

Hiperparatireoidizam nakon transplantacije bubrega

Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation

Lidija Orlić

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Nakon uspješne transplantacije bubrega dolazi do oporavka egzokrine i endokrine funkcije bubrega. Vrijednosti serumske koncentracije kalcija, fosfata, paratireoidnog hormona (PTH), čimbenika rasta fibroblasta 23 i vitamina D se normaliziraju. Zbog toga bi trebale uslijediti pozitivne promjene u koštanom metabolizmu. Kod dijela bolesnika, unatoč uspješnoj transplantaciji, ostaju poremećaji u koštanom metabolizmu. Učestalost hiperparatireoidizma (HPT) nakon prve godine od transplantacije bubrega kreće se od 10 do 50 %. Trajanje dijalize i stupanj hiperplazije paratireoidnih žlijezda čimbenici su rizika za razvoj poslijetransplantacijskog HPT-a. Liječenje poslijetransplantacijskog HPT-a uključuje terapiju vitaminom D, analogima vitamina D, kalcimimeticima i paratireidektomiju.

Ključne riječi: hiperparatireoidizam; kalcij; paratireoidni hormon; transplantacija bubrega; vitamin D

Abstract. After successful kidney transplantation, the recovery of exocrine and endocrine kidney function occurs. Serum calcium, parathyroid hormone (PTH) phosphate, fibroblast growth factor 23 (FGF-23) and vitamin D values normalize. Therefore, positive changes in bone metabolism improve bone quality, reducing the frequency of fractures and vascular calcifications. In some patients, despite successful transplantation, disorders in bone metabolism remain. The incidence of hyperparathyroidism (HPT) after the first year of kidney transplantation ranges from 10-50%. The duration of dialysis and the degree of hyperplasia of the parathyroid glands are risk factors for the development of posttransplant HPT. The treatment of posttransplant HPT includes vitamin D therapy, vitamin D analogs, calcimimetics and parathyroidectomy (PTX).

Keywords: Calcium; Hyperparathyroidism; Kidney Transplantation; Parathyroid Hormone; Parathyroidectomy; Vitamin D

***Dopisni autor:**

Izv. prof. dr. sc. Lidija Orlić
Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega
T. Strižića 3, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: lidija.orlic@gmail.com

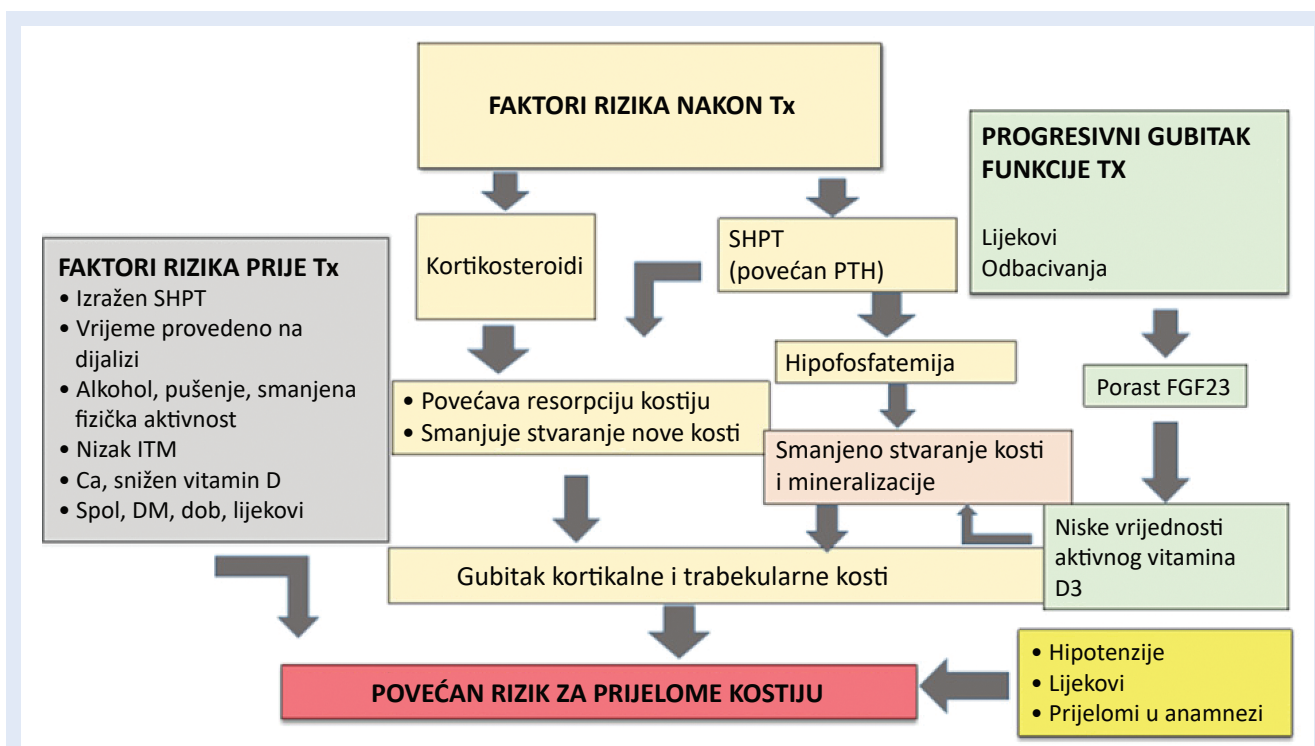
<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Promjene u koštanom metabolizmu počinju se javljati u ranim stadijima kronične bubrežne bolesti (KBB). U četvrtom i petom stadiju KBB-a svi bolesnici imaju neki oblik mineralno-koštanih poremećaja. Tijekom godina promijenile su se karakteristike bolesnika na kroničnom programu dijalize, danas je sve više starijih bolesnika i bolesnika sa šećernom bolesti u kojih je češća bolest usporene pregradnje kostiju. Unatoč tomu još uvijek veliki broj bolesnika ima bolest brze pregradnje kostiju koja je povezana sa sekundarnim hiperparatireoidizmom (engl. *secondary hyperparathyroidism*; SHPT)¹⁻³. U svim stadijima KBB-a, posebno u bolesnika u završnim stadijima KBB-a, neophodno je pratiti i kontrolirati parametre poremećaja koštanog metabolizma. Posljednjih desetljeća, zahvaljujući dostupnim lijekovima: analogima vitamina D, kalcimimeticima i vezačima fosfata, uz dijetu i adekvatnu dijalizu može se uspješno prevenirati i liječiti SHPT te je u malog broja bolesnika potrebna paratireidektomija (engl. *parathyroidectomy*; PTX)^{4,5}.

Nakon uspješne transplantacije bubrega postupno dolazi do oporavka kako egzokrine tako i endokrine funkcije bubrežnog transplantata. Posljedično tome trebalo bi doći do normalizacije metabolizma: kalcija, fosfata, paratireoidnog hormona (engl. *parathyroid hormone*; PTH), čimbenika rasta fibroblasta 23 (engl. *fibroblast growth factor -23*; FGF-23) i vitamina D. Zbog toga bi trebale uslijediti promjene u koštanom metabolizmu, koje bi pozitivno utjecale na kvalitetu kosti, smanjile učestalost prijeloma i vaskularnih kalcifikacija, a samim time poboljšala bi se kvaliteta života. Kod dijela

U sekundarnom hiperparatireoidizmu (HPT) povišene su vrijednosti paratireoidnog hormona (PTH), a koncentracija kalcija u serumu je normalna ili blago snižena. Tercijarni HPT karakterizira prekomjerno lučenje PTH nakon dugotrajnog sekundarnog HPT-a u kojem je prisutna hiperkalcemija. Češći je nakon transplantacije bubrega. Prema definiciji, o hiperparatireoidizmu nakon transplantacije govorimo ako su povišene vrijednosti PTH dva puta više od gornje granice normale.



Slika 1. Hiperparatireoidizam i ostali čimbenici rizika koji utječu na kvalitetu kosti nakon transplantacije bubrega

(Ca – kalcij; DM – dijabetes; FGF23 – čimbenik rasta fibroblasta 23; ITM – indeks tjelesne mase; PTH – paratireoidini hormon; SHPT – sekundarni hiperparatireoidizam; Tx – transplantacija)

bolesnika, unatoč uspješnoj transplantaciji, ostaju poremećaji u mineralnom i koštanom metabolizmu. Oni ovise o funkciji transplantiranog bubrega, učinku imunosupresiva, postojećim mineralno-koštanim poremećajima, uključujući hiperparatireoidizam (HPT) i razvoj novih koštanih poremećaja (Slika 1)^{6,7}.

DEFINICIJA I UČESTALOST HIPERPARATIREOIDIZMA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Po definiciji, u SHPT-u povišene su vrijednosti PTH, a koncentracija kalcija u serumu je normalna ili malo snižena. Tercijarni HPT karakterizira prekomjerno lučenje PTH nakon dugotrajnog SHPT-a uz hiperkalcemiju⁸. Češći je nakon transplantacije bubrega. Inače prema definiciji, o HPT-u nakon transplantacije govorimo ako su povišene vrijednosti PTH dva puta više od gornje granice referentnog raspona (13-15 pmol/L ili 130 pg/ml). Uz to, u HPT-u nakon transplantacije javljaju se i drugi biokemijski poremećaji koji uključuju hiperkalcemiju, hipofosfatemiju i povišene vrijednosti alkalne fosfataze^{9,10}.

Prema ranijim ispitivanjima, učestalost HPT-a godinu dana nakon transplantacije bubrega kreće se u rasponu 10 – 50 % bolesnika, što ovisi o razdoblju kada je studija provedena i karakteristikama transplantiranih bolesnika^{9,11}.

U godinama nakon transplantacije učestalost HPT-a se smanjuje. Prema radu turskih autora iz 2019. godine, 29,4 % bolesnika imalo je HPT nakon prve godine od transplantacije, nakon pet godina 9,2 % bolesnika, a nakon 10 godina od transplantacije 10,7 % bolesnika¹². Japanski autori u svom radu dokazali su da je incidencija HPT-a u bolesnika nakon transplantacije veća u onih koji su bili duže na dijalizi prije transplantacije, kao i u bolesnika na terapiji s kalcimimeticima te u bolesnika koji su imali značajnu hiperplaziju paratireoidnih žlijezda¹³.

Većina autora kao ključne elemente u češćoj pojavnosti HPT-a nakon transplantacije uočila je duže vrijeme provedeno na dijalizi, kao i visoke vrijednosti PTH neposredno prije transplantacije¹²⁻¹⁴.

PATOFIZIOLOGIJA HIPERPARATIREOIDIZMA NAKON TRANSPLANTACIJE

U zdravom organizmu glavnu ulogu u održavanju ravnoteže kalcija i fosfata imaju PTH, FGF23 i vita-

min D. Ciljni organi djelovanja ovih hormona su kosti, crijevo i bubrezi. Smanjene koncentracije kalcija povećavaju sintezu i sekreciju PTH, koji dovodi do povećane reapsorpcije kalcija i fosfora iz crijeva preko povećane pretvorbe vitamina D u aktivan oblik – kalcitriol, u bubrežima. Nakon što kalcij dosegne ciljne vrijednosti, preko kalcijevih receptora, djeluje na paratireoidne žlijezde, smanjuje sintezu i sekreciju PTH. Fosfor, PTH i kalcitriol utječu na pojačanu produkciju faktora rasta 23 (FGF-23) u osteocitima. Ravnotežu fosfata održava FGF-23, a dijelom kalcitriol i PTH^{4,15,16}. Povećane koncentracije fosfora djeluju na povećanje koncentracije FGF 23 koji djeluje na smanjenje resorpcije fosfata iz crijeva te pojačava fosfaturiju i smanjuje proizvodnju kalcitriola. Niže razine kalcitriola smanjuju reapsorpciju fosfata iz crijeva, što s druge strane utječe na povećanu produkciju PTH. Ovi mehanizmi uglavnom održavaju fosfate u normalnim vrijednostima do četvrtog, pa i do petog stupnja KBB-a^{15,16}.

U trenutku transplantacije bolesnici sa SHPT-om uglavnom imaju značajnu hiperplaziju paratireoidnih žlijezda, hiperfosfatemiju, niske vrijednosti kalcitriola i povišene vrijednosti FGF-23. Nakon uspješne transplantacije bubrega očekuje se postupna normalizacija koštanog metabolizma i metabolizma minerala. Razina PTH smanjuje se za 3-6 mjeseci nakon transplantacije. Nakon prve godine najčešće dolazi do normalizacije PTH u većine transplantiranih bolesnika s dobrom funkcijom transplantata. Unatoč tome značajan broj bolesnika i nakon godinu dana od transplantacije ima povišene vrijednosti PTH¹⁷. Trajanje dijalize, veličina paratireoidnih žlijezda i razvoj (nodularne/monoklonske) hiperplazije bitni su za razvoj poslijetransplantacijskog HPT-a. Jedan od razloga je spora apoptoza života stanica paratireoidnih žlijezda. Otprilike, oko 5 % stanica godišnje se obnavlja, a za obnavljanje cijele paratireoidne žlijezde potrebno je oko 20 godina¹⁸.

U prva tri mjeseca nakon transplantacije može se javiti hipofosfatemija koja nastaje zbog djelovanja FGF-23 i PTH. Razina FGF-23 naglo se smanjuje unutar prva tri mjeseca od transplantacije. Hipofosfatemija se obično nakon toga vremena postupno korigira^{19,20}.

Kod dijela bolesnika nakon transplantacije razvije se i hiperkalcemija. Smatra se da nastaje zbog vi-

sokih vrijednosti PTH. Dolazi do smanjenja skeletne otpornosti na djelovanje PTH i ubrzane pregradnje kosti, povećane proizvodnje kalцитriola te povećane crijevne apsorpcije kalcija i hipofosfatemije. Incidencija hiperkalcemije kreće se od 8 do 60 % u prvih nekoliko mjeseci nakon transplantacije. Kod dijela bolesnika može se vidjeti i do četiri godine nakon transplantacije, što je rizik za nastajanje vaskularnih kalcifikacija i kalcifikacija mekih tkiva^{17,19,21}. Sigurno da takve promjene utječu na povećan kardiovaskularni morbiditet i mortalitet ovih bolesnika.

UTJECAJ HIPERPARATIREOIDIZMA PRIJE TRANSPLANTACIJE NA HIPERPARATIREOIDIZAM NAKON TRANSPLANTACIJE

Dobra kontrola SHPT-a prije transplantacije bubrega može značajno utjecati na minimalizaciju HPT-a nakon transplantacije i tako smanjiti komplikacije, prvenstveno hiperkalcemiju i hipofosfatemiju. Kalcimimetici, uz analoge vitamina D lijekovi su koji su danas ključni u kontroli SHPT-a. Ipak, u nekih bolesnika indicirano je operativno liječenje. Prema smjernicama za PTX u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, G3a–G5D preporučuje se u teškom HPT-u koji ne reagira na farmakološke mjere²². Vrijednosti PTH hormona, kao i veličina paratiroidnih žlijezda nisu definirane u indicaciji za PTX. U preporukama za pripremu kandidata za transplantaciju navodi se da transplantaciju u bolesnika s teškim HPT-om treba odgoditi dok se ne riješi na odgovarajući način, prema smjernicama KDIGO CKD-MBD (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder*)^{22,23}. HPT bolesnika na dijalizi povezan je s gubitkom koštane mase, patološkim kalcifikacijama i smanjenim preživljavanjem^{24,25}.

HPT nakon transplantacije može ugroziti ishod transplantacije zbog poslijetransplantacijske hiperkalcemije i posljedične disfunkcije bubrežnog transplantata²⁶. Dio radova pokazao je pogoršanje funkcije bubrežnog transplantata nakon učinjene paratireidektomije^{27–29}. Povišene vrijednosti PTH godinu dana nakon transplantacije pokazale su se kao neovisan čimbenik rizika za gubitak bubrežnog transplantata, čak i u bolesni-

ka bez hiperkalcemije³⁰. Zbog važnog utjecaja hiperparatireoidizma na ishode nakon transplantacije i nejasne indikacije za paratireidektomiju prije transplantacije bubrega, tijekom 2022. objavljeni su stavovi kineskih i talijanskih autora s preporukama za paratireidektomiju kandidata za transplantaciju bubrega^{31,32}. Jedan od glavnih zaključaka talijanskih autora bila je preporuka da treba učiniti procjenu veličine paratireoidnih žlijezda te primijeniti multidisciplinarni pristup u rješavanju problema³¹.

Nakon transplantacije bubrega neophodno je, uz redovito praćenje funkcije bubrežnog transplantata, uključiti praćenje markera mineralno-koštanog metabolizma: serumskog kalcija, fosfata, alkalne fosfataze i PTH. Također, poželjna je dobra kontrola HPT-a prije transplantacije, gdje osim praćenja odgovarajućih biokemijskih parametara treba uključiti denzitometriju skeleta i ultrazvuk paratireoidnih žlijezda.

Kalcimimetici, osim utjecaja na smanjenje PTH, imaju utjecaj na smanjenje kalcija i fosfata u serumu te na taj način mogu maskirati tercijarni HPT. Zbog toga je preporuka nekih autora da se prekine terapija kalcimimeticima na 2-4 tjedna kako bi se napravila bolja i realnija procjena SHPT-a prije transplantacije. Hiperkalcemija je značajno rjeđa ako su vrijednosti PTH prije transplantacije manje od 60 pmol/L. Ako je nakon obustavljanja terapije kalcimimeticima PTH > 80 pmol/L, postoji povećan rizik za hiperkalcemiju, a PTH > 100 pmol/L ukazuje na tešku formu HPT-a te se tada preporučuje PTX prije transplantacije³³. Također se preporučuje sačekati najmanje šest mjeseci nakon PTX-a do transplantacije. Razlog za to je da se pruži prilika za oporavak koštane mase bolesnika nakon PTX-a. Provedena su istraživanja dokazala da nakon PTX-a najveći oporavak mineralne gustoće skeleta uslijedi u prvih šest mjeseci nakon operativnog zahvata³⁴. U bolesnika koji su kandidati za transplantaciju, većina autora preporučuje suptotalni PTX kako bi se izbjegle komplikacije povezane s hipoparatireoidizmom i hipokalcemijom nakon transplantacije, koje se javljaju nakon totalnog PTX-a. Nakon uspješnog PTX-a poboljšavaju se biokemijski parametri, mi-

neralna gustoća skeleta i preživljavanje bolesnika^{35,36}. Niske razine mineralne gustoće skeleta prije transplantacije rizik su za povećanu učestalost prijeloma nakon transplantacije bubrega³⁷.

KLINIČKE MANIFESTACIJE I UTJECAJ HIPERPARATIREOIDIZMA NA KOŠTANU MASU NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Nakon uspješne transplantacije bubrega, ako postoji HPT, primarno se prate biokemijski poremećaji – hiperkalcemija, hipofosfatemija i povišene vrijednosti PTH, bilo izdvojene ili u kombinacijama. Također, uz navedene biokemijske poremećaje mogu se vidjeti poremećeni drugi markeri kao što su alkalna fosfataza ili koštana alkalna fosfataza³⁸.

U teškoj formi HPT-a, pogotovo ako poremećaj traje dugo i kliničkom slikom dominiraju bolovi u kostima uz pruritus, nefrolitijazu i slabosti mišića, jaka hiperkalcemija može uzrokovati oštećenje bubrega, a u rijetkim slučajevima može uzrokovati i kalcifilaksiju. Izražena hipofosfatemija, pored slabosti mišića, može uzrokovati ostemalaciju. Također, HPT nakon transplantacije povezan je i s gubitkom koštane mase^{7,9,12}.

Posljedice HPT-a nakon transplantacije jesu povećan mortalitet, mogućnost gubitka bubrežnog transplantata, koštana bolest, povećana učestalost prijeloma i značajno narušavanje kvalitete života.

Zbog toga se u praćenju bolesnika s bubrežnim transplantatom preporučuje redovito praćenje

parametara koštanog metabolizma uključujući PTH, serumsku koncentraciju kalcija, fosfora i alkalnu fosfatazu, u određenim vremenskim intervalima koji ovise o vremenu odmaklom od transplantacije, kao i o funkciji bubrežnog transplantata^{22,23}.

LIJEČENJE HIPERPARATIREOIDIZMA NAKON TRANSPLANTACIJE

HPT nakon transplantacije rizik je za gubitak i disfunkciju bubrežnog transplantata uz povećan rizik za razvoj osteoporoze, prijeloma kosti i kalcifikacije krvnih žila. Zbog toga je neophodno praćenje i liječenje HPT-a. Ključne mjere u kontroli HPT-a nakon transplantacije uključuju vitamin D i analoge vitamina D u bolesnika s normalnim vrijednostima kalcija, dok u bolesnika s visokim vrijednostima kalcija i PTH korisni mogu biti kalcimimetici, a ponekad i PTX (Tablica 1)³⁹⁻⁴¹.

Vitamin D i analozi vitamina D

Bolesnici s bubrežnim transplantatom često imaju manjak vitamina D, kolekalciferola, ali i kalcitriola. Aktivni metabolit vitamina D, kalcitriol smanjuje gubitak koštane mase i smanjuje vrijednosti PTH⁴², dok se pokazalo da vitamin D djeluje samo na smanjenje PTH bez utjecaja na koštanu masu⁴³. Analog vitamina D, parikalciol također se pokazao uspješnim u redukciji PTH nakon transplantacije⁴⁴. Vitamin D i analozi u transplantiranih bolesnika mogu se dati u slučaju normalnih ili

Tablica 1. Hiperparatireoidizam nakon transplantacije bubrega, klinička slika, karakteristike i liječenje

Hiperparatireoidizam nakon transplantacije bubrega		
Definicija: Povišene vrijednosti PTH dva puta više od gornje granice normale (13-15 pmol/L ili 130-150 pg/ml)		
Klinička slika	Faktori rizika	Liječenje
Laboratorijske promjene: – hiperkalcemija – povišen PTH – hipofosfatemija – povišen AP Ostalo: – bolovi u kostima – svrbež – pruritus – slabost mišića – ostemalacija – gubitak koštane mase	<ul style="list-style-type: none"> Vrijeme provedeno na dijalizi Veličina paratireoidnih žlijezda (hiperplazija) Visoke vrijednosti PTH prije transplantacije Terapija kalcimimeticima prije transplantacije 	<ul style="list-style-type: none"> Opće mjere Vitamin D i analozi vitamina D – uredne ili niže vrijednosti Ca i povišen PTH Kalcimimetici/sinakalcet – visoke vrijednosti Ca i PTH Paratireidektomija – suptotalna

smanjenih vrijednosti serumskog kalcija. Također, kod dijela bolesnika mogu izazvati neželjenu hiperkalcemiju i ako se uključe u terapiju, moraju se redovito kontrolirati koncentracije serumskog kalcija. Osim povoljnog utjecaja na PTH, pokazao se njihov povoljan utjecaj na bubrežnu funkciju i proteinuriju^{45,46}.

Kalcimimetici

Kalcimimetici su lijekovi koji aktiviraju kalcij-osjetljive receptore na površini stanica paratireoidnih žlijezda i na taj način inhibiraju sintezu i sekreciju PTH i dovode do smanjenja serumskog kalcija. Mehanizam smanjenja kalcija je dvostruk, manje se oslobađa kalcija iz kosti i povećano je izlučivanje kalcija bubregom. U bolesnika s povišenim vrijednostima PTH i blažom hiperkalcemijom nakon transplantacije može se dati sinakalcet, najčešće rabljen kalcimimetik, u početnoj dozi od 30 mg jednom dnevno, uz redovito praćenje vrijednosti serumskog kalcija i PTH. Prema vrijednostima kalcija i PTH doze sinakalceta mogu se povećavati. Prema nekim radovima, sinakalcetom se uspješno korigiraju vrijednosti serumskog kalcija, dok se vrijednosti PTH u većine bolesnika ne normaliziraju u potpunosti^{47,48}. Prema dijelu autora, uz terapiju sinakalcetom povećavaju se vrijednosti serumskih fosfata⁴⁸. Preporuke su nekih autora da se u bolesnika koji su uzimali sinakalcet na dijalizi prije transplantacije, nastavi terapija i nakon transplantacije da bi se izbjegla hiperkalcemija i pogoršanje HPT-a. Ono o čemu također treba voditi računa, jest moguć utjecaj sinakalceta na smanjenje koncentracije takrolimusa, dok utjecaj sinakalceta na ciklosporin i mokifenolat nije pronađen⁴⁹. Neki su autori tijekom dužeg praćenja primijetili povoljan učinak sinakalceta na mineralnu gustoću skeleta kuka⁵⁰.

Ostaje još uvijek otvoreno pitanje koliko dugo treba davati sinakalcet nakon transplantacije. Austrijski autori koji su pratili grupu transplantiranih bolesnika liječenih sinakalcetom tijekom sedam godina, dokazali su uspješnu korekciju hiperkalcemije tijekom praćenja, snižene vrijednosti PTH, povećane vrijednost serumskih fosfata i minimalne neželjene pojave vezane uz uzimanje lijeka. Kod dijela bolesnika nakon prekida terapije sinakalcetom došlo je do ponovnog rasta serumskog kalcija⁴⁸.

Paratireidektomija

Učestalost PTX-a nakon transplantacije kreće se između 1 i 5 %^{7,28}. Glavne indikacije za PTX jesu: perzistentna hiperkalcemija, povišena alkalna fosfataza, histološki dokazana brza pregradnja kostiju, dugotrajne komplikacije HPT-a poput osteoporoze, nefrokalcinoze i bolova u kostima. Prema većini autora preporuka je učiniti suptotalni PTX^{51,52}. Nakon suptotalnog PTX-a manji je rizik za hipokalcemiju, a u manjeg broja bolesnika ponekad postoji potreba za reoperacijom. Analizom švedskog registra PTX-a nakon transplantacije bubrega u koji su bila uključena 824 bolesnika (totalni – 388 i suptotalni – 436 bolesnika), utvrđeno je da nema razlike u preživljavanju između dviju grupa, kao ni u učestalosti prijeloma kuka, ali su bolesnici u kojih je učinjen suptotalni PTX, imali manju učestalost kardiovaskularnih događaja⁴².

Prema radu nizozemskih autora, PTX-om nakon transplantacije uspješno se reguliraju vrijednosti serumskog kalcija i PTH, dok se sinakalcetom reguliraju samo vrijednosti serumskog kalcija. Prema njima je PTX metoda izbora u liječenju HPT-a nakon transplantacije. U 83,3 % njihovih bolesnika učinjen je suptotalni PTX⁵³. Španjolski su autori u radu iz 2016. godine uspoređivali transplantirane bolesnike na sinakalcetu i nakon PTX-a tijekom godine dana. U bolesnika u kojih je učinjen PTX, bila je bolja kontrola kalcija i PTH u odnosu na sinakalcet. Također, bolesnici s PTX-om poboljšali su mineralnu gustoću skeleta (od +2,7 do +3,8 %), za razliku od grupe na sinakalcetu kod kojih je došlo do redukcije mineralne gustoće skeleta (od -0,4 do -3,0 %). Pratili su i financijski učinak tijekom prve godine liječenja. Jednogodišnji trošak po pacijentu iznosio je 3712 eura u skupini s PTX-om i 3258 eura u skupini na terapiji sinakalcetom, što iznosi 12 % više troškova u skupini s paratireidektomijom⁵⁴. No međutim, ako se nastavi financijsko praćenje, u grupi s PTX-om, nakon učinjenog zahvata troškovi se značajno smanjuju, dok u grupi sa sinakalcetom troškovi ostaju i dalje visoki zbog mjesečne cijene lijeka. Često se uz PTX nakon transplantacije povezivalo pogoršanje funkcije bubrežnog transplantata. Metaanaliza objavljena 2021. godine koja je obuhvatila 19 studija – 6 nakon PTX-a i 13 nakon terapije sinakalcetom, u objema skupinama nije našla

značajno pogoršanje funkcije bubrežnog transplantata⁵⁵. Prema nekim novijim radovima paratireidektomija nije povezana s pogoršanjem funkcije bubrežnog transplantata^{56,57}.

ZAKLJUČAK

Nakon transplantacije bubrega neophodno je, uz redovito praćenje funkcije bubrežnog transplantata, uključiti praćenje parametara mineralnog i koštanog metabolizma: serumskog kalcija, fosfata, alkalne fosfataze i PTH. Također, poželjna je dobra kontrola HPT-a prije transplantacije, gdje osim praćenja odgovarajućih biokemijskih parametara treba uključiti denzitometriju skeleta i ultrazvuk paratireoidnih žlijezda. Liječenje poslijetransplantacijskog HPT-a obuhvaća opće mjere, vitamin D, analoge vitamina D, kalcimimetike i PTX kada za to postoje kliničke indikacije. Suptotalni PTX ima prednost spram totalnog, prije i nakon transplantacije bubrega, prema većini autora. Svakako da su u budućnosti potrebne dodatne studije iz ovog područja, koje bi trebale uključivati veći broj ispitanika tijekom dužeg perioda praćenja kako bi se mogle donijeti kvalitetnije preporuke.

Izjava o sukobu interesa: Autorica izjavljuje kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Pavlović D, Katičić D, Gulin T, Josipović J, Orlić L. Chronic kidney disease mineral bone disorder. *Period Biol* 2015;117:81–5.
- Orlić L. Mineralno-koštani poremećaji u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Med Flum* 2010;46:463–70.
- Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2018;23:88–94.
- Cunningham J, Locatelli F, Rodríguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913–21.
- Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *F1000Res* 2020;9:1077.
- Pavlović D, Orlić L. Hyperparathyroidism and bone disease after renal transplantation. *Acta Med Croatica* 2002;56:41–3.
- Taweessedt PT, Disthabanchong S. Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant* 2015;24;5:231–42.
- Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16:64–8.
- Torregrosa JV, Ferreira AC, Cucchiari D, Ferreira A. Bone mineral disease after kidney transplantation. *Calcif Tissue Int* 2021;108:551–60.
- Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of post-transplant hyperparathyroidism and bone disease. *Drugs* 2019;79:501–13.
- Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281–7.
- Alagoz S, Trabulus S. Long-term evaluation of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2019;51:2330–3.
- Nakai K, Fujii H, Ishimura T, Fujisawa M, Nishi S. Incidence and risk factors of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2017;49:53–6.
- Kirnap NG, Kirnap M, Sayin B, Akdur A, Bascil Tutuncu N, Haberal M. Risk Factors and Treatment Options for Persistent Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2020;52:157–61.
- Hyder R, Sprague SM. Secondary Hyperparathyroidism in a Patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1041–3.
- Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012;92:131–55.
- Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H et al. A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation* 2016;100:184–93.
- Lewin E, Huan J, Olgaard K. Parathyroid growth and suppression in renal failure. *Semin Dial* 2006;19:238–45.
- Baia LC, Heilberg IP, Navis G, de Borst MH; NIGRAM investigators. Phosphate and FGF-23 homeostasis after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:656–66.
- Ghorbani M, Ossareh S. Early post kidney transplantation hypophosphatemia. *J Res Med Sci* 2020;13:25–36.
- Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Calcium and phosphate changes after renal transplantation. *J Nephrol* 2010;23:175–81.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 2017;7:1–59.
- Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V et al. Summary of the Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation* 2020;104:708–14.
- Orlić L, Crnčević Ž, Pavlović D, Zaputović Z. Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: difference between genders and what to measure. *Ren Fail* 2010;32:300–8.
- Orlic L, Mikolasevic I, Crncevic-Orlic Z, Jakopcic I, Josipovic J, Pavlovic D. Forearm bone mass predicts mortality in chronic hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2017;35:396–404.
- Garcia-Montemayor V, Sánchez-Agosta M, Agüera ML, Calle Ó, Navarro MD, Rodríguez et al. Influence of pre-renal transplant secondary hyperparathyroidism on later evolution after transplantation. *Transplant Proc* 2019;51:344–9.

27. Evenepoel 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.
28. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1730–7.
29. Callender GG, Malinowski J, Javid M, Zhang Y, Huang H, Quinn CE et al. Parathyroidectomy prior to kidney transplant decreases graft failure. *Surgery* 2017;161:44–50.
30. Okada M, Tominaga Y, Sato T, Tomosugi T, Futamura K, Hiramitsu T et al. Elevated parathyroid hormone one year after kidney transplantation is an independent risk factor for graft loss even without hypercalcemia. *BMC Nephrol* 2022;17:23:212.
31. Wang B, Li W, Wang Q, Zhang W. Timing of parathyroidectomy for kidney transplant patients with secondary hyperparathyroidism: A practical overview. *Biosci Trends* 2022;16:426–433.
32. Cianciolo G, Tondolo F, Barbuto S, Angelini A, Ferrara F, Iacovella F et al. A roadmap to parathyroidectomy for kidney transplant candidates. *Clin Kidney J* 2022;15:1459–1474.
33. Coyne DW, Delos Santos R. Evaluating the safety and rationale for cinacalcet posttransplant hyperparathyroidism and hypercalcemia. *Am J Transplant* 2014;14:2446–7.
34. Abdelhadi M, Nordenström J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3845–51.
35. La Manna G. Parathyroidectomy Before or After Transplantation: A dilemma still open! *Artif Organs* 2018;42:127–30.
36. Rodríguez-Ortiz ME, Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodríguez M. Parathyroidectomy in dialysis patients: Indications, methods, and consequences. *Semin Dial* 2019;32:444–51.
37. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2019;95:1461–70.
38. Makówka A, Głyda M, Majewska ER, Nowicki M. Varying patterns of biomarkers of mineral and bone metabolism after kidney transplantation. *Horm Metab Res* 2017;49:618–24.
39. Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of post-transplant hyperparathyroidism and bone disease. *Drugs* 2019;79:501–13.
40. Golingan H, Samuels SK, Camacho P, Dadhania DM, Pedraza-Taborda FE, Randolph G et al. Management of hyperparathyroidism in kidney transplantation candidates: a need for consensus. *Endocr Pract* 2020;26:299–304.
41. Damasiewicz MJ, Ebeling PR. Management of mineral and bone disorders in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)* 2017;22:65–9.
42. Torres A, García S, Gómez A, González A, Barrios Y, Concepción MT et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:705–12.
43. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz D. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005;79:108–15.
44. Amer H, Griffin MD, Stegall MD, Cosio FG, Park WD, Kremers WK et al. Oral paricalcitol reduces the prevalence of posttransplant hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *Am J Transplant* 2013;13:1576–85.
45. Oblak M, Mlinšek G, Kandus A, Buturović-Ponikvar J, Arnol M. Paricalcitol versus placebo for reduction of proteinuria in kidney transplant recipients: a double-blind, randomized controlled trial. *Transpl Int* 2018;31:1391–404.
46. Trillini M, Cortinovis M, Ruggenti P, Reyes Loaeza J, Courville K, Ferrer-Siles et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1205–14.
47. Torregrosa JV, Barros X. Management of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia* 2013;13:33:751–7.
48. Thiem U, Gessl A, Borchhardt K. Long-term clinical practice experience with cinacalcet for reduction of hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Biomed Res Int* 2015;2015:292654.
49. Falck P, Vetthe NT, Asberg A, Midtvedt K, Bergan S, Reubsaet JL et al. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1048–53.
50. Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds JC, Ring MS, Mannon RB. Cinacalcet improves bone density in post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2010;42:3554–8.
51. Kovács DÁ, Fedor R, Asztalos L, András M, Szabó RP, Kanyári Z et al. Surgical treatment of hyperparathyroidism after kidney transplant. *Transplant Proc* 2019;51:1244–7.
52. Isaksson E, Ivarsson K, Akaberi S, Muth A, Prütz KG, Clyne N et al. Total versus subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2019;165:142–50.
53. Dulfer RR, Koh EY, van der Plas WY, Engelsman AF, van Dijkum EJM, Pol RA et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet for tertiary hyperparathyroidism; a retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2019;404:71–9.
54. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gómez-Vaquero C et al. Randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2487–94.
55. Frey S, Goronflot T, Kerleau C, Gourraud PA, Caillard C, Hourmant M et al. Parathyroidectomy or cinacalcet: Do we still not know the best option for graft function in kidney-transplanted patients? A meta-analysis. *Surgery* 2021;170:727–35.
56. Frey S, Goronflot T, Blanchard C, Kerleau C, Gourraud PA, Wargny M et al. Impact of parathyroidectomy on kidney graft function in post-transplant tertiary hyperparathyroidism: a comparative study. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407:2489–2498.
57. Wang R, Saad F, McLeod MC, Kew C, Agarwal G, Wille K et al. Making the Cut: Parathyroidectomy Before or After Kidney Transplantation? *World J Surg* 2023;47:319–329.