudal to renal arteries (approx. 1.6 cm). Atherosclerotic plaques in the intima. Along the anterior and lateral sides of the lumen there is a homogeneous thickening of the aortic wall (0.7–0.8 cm), with homogeneous post-contrast imbibition, 7.5 cm long. Anterior part of the aortic bifurcation as well as right common iliac artery is affected. There is an increased tracer uptake in the right paratracheal, parahilar and subcarinal lymph nodes. Lymph nodes are not enlarged.

Slika – Figure 2. *PET/CT*

u jetru i kralježnicu. Bronhoskopski i patohistološki dokazan je mikrocelularni karcinom pluća, a s obzirom na proširenost bolesti i loš status, nije bilo indicirano diferentno onkološko liječenje. Bolesnica je otpuštena na stacionarno liječenje u ustanovu za palijativnu skrb gdje je zbog komplikacija maligne bolesti preminula.

Rasprava

Uzroci aortitisa mogu biti trauma, infekcija (najčešće sifilis), ateroskleroza i sustavne autoimunosne bolesti vezivnog tkiva, među kojima se najčešće spominju vaskulitisi velikih krvnih žila. Diferencijalnodijagnostički dolazi u obzir i autoimunosna bolest vezana s IgG4 kod koje se vaskulitis može razviti kao jedina sistemska manifestacija.[3] GCA zahvaća stariju populaciju, dok od Takayasuova arteritisa karakteristično obolijevaju osobe mlađe od 50 godina. Iako GCA obično zahvaća ogranke karotidne arterije, kao što je prije spomenuto, u oko 50% slučajeva može zahvatiti i aortu s glavnim ograncima. U kliničkoj je praksi važno imati na umu da postoje bolesnici s GCA u kojih su odsutni kranijalni simptomi. Takvi se bolesnici često žale na umor, mršavljenje, povišenu tjelesnu temperaturu, a u laboratorijskim nalazima prati se porast upalnih parametara. Također treba imati na umu da uredan nalaz biopsije temporalne arterije ne znači i odsutnost bolesti. Uzrok negativnog nalaza mogu biti segmentalna narav zahvaćanja arterije, biopsija učinjena predugo nakon započete terapije glukokortikoidima (više od 10 dana) ili jednostavno odsutnost upale u bioptiranoj krvnoj žili. Istraživanja su pokazala da je biopsija čak u 42% slučajeva negativna, no ipak ostaje zlatni standard u postavljanju dijagnoze GCA.[1,8] U takvim su okolnostima radiološke neinvazivne i invazivne metode nužne za potvrdu dijagnoze. Pretraga obojenim doplerom visoke rezolucije neinvazivna je i njome se može dokazati upala, prikazom koncentričnoga hipoehogenog zadebljanja („halo“) oko stijenke krvne žile. Istraživanja su pokazala da takav nalaz ima senzitivnost 40 – 70% i specifičnost 100% za dijagnosticiranje GCA koji zahvaća temporalne arterije.[9] Nasuprot tomu ultrazvuk obično nije metoda izbora za dijagnosticiranje zahvaćenosti abdominalne aorte. Angiografija se pokazala suboptimalnom metodom zbog nekoliko razloga – invazivnosti, rizika od alergije na kontrastno sredstvo i kontrastne nefropatije te konačno (možda i najvažnije) zbog činjenice da prepoznaje samo uznapredovali stadij bolesti kada su već razvijene aneurizme ili stenoze. Mnoga istraživanja navode magnetsku rezonanciju (MR) kao metodu izbora koja dobro prikazuje stijenku krvne žile zahvaćenu upalom.[1,10–12] No, u usporedbi s PET/CT-om MR nije toliko pouzdan u praćenju bolesti te ne korelira s upalnim parametrima. Slični su rezultati opisani i kod Takayasuova arteritisa.[10] Prednost PET/CT-a je pak u mogućnosti istodobnog detektiranja strukturalne promjene i aktivne upale. Ističe se korisnost navedene pretrage u ranom otkrivanju bolesti, posebice kada je riječ o vaskulitisu velikih krvnih žila koje nisu dostupne biopsiji.[13] Treba napomenuti da je ateroskleroza jedan od glavnih diferencijalnodijagnostičkih problema kada je riječ o utilizaciji (18F)FDG. No, vaskulitis se na PET/CT-u prikazuje intenzivnijim nakupljanjem analoga glukoze koje je linearno, za razliku od cirkularnih, umjerenijih signala kod ateroskleroze.[8,10] Nedostatak PET/CT-a je što ne otkriva upalu u krvnim žilama promjera manjeg od 4 mm te se zbog toga ne može rabiti za vizualiziranje temporalnih arterija, a još je jedan razlog velika utilizacija glukoze u središnjem živčanom sustavu, što otežava pretragu.[1,8] Nadalje, pretraga može biti i lažno pozitivna, zbog pojačanog nakupljanja analoga za vrijeme infekcije ili kod maligniteta. S obzirom na navedeno, važno je da pretragu obavlja iskusna osoba te da se u obzir uzmu klinička slika i stadij bolesti.

Poremećen imunosni sustav i prisutnost autoimunosne bolesti povezuju se s većom predispozicijom za razvoj neoplastičnog procesa.[14] Kao što je već spomenuto, vaskulitisi se u kliničkoj praksi u nekim slučajevima dovode u vezu s neoplazijama, no mehanizam povezanosti ovih entiteta ostaje tema rasprave. U dostupnoj medicinskoj literaturi postoje studije i prikazi slučajeva[14–22] s rezultatima koji govore u prilog paraneoplastičkom karakteru GCA. Liozon i sur. opisuju pojavnost temporalnog arteritisa uz malignitet u do 7,4% slučajeva,[17] a vaskulitis s pozitivnim ANCA-protutijelima povezuje se s povećanim rizikom od razvoja neoplazme.[23–25] U velikoj studiji koja uključuje gotovo 36.000 pacijenata iz švedskog registra primijećena je povišena incidencija malignoma u prvoj godini nakon postavljene dijagnoze GCA i polimialgije reumatike, posebice leukemije i kožnih karcinoma.[14] Nasuprot tomu druge, veće studije ne nalaze povećan rizik od razvoja neoplazme uz vaskulitis.[23,26–31] Štoviše, Baslund i sur. opisuju manju smrtnost od karcinoma u oboljelih od GCA.[26] I dok postoje mnogi radovi o povezanosti vaskulitisa i maligniteta, prema našim saznanjima, nema novijih radova koji su u kontekstu mogućnosti suvremene neinvazivne dijagnostike (tj. PET/CT-a) promatrali povezanost GCA i neoplazija. Naša se bolesnica prezentirala nespecifičnim simptomima (malaksalost, umor, povremeni osjećaj febriliteta, noćno znojenje, mršavljenje). U laboratorijskim nalazima pratili su se povišeni upalni parametri (ubrzana sedimentacija, povišen CRP, fibrinogen i proteini akutne faze), prisutna je bila normocitna normokromna anemija (koja je česta u GCA i može biti njezin prezentirajući faktor), dok su svi serološki nalazi koji bi govorili u prilog sistemskoj autoimunosnoj bolesti vezivnog tkiva bili negativni. MSCT-om toraksa i abdomena, ultrazvučnim pretragama i endoskopijom te ostalim laboratorijskim pretragama (onkomarkeri, elektroforeza serumskih proteina i imunofiksacija te analiza bioptata koštane srži) nije dokazan malignitet u podlozi tegoba. S obzirom na kliničku sliku i nalaz MSCT-a abdomena u kojem se opisivalo zamućenje masnog tkiva oko aorte, učinjen je PET/CT i dokazana je dijagnoza aortitisa, karakterističnim intenzivnim linearnim signalom (odranije poznata ateroskleroza u pacijentice također se mogla prikazati pojačanim nakupljanjem na PET/CT-u, prije su opisani karakteristični nalazi za jednu i drugu dijagnozu). Pacijentica nije imala nikakvih specifičnih simptoma vezanih uz zahvaćanje temporalne arterije, stoga nije ni rađena biopsija. Uz terapiju glukokortikoidima vrlo je brzo došlo do kliničke i laboratorijske remisije bolesti, uz trajno normalizirane upalne parametre, što je dodatno potvrdilo dijagnozu GCA. Na žalost, pogoršanje općeg stanja koje je uslijedilo povezano je s razvojem maligniteta na plućima od kojeg je pacijentica preminula 2014. godine. Važno je naglasiti da je MSCT toraksa učinjen dva puta te nijedanput nije bilo povećanih limfnih čvorova medijastinuma. Tek je PET/CT-om evidentirana patološka utilizacija FDG-a u i dalje nepovećanim medijastinalnim čvorovima. Među neinvazivne metode koje se primjenjuju u procjeni proširenosti karcinoma pluća ubrajaju se MSCT i PET/CT. Istraživanja su pokazala da postoje manje razlike u veličini „normalnih“ limfnih čvorova, ovisno o regiji pluća u kojoj se nalaze,[32] no uglavnom je prihvaćen kriterij prema kojem se limfni čvorovi veći od 1 cm u kraćem promjeru smatraju znakom diseminacije maligne bolesti. Uz ovo svakako treba imati na umu da limfni čvorovi manji od 1 cm također mogu biti zahvaćeni mikrometastazama, kao i to da povećani čvorovi nisu nužno znak diseminacije. PET/CT se pokazao bo-

ljom metodom pri određivanju stupnja proširenosti maligne bolesti, zahvaljujući većoj osjetljivosti od one MSCT-a u detektiranju zahvaćenih limfnih čvorova većih od 1 cm (90 – 100% naspram 50 – 71%), no uz manju specifičnost (68 – 100% naspram 66 – 79%).[33] Ako se radi o nepovećanim limfnim čvorovima, osjetljivost PET/CT-a ne zadovoljava.[33–35] U nedavno objavljenom Cochraneovu sustavnom pregledu autori upozoravaju na suboptimalni karakter PET/CT-a u isključivanju maligniteta u limfnim čvorovima normalne veličine u bolesnika s koegzistirajućom upalnom ili infektivnom bolesti.[35] U navedenom radu osjetljivost PET/CT-a bila je 77 – 81%, specifičnost 79 – 90%, a vrijednosti su ovisile o tipu skenera, podvrsti nemikrocelularnog karcinoma pluća, dozi FDG-a i podrijetlu studije.

Iako primarni cilj ovog rada nije upozoravati na povezanost maligne bolesti i vaskulitisa, treba ipak naglasiti da prilikom ekstenzivne inicijalne obrade nije dokazan malignom. U okviru obrade uz ostale pretrage učinjen je i PET/CT čija se vrijednost u kliničkoj praksi nerijetko precjenjuje. U do sada objavljenim studijama upozorava se na važnost kontrole vlastitih rezultata u svrhu razlučivanja bolesnika kojima je PET/CT najkorisniji od bolesnika kojima je pretraga od potencijalno malene dijagnostičke važnosti kada je riječ o diseminaciji malignoma u nepovećane limfne čvorove.

Zaključno, ako se stariji pacijent prezentira nespecifičnim općim simptomima i povišenim upalnim parametrima, treba posumnjati na GCA. Iako je histološki nalaz važan za potvrđivanje dijagnoze, vrlo su često zahvaćene krvne žile nedostupne za biopsiju, zbog čega je dijagnostička alternativa jedna od slikovnih metoda. Svakako je važno posumnjati na aortitis u pacijenata s nespecifičnim znakovima upale te se tu ističe PET/CT kao važno sredstvo u postavljanju dijagnoze. Uloga kriterija koje predlaže CHCC jest upravo u pronalaženju prikladnih kliničkih ili morfoloških surogata za bioptički nalaz. U bolesnika u kojih odgovor na imunosupresivnu (glukokortikoidnu) terapiju ne zadovoljava dijagnozu treba revidirati, a to ponajprije znači da treba stalno pomišljati na okultnu neoplazmu kao mogući etiološki komorbiditetni čimbenik.

Sukob interesa

Ne postoji nikakav sukob interesa povezan s ovim radom.

LITERATURA

1. *Salvarani C, Rueda J, Gonzalez-Gay MA.* Polymyalgia rheumatica. U: Bijlsma JWJ, Da Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope A, Lioté F, ur. EULAR textbook on rheumatic diseases. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2013, str. 665–688.
2. *Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K i sur.* Nomenclature of Systemic Vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. Arthritis Rheum 1994;37(2):187–192.
3. *Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA i sur.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65(1):1–11.
4. *Hooisma GA, Balink H, Houtman PM, Slart RHJA, Lensen KDF.* Parameters related to a positive test result for FDG PET(/CT) for large vessel vasculitis: a multicenter retrospective study. Clin Rheumatol 2012;31(5):861–871.
5. *Pipitone N, Salvarani C.* Idiopathic aortitis: an underrecognized vasculitis. Arthritis Res Ther 2011;13(4):119.
6. *Čikeš N, Morović-Vergles J.* Sindrom vaskulitisa. U: Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. Interna medicina, 3. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 1395–1402.
7. *Prieto-Gonzalez S, Garcia-Martinez A, Espigol-Frigole G i sur.* Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: Prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. Ann Rheum Dis 2012;71:1170–6.
8. *Clifford A, Burrell S, Hanly JG.* Assessment of giant cell arteritis: When to consider it and why. J Rheumatol 2012;39;1909–11.
9. *Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K i sur.* Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. N Engl J Med 1997;337:1336–42.
10. *Scheel AK, Meller J, Vosshenrich R i sur.* Diagnosis and follow up of aortitis in the elderly. Ann Rheum Dis 2004;63:1507–1510.
11. *MellerJ, Strutz F, Siefker U i sur.* Early diagnosis and follow-up of aortitis with [^{18}F]FDG PET and MRI. Eur J Nucl Med Mol Imag 2003; 30:730–736.
12. *Hennes JC, Müller M, Krieger J i sur.* [18F] FDG-PET/CT as a new and sensitive imaging method for the diagnosis of large vessel vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2008;26:47–52.
13. *Prieto-González S, Depetris M, García-Martínez A i sur.* Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case-control study. Ann Rheum Dis 2014;73(7):1388–92.
14. *Ji J, Liu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K.* Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden. Rheumatology (Oxford) 2010;49(6): 1158–63.
15. *Haugeberg G, Dovland H, Johnsen V.* Increased frequency of malignancy found in patients presenting with new-onset polymyalgic symptoms suggested to have polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum 2002;47(3):346–7.
16. *Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S, Knight EL.* Risk of malignancy in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2014;44 (3):366–70.
17. *Liozon E, Loustaud V, Fauchais AL i sur.* Concurrent temporal (giant cell) arteritis and malignancy: report of 20 patients with review of the literature. J Rheumatol 2006;33(8):1606–14.
18. *Kafantari E, Sotiropoulou M, Sfikakis P i sur.* Giant cell arteritis of the breast and breast cancer: paraneoplastic manifestation or concomitant disease? A case report. Onkologie 2008;31(12):685–8.
19. *Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva-O'Callaghan A, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarres M.* Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. J Rheumatol 2008;35(2):294–304.
20. *Hutson TE, Hoffman GS.*Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. Arthritis Care Res 2000;13(6):417–23.
21. *Kehler T, Ćurković B.* Polymyalgia rheumatica and colon malignacy: case report. Clin Rheumatol 2006;25(5):764–5.
22. *Warrington KJ, Scheithauer BW, Michet CJ.* Acute myeloid leukemia associated with necrotizing temporal arteritis. J Rheumatol 2003;30 (4):846–8.
23. *Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS i sur.* Cancer preceding giant cell arteritis: A case-control study. Arthritis Rheum 2010;62(6):1763–9.
24. *Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L.* Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2004; 43:1532–5.
25. *Knight A, Askling J, Ekbom A.* Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. Int J Cancer 2002; 100:82–5.
26. *Baslund B, Helleberg M, Faurschou M, Obel N.* Mortality in patients with giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2015;54(1):139–43.
27. *Ninan J, Nguyen AM, Cole A i sur.* Mortality in patients with biopsy-proven giant cell arteritis: a south Australian population-based study. J Rheumatol 2011;38(10):2215–7.
28. *Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS i sur.* Malignancy risk in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62(2):149–54.
29. *Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Martinez-Lado L i sur.* Cancer in biopsy-proven giant cell arteritis. A population-based study. Semin Arthritis Rheum 2007;37(3):156–63.
30. *Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Gran JT.* No increased frequency of malignant neoplasms in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective longitudinal study of 398 cases and matched population controls. J Rheumatol 2002;29(10):2143–7.
31. *Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F.* Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. J Rheumatol 1993;20(8):1335–9.
32. *Ziyade S, Pinarbasili NB, Ziyade N i sur.* Determination of standard number, size and weight of mediastinal lymph nodes in postmortem examinations: reflection on lung cancer surgery. J Cardiothorac Surg 2013;8:94.
33. *Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE i sur.* Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. Ann Intern Med 2003;139(11):879–92.
34. *Yang Xia, Bin Zhang, Hao Zhang, Wen Li, Ko-Pen Wang, Huahao Shen.* Evaluation of lymph node metastasis in lung cancer: who is the chief justice? J Thorac Dis 2015;7(4):231–237.
35. *Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E i sur.* PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014; 11:CD009519.

PRISTUP BOLESNIKU S NEALKOHOLNOM MASNOM BOLESTI JETRE

APPROACH TO THE PATIENT WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, LIDIJA ORLIĆ, DAVOR ŠTIMAC, VOJKO MAVRINAC, MARINA COLIĆ, DANIELA OSTOJIĆ, SANDRA MILIĆ*

Deskriptori: Nealkoholna masna bolest jetre – dijagnoza, komplikacije, patofiziologija; Ciroza jetre – etiologija, dijagnoza; Hepatocelularni karcinom – etiologija; Tumori jetre – etiologija; Jetra – patologija, biopsija; Tranzijentna elastografija

Sažetak. Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) čest je uzrok aletiranih jetrenih parametara. Povezanost između masne jetre i metaboličkog sindroma (MS) dobro je dokumentirana i široko prihvaćena. Ciroza kao posljedica nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) trenutačno je druga najčešća indikacija za liječenje transplantacijom jetre u SAD-u, a pretpostavlja se da će do 2030. postati i glavnom indikacijom za transplantaciju jetre. Gastroenterolozi/hepatolozi, kao i liječnici obiteljske medicine imaju više pitanja nego odgovora kada je u pitanju NAFLD. Najčešća su pitanja koji bolesnici s NAFLD-om imaju rizik od progresije u NASH, fibrozu, cirozu jetre i hepatocelularni karcinom te kojim bolesnicima s NAFLD-om trebamo učiniti biopsiju jetre. Osim toga sve je više neinvazivnih dijagnostičkih metoda u pristupu bolesniku s NAFLD-om. Kako pristupiti ovim bolesnicima u svakodnevnoj kliničkoj praksi postalo je više umjetnost nego znanost u ovom trenutku. U ovome preglednom radu pokušat ćemo pružiti recentne preporuke kako pristupiti bolesniku s NAFLD-om.

Descriptors: Non-alcoholic fatty liver disease – diagnosis, complications, physiopathology; Liver cirrhosis – etiology, diagnosis; Carcinoma, hepatocellular – etiology; Liver neoplasms – etiology; Liver – pathology; Biopsy; Elasticity imaging techniques

Summary. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a common cause of elevated liver tests. The association between fatty liver and metabolic syndrome (MS) is well documented and widely accepted. Cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is currently the second most common indication for liver transplant with increasing incidence. Gastroenterologists/hepathologists and primary care physicians have more questions than answers regarding the NAFLD. The most common questions are which NAFLD patients have a risk of progression to NASH, fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and which patients with NAFLD have a need for liver biopsy. In addition, a number of non-invasive diagnostic methods in the approach to the patient with NAFLD are investigated. How to approach these patients in routine clinical practice, is more of an art than a science at this time. In this article we will try to provide more recent recommendations of how to approach the patients with NAFLD.

Liječ Vjesn 2016;138:159–163

Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) čest je uzrok povišenih jetrenih parametara. Prvi put je opisana godine 1980. Ona je zapravo klinički sindrom koji obuhvaća nekoliko stanja: jednostavnu steatozu jetre, nealkoholni steatohepatitis (engl. *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH), fibrozu i cirozu jetre te hepatocelularni karcinom (HCC). NAFLD se pojavljuje kod bolesnika koji ne konzumiraju veće količine alkohola (< 20 g/dan kod muškaraca i < 10 g/dan kod žena) te u onih koji ne primaju lijekove povezane sa steatozom jetre i nemaju nasljedne metaboličke poremećaje, kao ni druge autoimunosne i virusne bolesti jetre. Naime, primjena totalne parenteralne prehrane, a i nekih lijekova kao što su npr. kortikosteroidi, amiodaron, metotreksat, tetraciklini i valproična kiselina mogu dovesti do masne jetre. Povezanost između masne jetre i metaboličkog sindroma (MS) dobro je dokumentirana i široko prihvaćena. Pretilost, hipertenzija, šećerna bolest tipa II (DM tipa II) i dislipidemija najčešći su metabolički čimbenici rizika povezani s masnom jetrom. Kod bolesnika s NAFLD-om nalaze se povišene vrijednosti triglicerida, uz često snižene vrijednosti HDL-kolesterola i povišene vrijednosti LDL-kolesterola. Sve je veći broj publikacija koje govore o povezanosti između debljine, DM-a tipa II i HCC-a, a posljedično i između NAFLD-a i HCC-a.[1–5] Na svjetskoj razini HCC je peti najčešći maligni tumor i drugi najčešći uzrok smrti od karcinoma u muškaraca, dok je kod žena to sedmi najčešće dijagnosticiran tumor i šesti vodeći uzrok smrti od karcinoma.[6] Velika studija koja je provedena u SAD-u na temelju podataka od 2002. do 2008. godine pokazala je da je NAFLD bio najčešći rizični čimbenik za razvoj HCC-a (59%), nakon čega slijede šećer-

* **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.; Vojko Mavrinac, dr. med.; Daniela Ostojić, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (Lidija Orlić, dr. med.; Marina Colić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Mikolašević, dr. med., Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-mail: ivana.mikolasevic@gmail.com

Primljeno 17. studenoga 2015., prihvaćeno 25. travnja 2016.

na bolest (36%) i infekcija hepatitis C-virusom (HCV) (22%).[7] Slične rezultate objavili su i autori iz Njemačke čiji podaci upućuju na to da je NAFLD postao najčešći rizični čimbenik za razvoj ovoga primarnog tumora jetre. Ti se rezultati mogu objasniti učinkovitim mjerama prevencije i liječenja HCV-a u razvijenim zemljama, zajedno s povećanjem incidencije metaboličkog sindroma i NAFLD-a u njima.[8] Podaci o incidenciji NAFLD-a u Hrvatskoj su nedostupni. Posljednjih godina bilježi se porast broja oboljelih od HCC-a u našoj zemlji, ali taj je broj i dalje ispod prosjeka europskih zemalja. Razlog navedenomu može biti neprijavljivanje oboljelih.[9] U Hrvatskoj je i dalje najčešći uzrok kronične bolesti jetre alkohol, no sukladno trendovima u drugim zemljama te porastu incidencije metaboličkog sindroma i svih njegovih komponenata, možemo očekivati porast broja i NAFLD-a i njegovih posljedica: ponajprije ciroze jetre i HCC-a.

S obzirom na to da se pretilost može spriječiti, a drugi metabolički poremećaji (tj. šećerna bolest, dislipidemija i hipertenzija) „držati pod kontrolom", postavlja se pitanje možemo li NAFLD, a time i posljedično HCC na neki način spriječiti.

Sve donedavno smatralo se da bolesnici s jednostavnom steatozom imaju relativno benignu prognozu i malen rizik od razvoja težih oblika bolesti jetre, dok su oni s NASH-em pod povećanim rizikom. Međutim, tri nedavno objavljene studije[10–12] „uzdrmale" su ovu dogmu, sugerirajući da jednostavna steatoza može napredovati u NASH s uznapredovalom fibrozom češće nego što smo to prije mislili, što bi upućivalo na to da jednostavna steatoza nije sasvim benigno stanje kako smo to do sada shvaćali. Odnosno, prema ovim istraživanjima, bolesnici s jednostavnom steatozom jetre imaju rizik od razvoja težih oblika bolesti jetre: NASH-a, fibroze i ciroze jetre te HCC-a. U jednoj od tri navedene studije prisutnost DM-a tipa II bila je nezavisni prediktor (navješćivač) progresije fibroze jetre.[10]

Ciroza je kao posljedica NASH-a trenutačno druga najčešća indikacija za liječenje transplantacijom jetre u SAD-u, a pretpostavlja se da će u sljedećih 10 – 15 godina postati i glavnom indikacijom za taj zahvat. Da bismo promijenili ovaj „trend", potreban je pronalazak prikladne terapije za ovu bolest jetre. Danas ne postoji dovoljno učinkovito liječenje NAFLD-a i ono se bazira na preporukama o promjenama životnih navika. Nuždan čimbenik u pronalasku dovoljno učinkovitog lijeka za NAFLD svakako je razumijevanje patofiziologije progresije bolesti jetre, od jednostavne steatoze do NASH-a i fibroze jetre.[3] Važnost nealkoholnoj masnoj bolesti jetre dodatno su dala istraživanja provedena posljednjih godina, a koja su upozorila na to da NAFLD nije samo bolest jetre, nego je povezan s drugim izvanjetrenim bolestima koje su danas od javnozdravstvenog značenja: kardiovaskularne bolesti, kronična bubrežna bolest, šećerna bolest tipa II, kolorektalni karcinom itd.[13]

S obzirom na navedeno, gastroenterolozi/hepatolozi i liječnici obiteljske medicine imaju više pitanja nego odgovora kada je u pitanju NAFLD. Najčešća su pitanja koji bolesnici s NAFLD-om imaju rizik od progresije u NASH, fibrozu i cirozu jetre te HCC i kojim bolesnicima s NAFLD-om trebamo učiniti biopsiju jetre. Osim toga sve je više neinvazivnih dijagnostičkih metoda u pristupu bolesniku s NAFLD-om. Kako pristupiti ovim bolesnicima u svakodnevnoj kliničkoj praksi postalo je više umjetnost nego znanost u ovom trenutku. U ovome preglednom radu pokušat ćemo pružiti recentne preporuke kako pristupiti bolesniku s NAFLD-om.

Patofiziologija i čimbenici progresije nealkoholne masne bolesti jetre

Godine 1998. Day i James[14] predložili su model takozvanoga „dvostrukog udara" (engl. *two hit hypothesis*). Prema ovim autorima, „prvi udar" jest odlaganje masti u jetrene stanice zbog prekomjernoga kalorijskog unosa, odnosno pretilosti, šećerne bolesti i periferne inzulinske rezistencije (izostaje normalna inzulinska supresija lipolize i povećana je razina cirkulirajućih masnih kiselina). Kao posljedica navedenih promjena dolazi do razvoja oksidativnog stresa zbog povećane beta-oksidacije u mitohondrijima i povećane oksidacije u peroksisomima, čime se stvaraju slobodni kisikovi radikali i započinje tzv. „drugi udar". Slobodni kisikovi radikali djeluju tako što oštećuju lipide stanične stijenke uzrokujući i njihovu peroksidaciju te dovode do oštećenja stanične DNK i bjelančevina. Reakcija na oksidativni stres jest oslobađanje brojnih citokina koji uzrokuju upalu i fibrozu jetrenih stanica, odnosno steatohepatitis.[2,14] Godine 2010. Tilg i Moschen[15] predložili su teoriju takozvanih „multiplih ili paralelnih udara", prema kojoj brojni „udari" (izvedeni iz crijeva i visceralnoga masnog tkiva) mogu djelovati sinergistički u nastanku upale jetre, a time i razvoju steatohepatitisa. Obje teorije prepoznaju NAFLD kao progresivnu bolest koja u dijela bolesnika vodi k razvoju steatohepatitisa i fibroze jetre.

Proupalni citokini kao što su faktor tumorske nekroze alfa (TNF-alfa) i interleukin 6 (IL-6) povišeni su kod bolesnika s NAFLD-om. Navedene proupalne citokine proizvode jetra i masno tkivo zbog aktivacije NF-kB-sustava. TNF-alfa i IL-6 također su povezani s inzulinskom rezistencijom (IR) i interferiraju s inzulinskom osjetljivošću. Još jedan važan čimbenik u patogenezi NAFLD-a jest snižena razina adiponektina. On se stvara u masnom tkivu; to je adipokin s antiinflamatornim svojstvima koji poboljšava i osjetljivost na inzulin. Uloga drugih adipokina (visfatin, leptin i resistin) još je prijeporna. Potencijalna uloga navedenih adipokina jest promicanje IR-a, oksidativnog stresa i upale, kao i fibrogeneze.[16]

Nedavno provedena istraživanja upućuju i na ulogu crijevne mikrobiote u patofiziologiji NAFLD-a. Najnovije eksperimentalne i kliničke studije pokazale su da poremećaji na razini osi „crijevo-jetra" imaju ključnu ulogu u razvoju masne jetre i MS-a. S obzirom na to da jetra ima dvostruki krvotok (nutritivni i funkcionalni) te da 70% krvotoka u portalnoj veni dolazi iz crijeva, a time i svi bakterijski toksini i metaboliti, ne iznenađuju opažanja o važnoj ulozi crijevnih bakterija u patogenezi NAFLD-a. U fiziološkim uvjetima jetra je stalno izložena malenim količinama bakterija ili bakterijskih metabolita iz crijeva, koje uklanjaju jetreni makrofagi odnosno Kupfferove stanice. No, u stanjima oštećenja crijevne sluznice, jetra je izložena većim količinama bakterija i bakterijskih metabolita koji dovode do aktivacije Kupfferovih ili zvjezdolikih stanica. Nedavna istraživanja pokazala su da bolesnici s NAFLD-om imaju manji postotak „protektivnih" bakterija iz skupine *Bacteroides* i veći postotak bakterija iz skupine *Prevotella* i *Porphyromonas* u odnosu prema zdravim ispitanicima. Smatra se da disbioza crijevnih bakterija dovodi ne samo do poremećaja metabolizma masnoća i drugih metaboličkih poremećaja nego da sudjeluje u patogenezi steatohepatitisa, odnosno u patogenezi upale i fibroze jetre kod bolesnika s NAFLD-om.[17,18]

Demografski i klinički čimbenici progresije u fibrozu jetre bili su prema nekoliko publiciranih prospektivnih istraživanja starija životna dob, prisutnost ili pojava DM-a

tipa II, pretilost i centralna pretilost te hipertenzija.[10,19,20,21–27] S druge strane, histološki pokazatelji progresije bolesti jetre bili su inicijalni nalaz manjeg postotka fibroze jetre i upale; čak i manji stupanj lobularne upale kod bolesnika s jednostavnom steatozom bio je važan prediktor progresije bolesti jetre.[10,11,12]

Posljednjih godina postalo je očito da se u bolesnika s NAFLD-om može razviti HCC i bez stadija ciroze jetre jer su zapaženi slučajevi razvoja HCC-a kod bolesnika s jednostavnom steatozom, a bez prisutnosti fibroze ili NASH-a.[22–24]

Dijagnoza nealkoholne masne bolesti jetre

U pristupu bolesniku s NAFLD-om važno je razlikovati i osnovne pojmove u sklopu ove bolesti jetre. U tablici 1. navedeni su osnovni pojmovi koji se povezuju s masnom jetrom.[28]

Dijagnoza NAFLD-a temelji se na tri osnovna pitanja:[28]

1. Postoji li znatna konzumacija alkohola (> 20 g/dan kod muškaraca i > 10 g/dan kod žena)?
2. Ima li bolesnik masnu jetru detektiranu nekom od slikovnih metoda?
3. Jesu li isključeni drugi mogući uzroci masne jetre, kao i druge kronične bolesti jetre?

Relativno čest subjektivni simptom kod bolesnika s NAFLD-om jest umor. Bolesnici se mogu žaliti i na osjećaj nelagode ispod desnoga rebrenog luka, no ipak većina bolesnika s NAFLD-om nema simptoma jetrene bolesti. U dijela bolesnika nalaze se povišene vrijednosti aminotransferaza, i to pretežno alanin aminotransferaze (ALT), odnosno omjer aspartat aminotransferaze (AST)/ALT manji je od 1. Vrijednosti aminotransferaza, odnosno dominantno ALT-a uobičajeno su povišene 1,5 – 4 puta iznad referentnih vrijednosti, a rijetko su povišene i do 10 puta iznad tih vrijednosti. Gama-glutamil transferaza može biti povišena u ovih bolesnika. Parametri sintetske i metaboličke funkcije jetre (serumski albumini, protrombinsko vrijeme i bilirubin) u granicama su referentnih vrijednosti osim ako nema znakova ciroze jetre. Kod bolesnika s NAFLD-om često se nalaze i umjereno povišene vrijednosti feritina. Nalazimo ih u 20 – 50% ovih bolesnika, a u slučaju povišene saturacije transferina nužno je isključiti postojanje hemokromatoze. U dijela bolesnika mogu se naći pozitivna antinuklearna antitijela, najčešće u titru < 1 : 320, kao i pozitivna antitijela na glatke mišiće (AGLM) u titru > 1 : 40. Povišene vrijednosti triglicerida i LDL-kolesterola, uz snižene vrijednosti HDL-a također su čest nalaz u NAFLD-u, a i povišene vrijednosti urata kao odraz metaboličkog sindroma. Dijagnoza NAFLD-a često je slučajan nalaz u pojedinaca s alteriranim hepatogramom ili u onih sa slučajnim nalazom masne jetre na temelju neke od slikovnih metoda. U dijela bolesnika dijagnoza NAFLD-a postavi se nakon abdominalnih operacija ili kao rezultat traženja uzroka hepatomegalije. Valja napomenuti da na temelju anamnestičkih podataka i parametara fizikalnog pregleda ne možemo razlikovati jednostavnu steatozu od NASH-a.[2,25–28]

Kao što je gore navedeno, u dijelu bolesnika masna je jetra često slučajan nalaz prilikom obavljanja nekih drugih dijagnostičkih postupaka, a zbog indikacija koje nisu povezane s NAFLD-om. Prema preporukama Američkog udruženja za bolesti jetre (engl. *American Association for the Study of Liver Diseases* – AASLD),[28] ovi bolesnici također trebaju kliničku evaluaciju. Ako imamo bolesnika kojemu je tijekom nekoga drugog dijagnostičkog postupka slučajno otkrivena masna jetra ili koji ima simptome u vezi s jetrom ili ima alteriran hepatogram, nužna je evaluacija NAFLD-a. S druge strane, ako imamo bolesnika kojemu je tijekom nekoga drugog dijagnostičkog postupka slučajno otkrivena masna jetra, a koji ima uredan hepatogram i nema simptome bolesti jetre, preporučuje se probir na metaboličke rizične čimbenike (dijabetes, pretilost, hipertenziju i dislipidemiju).

Tablica 1. *Definicija nealkoholne masne bolesti jetre i pojmova povezanih uz nju*

Table 1. *Definition of nonalcoholic fatty liver disease and related notions*

Nealkoholna masna bolest jetre / Nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD	Označava čitav spektar masne bolesti jetre u osoba bez znatnog konzumiranja alkohola, u rasponu od masne jetre do steatohepatitisa i fibroze jetre pa do ciroze i hepatocelularnog karcinoma / Encompasses the entire spectrum of fatty liver disease in individuals without significant alcohol consumption, ranging from fatty liver to steatohepatitis and liver fibrosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma
Nealkoholna masna jetra / Nonalcoholic fatty liver – NAFL	Prisutnost masne jetre bez dokaza hepatocelularnog oštećenja u obliku baloniranja hepatocita i bez znakova fibroze jetre / Presence of faty liver with no evidence of hepatocellular injury in the form of hepatocyte ballooning and no evidence of liver fibrosis
Nealkoholni steatohepatitis / Nonalcoholic steatohepatitis – NASH	Prisutnost masne jetre i upale uz oštećenje hepatocita (baloniranje) s prisutnošću fibroze jetre ili bez nje. Velik rizik od progresije u cirozu jetre i povećan rizik od razvoja hepatocelularnog karcinoma i bez stadija ciroze jetre / Presence of fatty liver and inflammation with hepatocyte injury (ballooning) with or without liver fibrosis. High risk of progression to liver cirrhosis and increased risk of development of hepatocellular carcinoma without a stage of liver cirrhosis
NASH ciroza jetre / NASH liver cirrhosis	Prisutnost ciroze jetre sa sadašnjim ili prethodnim dokazom postojanja steatohepatitisa / Presence of liver cirrhosis with current or previous evidence of steatohepatitis
Kriptogena ciroza jetre / Cryptogenic liver cirrhosis	Prisutnost ciroze jetre nejasne etiologije. Ovi bolesnici vrlo često imaju neki od metaboličkih rizičnih čimbenika poput pretilosti i metaboličkog sindroma / Presence of liver cirrhosis with no obvious etiology. These patients very often have some of metabolic risk factors such as obesity and metabolic syndrome

NAFLD je dijagnoza koja se dobiva isključivanjem drugih bolesti jetre. S obzirom na navedeno, evaluacija bolesnika s masnom jetrom svakako treba uključiti anamnestičke podatke o konzumaciji alkohola, zloupotrebi droga, uzimanju lijekova koji mogu biti uzrokom masne jetre, probiru na hepatitis B i C, analizi funkcionalnih testova štitnjače, kao i o isključenju drugih kroničnih kolestatskih (primarna bilijarna ciroza i primarni sklerozirajući kolangitis), metaboličkih (Wilsonova bolest, hemokromatoza) i autoimunosnih bolesti jetre (autoimunosni hepatitis). Kao što je prije navedeno, glavni čimbenici rizika od razvoja masne jetre jesu pretilost i IR. Drugim riječima, sve komponente MS-a povezuju se s rizikom od postojanja NAFLD-a. Prema većini autora, i do 90% bolesnika s NAFLD-om ima jednu od komponenata MS-a, a čak njih 35 – 75% ispunjava sve di-

jagnostičke kriterije za dijagnozu MS-a, stoga je u sklopu evaluacije bolesnika s NAFLD-om nužna evaluacija i često pridruženih metaboličkih čimbenika rizika.[2,25]

Svakako je danas najveći problem gastroenterolozima pitanje koji su bolesnici s NAFLD-om kandidati za biopsiju jetre. Unatoč brojnim neinvazivnim metodama za procjenu fibroze i steatoze jetre koje se danas nalaze u kliničkoj praksi biopsija jetre i dalje je zlatni standard i za dijagnostiku NASH-a i procjenu fibroze jetre, ali i za definitivnu dijagnozu drugih kroničnih bolesti jetre. Iako se progresivna bolest jetre neće razviti u velikog dijela bolesnika s NAFLD-om, danas ne postoje dovoljno senzitivne i specifične neinvazivne metode s pomoću kojih možemo razlikovati NAFL od NASH-a i fibroze jetre. Osim toga danas znamo da se čak i u bolesnika s NAFL-om (odnosno onih s jednostavnom steatozom jetre) može razviti HCC, da i minimalni stupanj upale kod bolesnika s NAFL-om, kao i pogoršanje metaboličkih parametara imaju potencijal razvoja u teže stupnjeve bolesti jetre. S obzirom na navedeno, postavlja se pitanje je li potrebno pratiti ove bolesnike, u kojem vremenskom intervalu i kojim metodama probira. Svakako će nam daljnja istraživanja i buduće preporuke stručnih društava odgovoriti na ova pitanja.[2,24–28]

Prema sadašnjim preporukama (iz 2012.), bolesnici s NAFLD-om (masna jetra detektirana nekom od slikovnih metoda) uz alteriran hepatogram i koji imaju MS i DM tipa II, osobito stariji od 65 godina, pod povećanim su rizikom od NASH-a i uznapredovale fibroze jetre, kao i povećanim rizikom od razvoja komplikacija uznapredovale bolesti jetre. Stoga je, prema vrijedećim preporukama, nužno razmotriti biopsiju jetre u navedenim slučajevima. Kod bolesnika koji imaju NAFLD detektiran s pomoću neke od slikovnih metoda uz uredan hepatogram potrebno je s pomoću nekih od seroloških ili slikovnih neinvazivnih metoda procijeniti postojanje fibroze jetre te temeljem dobivenih rezultata razmotriti potrebu za biopsijom jetre. Zaključno, biopsiju jetre treba razmotriti u svih bolesnika s NAFLD-om koji imaju povećan rizik od razvoja NASH-a i/ili fibroze jetre, kao i u bolesnika gdje temeljem neinvazivnih metoda (anamnestičkih, kliničkih, laboratorijskih, seroloških i slikovnih) ne možemo sa sigurnošću isključiti drugu etiologiju bolesti jetre koja može biti i koincidentna s NAFLD-om. Ovdje je bitno naglasiti i kardiovaskularni rizik koji prati bolesnike s NAFLD-om, a osobito one s NASH-em i/ili fibrozom jetre, stoga je nužna i periodična evaluacija bolesnika na KV bolesti.[28,29]

Neinvazivne metode za detekciju steatoze i fibroze jetre

Posljednjih godina postalo je očito da aminotransferaze imaju malenu specifičnost i senzitivnost u dijagnostici NAFLD-a. No, osim kod bolesnika s nalazom masne jetre na nekoj od slikovnih metoda i poremećenog hepatograma na NAFLD moramo pomišljati i kod bolesnika s MS-om.[29]

Od slikovnih metoda za detekciju NAFLD-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi najviše se upotrebljava ultrazvuk abdomena. U usporedbi s drugim slikovnim metodama ultrazvuk (UZ) abdomena široko je dostupna, sigurna i relativno ekonomski isplativa metoda. Najveći nedostaci ultrazvuka abdomena u procjeni steatoze jetre jesu njegova niska specifičnost i senzitivnost ako je udio steatoze jetre < 33% i njegova relativna subjektivnost, odnosno ovisnost o operateru.[29,30] Stoga UZ abdomena nije optimalna metoda za detekciju masne jetre.

Ultrazvuk s primjenom kontrasta, magnetska rezonancija (MR), kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetskorezonancijska protonska spektroskopija slikovne su metode koje su posljednjih godina evaluirane u detekciji NAFLD-a. Prema rezultatima metaanalize iz 2011.,[30] MR protonska spektroskopija ima najveću senzitivnost i specifičnost u detekciji masne jetre. Upotreba ovih metoda često je ograničena visokom cijenom, ovisnošću o operateru te nedostupnošću ovih metoda u većini centara. Također, s pomoću ovih metoda nije moguće istodobno odrediti i fibrozu i steatozu jetre.[29–31]

U posljednjih desetak godina razvijena je nova slikovna ili elastografska metoda: ultrazvučna ili tranzijentna elastografija (engl. *transient elastography* – TE) (Fibroscan®, Echosense, Pariz, Francuska) koja se pokazala učinkovitom u detekciji fibroze jetre.[32,33] Posljednjih pet godina u TE je uključen novi parametar: *Controlled Attenuation Parameter* – CAP, koji omogućava detekciju i stupnjevanje steatoze jetre. Prema dostupnoj literaturi CAP ima dobru senzitivnost i specifičnost za detekciju čak i niskog stupnja steatoze jetre (< 10%). Primjenom TE s CAP-om možemo istodobno detektirati i fibrozu i steatozu jetre. Za razliku od biopsije jetre, volumen jetre dobiven s TE je 100 – 200 puta veći od onoga dobivenog biopsijom, stoga je znatno reprezentativniji od cilindra dobivenog biopsijom. Donedavno glavni limitirajući čimbenik u primjeni Fibroscana® bio je indeks tjelesne mase, no implementacijom nove XL-sonde za pretile bolesnike moguća je primjena ove metode i kod pretilih bolesnika (indeks tjelesne mase > 30 kg/m^2).[34–37] Prema velikom istraživanju de Lédinghena i sur.[38] koje je obuhvatilo 5323 ispitanika, CAP je pokazao znatnu korelaciju sa svim komponentama metaboličkog sindroma. Naveau i sur.[39] u svojoj nedavno objavljenoj studiji s paralelnom upotrebom biopsije jetre kao referentne metode prikazali su da je Fibroscan® dobra metoda za procjenu fibroze jetre kod bolesnika s NAFLD-om. Svakako su potrebna daljnja istraživanja koja će procijeniti preciznost i primjenjivost ove metode u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Novije elastografske metode za procjenu fibroze, odnosno tvrdoće jetre jesu ARFI (engl. *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*) i SWE (engl. *shear wave elastography*) koje su ugrađene u standardni ultrazvučni uređaj.[40]

U pristupu bolesniku s NAFLD-om postoje i mnogobrojni biološki markeri za određivanje steatoze (engl. *Hepatic steatosis index* – HIS *score*), odnosno fibroze jetre; omjer aspartat aminotransferaze i trombocita (engl. *AST to platelet ratio* – APRI), Fornsov indeks, NAFLD *fibrosis score*, ELF-test (engl. *Enhanced Liver Fibrosis*), Fib-4 i AST/ALT-bodovni sustav koji uglavnom obuhvaćaju pojedine kliničke i laboratorijske varijable. Citokeratin 18 istraživan je kao marker u detekciji prisutnosti NASH-a. Pokazao se dobrim u detekciji NASH-a, ali je slabiji u usporedbi s biopsijom jetre. Dijagnostička je pouzdanost bioloških metoda za procjenu fibroze korektna. U nizu istraživanja (pretežno kod bolesnika s hepatitisom B i C) pokazalo se da su serološki testovi pouzdaniji pri utvrđivanju ciroze jetre nego za razlikovanje intermedijarnih stadija fibroze jetre.[29,40,41] Kod bolesnika s NAFLD-om pouzdanost navedenih bioloških markera nije dovoljno istražena te su svakako nužna istraživanja o ovoj temi, kao i istraživanja koja će nam odgovoriti na pitanje možemo li kombinacijom seroloških testova i nekih fizikalnih metoda (npr. TE s CAP-om) povećati senzitivnost i specifičnost za detekciju fibroze jetre kod bolesnika s NAFLD-om.

Zaključak

NAFLD je dijagnoza dobivena isključivanjem drugih bolesti jetre, tako da evaluacija bolesnika s masnom jetrom i/ili poremećenim hepatogramom svakako treba uključiti anamnestičke podatke o konzumaciji alkohola, zloupotrebi droga, uzimanju lijekova koji mogu biti uzrokom masne jetre, probiru na hepatitis B i C, analizi funkcionalnih testova štitnjače, kao i isključenju drugih kroničnih kolestatskih, metaboličkih i autoimunosnih bolesti jetre. Glavni čimbenici rizika od razvoja NAFLD-a jesu komponente metaboličkog sindroma: pretilost, inzulinska rezistencija, dijabetes, hipertenzija i dislipidemija. Svakako je danas najveći problem gastroenterolozima pitanje koji su bolesnici s NAFLD-om kandidati za biopsiju jetre. Unatoč brojnim neinvazivnim metodama za procjenu fibroze i steatoze jetre koje se danas nalaze na tržištu biopsija jetre i dalje je zlatni standard i za dijagnostiku NASH-a i procjenu fibroze jetre, ali i za definitivnu dijagnozu drugih kroničnih bolesti jetre. Biopsiju jetre treba razmotriti u svih bolesnika s NAFLD-om koji imaju povećan rizik od razvoja NASH-a i/ili fibroze jetre, kao i u bolesnika u kojih temeljem neinvazivnih metoda (anamnestičkih, kliničkih, laboratorijskih, seroloških i slikovnih) ne možemo sa sigurnošću isključiti drugu etiologiju bolesti jetre koja može biti i koincidentna s NAFLD-om. Prisutnost metaboličkog sindroma možemo upotrijebiti kao inicijalni korak u evaluaciji bolesnika s NAFLD-om i procjeni rizika od progresije bolesti jetre, kao i procjeni odluke o nužnosti biopsije jetre ili pak za primjenu neke od danas dostupnih neinvazivnih metoda.

LITERATURA

1. *Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT.* Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. World J Gastroenterol 2015;21:4103–10.
2. *Fielding CM, Angulo P.* Hepatic steatosis and steatohepatitis: are they really two distinct entities? Curr Hepatol Rep 2014;13:151–8.
3. *Angulo P, Machado MV, Diehl AM.* Fibrosis in nonalcoholic Fatty liver disease: mechanisms and clinical implications. Semin Liver Dis 2015; 35:132–45.
4. *Dyson JK, Anstee QM, McPherson S.* Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. Frontline Gastroenterol 2014;5:211–8.
5. *Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980;55:434–8.
6. *Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.* Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69–90.
7. *Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, Barghout V.* Population based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. Curr Med Res Opin 2010;26:2183–91.
8. *Ertle J, Dechêne A, Sowa JP i sur.* Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. Int J Cancer 2011;128:2436–43.
9. *Odsjek za zloćudne bolesti s registrom za rak.* Dostupno na: http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-zlocudne-bolesti-s-registrom-za-rak/. Pristupljeno: 1. 3. 2016.
10. *McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM.* Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol 2015;62:1148–55.
11. *Wong VW, Wong GL, Choi PC i sur.* Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. Gut 2010;59:969–74.
12. *Pais R, Charlotte F, Fedchuk L i sur.* A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. J Hepatol 2013;59:550–6.
13. *Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK.* Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2014;59:1174–97.
14. *Day CP, James OF.* Steatohepatitis: a tale of two „hits"? Gastroenterology 1998;114:842–5.
15. *Tilg H, Moschen AR.* Evaluation of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology 2010; 52:1836–46.
16. *Schwenger KJ, Allard JP.* Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014;20:1712–23.
17. *Federico A, Dallio M, Godos J, Loguercio C, Salomone F.* Targeting gut-liver axis for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: translational and clinical evidence. Transl Res. 2015, u postupku objavljivanja.
18. *Minemura M, Shimizu Y.* Gut microbiota and liver diseases. World J Gastroenterol 2015;21:1691–702.
19. *Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P.* The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol 2005;42:132–8.
20. *Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE.* Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001;121:91–100.
21. *Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA.* Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int 2006;26:151–6.
22. *Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM, Chejfec G, Layden TJ, Cotler SJ.* Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? Arch Pathol Lab Med 2008;132:1761–66.
23. *Paradis V, Zalinski S, Chelbi E i sur.* Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. Hepatology 2009;49:851–9.
24. *Machado MV, Cortez-Pinto H.* Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. World J Gastroenterol 2014;20:12956–80.
25. *Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM.* Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. World J Hepatol 2015;7:846–58.
26. *Adams LA, Lindor KD, Angulo P.* The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2004;99:1316–21.
27. *Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S i sur.* Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. Hepatology 2004;39:179–87.
28. *Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i sur.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012;55:2005–23.
29. *Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH i sur.* Controversies in the diagnosis and management of NAFLD and NASH. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10:219–27.
30. *Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J.* The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. Eur Radiol 2011;21:87–97.
31. *Martinez SM, Crespo G, Navasa M i sur.* Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology 2011;53:325–35.
32. *Wong GLH.* Transient elastography: Kill two birds with one stone? World J Hepatol 2013;5:264–74.
33. *Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG i sur.* Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. Gut 2008;57:1288–93.
34. *Sasso M, Beaugrand M, de Lédinghen V i sur.* Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. Ultrasound Med Biol 2010;36:1825–35.
35. *Yilmaz Y, Yesil A, Gerin F, Ergelen R, Akin H, Celikel ÇA i sur.* Detection of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy. Scand J Gastroenterol 2014;49: 611–6.
36. *Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S.* Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1470–76.
37. *Shi KQ, Tang JZ, Zhu XL i sur.* Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1149–58.
38. *de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepont M i sur.* Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. J Hepatol 2014;60:1026–31.
39. *Naveau S, Lamouri K, Pourcher G i sur.* The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. Obes Surg 2014;24: 1693–701.
40. *Grgurević I, Hrstić I, Vucelić B.* Assessment of liver disease severity in patients with chronic viral hepatitis. Acta Med Croat 2013;67:291–301.
41. *Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE.* In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2006;44:27–33.

Hrvatsko internističko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora

9. hrvatski internistički kongres
s međunarodnim sudjelovanjem

Opatija, Hotel Royal, 23.–25. rujna 2016.

Organizacija: Da Riva turistička agencija

Kontakt osoba: doc. dr. sc. Ivan Gornik, predsjednik Kongresa
telefon: 01-2367-427

Web stranica: www.ik-2016.com/

Kotizacija: 1200 kuna, besplatno za specijalizante koji su prvi autori postera.

* * *

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

organizira

18. GODIŠNJI KONGRES HRD

od 19. do 23. listopada 2016.

Kongres će se održati u hotelima Solaris, Šibenik.

Teme kongresa: Bol u reumatologiji
Pedijatrijska reumatologija za adultne reumatologe

Tijekom kongresa održat će se ultrazvučna radionica.

Organizacija kongresa: AB Travel, kontakt 091/9752465; e-mail: info@hrd-kongres.org

* * *

Poštovani čitatelji, dragi kolege!

Veliko nam je zadovoljstvo upoznati Vas s mogućnosti da prvih 50 godišta Liječničkog vjesnika od 1877. do 1944. godine pročitate u elektroničkom obliku na web adresi: **www.hlz.hr**.

Uredički odbor LV-a