

Autori:

Prof. Dr. Adrian Covic, Iași
Conf. Dr. Adalbert Schiller, Timișoara
Prof. Dr. Gabriel Mircescu, București
Prof. Dr. Mirela Gherman-Căprioară, Cluj
Dr. Ovidiu Golea, Timișoara
Prof. Dr. Eugen Moța, Craiova
Conf. Dr. Mircea Penescu, București
Dr. Mugurel Apetrii, Iași
Conf. Dr. Aurel Bizo, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Gheorghe Chiriac-Babei
Dr. Liliana Gârneață, București
Dr. Paul Gusbeth-Tatomir, Pitești
Dr. Ioan Mihai Pațiu, Cluj-Napoca
Dr. Viorel Iancu Pâtea, Arad
Conf. Dr. Cristian Serafinceanu, București
Prof. Dr. Costel Spânu, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Dan Vlăduțiu, Cluj-Napoca
Conf. Dr. Liliana Tuță, Constanța
Șef lucrări Dr. Cristina Căpușă, București
Dr. Constantin Verzan, București

Indice general de Șerban Ardeleanu, Iași

CUPRINS

INTRODUCERE

**DATE GENERALE PRIVIND
TULBURĂRILE METABOLISMULUI
MINERAL ȘI OSOS ASOCIATE BOLII
CRONICE DE RINICHI**

SINTEZA RECOMANDĂRILOR

**SECȚIUNEA I:
DIAGNOSTICUL TMO-BCR**

**SECȚIUNEA A II-A:
TRATAMENTUL TMO-BCR**

**SECȚIUNEA A III-A :
EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL
TMO-BCR ASOCIATE
TRANSPLANTULUI RENAL**

**FUNDAMENTAREA
RECOMANDĂRILOR**

- SECȚIUNEA I:
DIAGNOSTICUL TMO-BCR**
- 1 Anomalii biochimice
 - 2 Anomalii osoase
 - 3 Calcificările vasculare

- SECȚIUNEA A II-A:
TRATAMENTUL TMO-BCR**
- 4. Reducerea fosfatului seric și menținerea în limite normale a calcemiei
 - 5. Nivelurile anormale ale iPTH
 - 6. Tratamentul cu bifosfonați și alte medicamente pentru osteoporoză și hormon de creștere

- SECȚIUNEA A III-A:
EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL
TMO-BCR ASOCIATE
TRANSPLANTULUI RENAL**

Bibliografie selectivă

Indice general

Anexe

Lista figurilor

Lista tabelelor

Lista anexelor

ABREVIERI

Aix	Index de augmentație
BCR	Boala cronică de rinichi
TMO – BCR	Tulburările minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi
Boli C-V	Boli cardio-vasculare
Ca	Calciu
DOPPS	<i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i>
D	Dializă
DP	Dializă peritoneală
DMO	Densitate minerală osoasă
ERBP	<i>European Renal Best Practice</i>
FA	Fosfataza alcalină
HD	Hemodializă
HPT	Hiperparatiroidism
HR	Hazard ratio
FGF - 23	<i>Fibroblast growth factor-23</i>
IC	Interval de confidență
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
P	Fosfor
PVW	Velocitatea undei de puls
PTH	Parathormon
iPTH	PTH „intact”
RR	Risc relativ

RFG	Rata filtrării glomerulare
SEEK	<i>Study To Evaluate Early Kidney Disease RIA - Radio immune assay</i>
SRN	Societatea Română de Nefrologie
T	Transplant
TGF- α	Factorul de creștere tumorală α
VDR	Receptorul vitaminei D
VDRA	Activatori ai receptorilor de vitamina D
25(OH)D	Calcidiol
1,25(OH) ₂ D	Calcitriol

INTRODUCERE

Societatea Română de Nefrologie (SRN) a elaborat un prim ghid referitor la hiperparatiroidismul secundar din boala cronică de rinichi în 2005. Acumularea a numeroase noi date științifice fundamentale, clinice și terapeutice, precum și apariția în anul 2009 a ghidurilor KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) și a recomandărilor ERBP (*European Renal Best Practice*) în anul 2010 au impus cu stringență elaborarea unui nou ghid al SRN. Acesta completează și corectează recomandările anterioare, aducând la zi strategia terapeutică într-un domeniu de interes public.

KDIGO a fost înființată în 2003 ca o fundație non-profit independentă, coordonată de un comitet de administrație internațional, cu misiunea declarată de a îmbunătăți îngrijirea pacienților cu BCR la nivel mondial, prin promovarea de inițiative și recomandări mereu actualizate care trebuie implementate în practica clinică curentă. Următoarea etapă a fost de a dezvolta ghiduri internaționale de practică clinică, care să ofere îndrumări cu privire la tratamentul afectării renale cronice. În august 2009, KDIGO a elaborat un nou

ghid de practică clinică pentru a oferi recomandări de evaluare și abordare ale tulburărilor minerale osoase asociate BCR, conținând una din cele mai aprofundate analize a informațiilor disponibile în literatură. Sub auspiciile ERBP (*European Renal Best Practice*), un grup de nefrologi care nu fac parte din KDIGO, însă cu experiență clinică și de cercetare în acest domeniu, au elaborat în septembrie 2010 o serie de comentarii care reflectă poziția la acestui grup european față de recomandările KDIGO.

La realizarea prezentului ghid al SRN au fost utilizate atât recomandările KDIGO și ERPB.

Comparativ cu ghidul anterior, este introdusă noțiunea de *boală minerală osoasă asociată bolii cronice de rinichi* (TMO-BCR), urmărind extinderea sferei definiției de la patologia strict osoasă, la nivel sistemic.

De asemenea, în concordanță cu recomandările KDIGO și ERBP, definirea nivelurilor de referință se face în raport cu valorile normale ale laboratorului, iar intervalul de variație admis este mai larg. Astfel, fosforul trebuie menținut în limitele normale ale testului de laborator utilizat la pacienții cu BCR stadiul 3-5, exceptând pacienții dializați, unde trebuie adus cât mai aproape de intervalul de referință al laboratorului. Pentru aceștia din urmă, se recomandă ca parathormonul să fie între de două și nouă ori limita superioară a valorilor normale de referință ale fiecărui laborator în parte. Aceasta este o schimbare-cheie față de vechiul ghid, care recomanda menținerea PTH între 150 și 300 pg/ml,

un interval considerat prea îngust, care ar fi favorizat instalarea osului adinamic. Produsul fosfo-calcic nu mai este de actualitate pentru orientarea terapiei în noul ghid.

În mod deosebit trebuie subliniată recomandarea nouă, ca decizia terapeutică să fie bazată pe tendințele evolutive ale parametrilor biochimici și nu pe valorile lor absolute.

Nu se mai recomandă *screening*-ul de rutină al calcificărilor vasculare, iar dacă acestea trebuie evaluate la anumiți pacienți, se amintește clinicienilor că radiografia abdominală pe gol în incidență de profil și ecocardiografia sunt instrumente excelente pentru detecția și cuantificarea calcificărilor vasculare, la fel de sensibile prognostic, dar mai accesibile decât computer-tomografia.

De asemenea, în ultimul capitol al ghidului sunt prezentate în plus recomandările de evaluare și tratament ale tulburărilor minerale și osoase la pacientul transplantat renal.

Recomandările actualului ghid au fost clasificate utilizând două grade de „putere” cu specificarea calității dovezilor în 4 grade, de la A la D, în acord cu KDIGO (vezi **Tabelul I**).

Utilizând riguros selecția dovezilor în funcție de calitatea științifică a studiilor, ghidul actual este și o imagine fidelă a nivelului de cunoaștere a acestui domeniu. Majoritatea recomandărilor au caracter slab (numai 4 % din cele 48 de recomandări sunt de nivel 1 gradul A !), de sugestie, în contrast puternic cu numărul articolelor adresate acestui

domeni care crește exponențial, minut de minut. De aceea, sarcina clinicianului este mai mult ca niciodată dificilă. Din ghid lipsind recomandările ferme, el va trebui să acopere zonele de necunoaștere cu experiența și cu informațiile culese din avalanșa de date din studii.

Tabel I.
Clasificarea recomandărilor.
Puterea recomandării.

Nivelul 1	Puternic	“Recomandăm...trebuie”
Nivelul 2	Slab	”Sugerăm...poate”
Gradul	Calitatea dovezilor științifice	
A	Înaltă	
B	Moderată	
C	Slabă	
D	Foarte slabă	

DATE GENERALE PRIVIND TULBURĂRILE METABOLISMULUI MINERAL ȘI OSOS ASOCIATE BOLII CRONICE DE RINICHI

Boala cronică de rinichi (BCR) este o problemă de sănătate globală care afectează 5-10% din populația lumii. Odată cu declinul funcției renale există o deteriorare progresivă a homeostaziei minerale, cu modificarea nivelurilor serice și tisulare ale fosfatului și calciului, precum și a nivelurilor serice ale hormonilor implicați în metabolismul fosfo-calcic: parathormon (PTH), 1,25 dihidroxivitamină D (calcitriol), factor de creștere fibroblastic 23 (FGF-23), hormon de creștere etc.

Începând cu stadiul 3 al BCR capacitatea rinichilor de a excreta corespunzător fosfatul scade, ceea ce determină hiperfosfatemie, creșterea asociată a nivelului FGF-23 și hiperparatiroidism secundar. În același timp, scade conversia 25 hidroxivitaminei D (calcitriol) la 1,25(OH)₂ vitamina D este de asemenea scăzută, având drept consecință reducerea absorbției intestinale a calciului, hipocalcemie și creșterea PTH (vezi **Figura 1** și **Figura 4**, **Figura 5**, **Figura 10**).

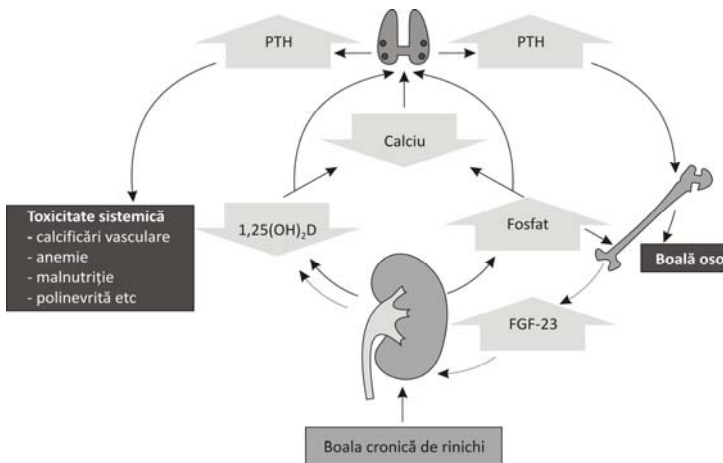


Figura 1. Principalele mecanisme patogenice ale tulburărilor metabolismului mineral și osos din BCR.

În BCR, rinichiul nu mai reușește să răspundă adecvat nici creșterii PTH - hormon care în mod normal stimulează fosfaturia și reduce calciuria - și nici creșterii FGF-23, hormon care determină, de asemenea, mărirea fosfaturiei. Mai mult, există dovezi care atestă scăderea receptorilor tisulari pentru vitamina D, precum și rezistență tisulară la acțiunea PTH. De aceea, terapia urmărește corectarea anomaliilor biochimice și hormonale, într-un efort de a le limita consecințele.

Homeostazia minerală și funcțiile endocrine sunt profund alterate în afectarea renală cronică și au un impact major asupra remodelării osoase, determinând anomalii osoase care se găsesc aproape invariabil la pacienții cu BCR care necesită dializă (stadiul 5D), dar și la pacienți în stadiile 3-5 ale BCR.

Numeroase studii observaționale au demonstrat legătura dintre tulburările metabolismului mineral, riscul de fracturi, de boli cardio-vasculare și mortalitate. Tulburările metabolismului mineral, *turnover*-ul osos anormal și calcificările extra-scheletice - vasculare sau nu - sunt strâns legate între ele și contribuie împreună la morbiditatea și mortalitatea crescută a pacienților cu BCR.

De aceea, termenii tradiționali de *osteodistrofie renală* sau *hiperparatiroidism secundar*, centrate pe anomaliile scheletului osos și pe cele biochimice, deși corecți, nu descriu în întregime situația clinică. Ca urmare, ghidurile internaționale, KDIGO și ERBP au introdus termenul de *tulburări minerale osoase*

asociate bolii cronice de rinichi (TMO-BCR) (vezi Tabelul II).

Tabel II.

Clasificarea KDIGO a tulburărilor minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi (TMO-BCR).

Definiția TMO-BCR

Afectare sistemică a homeostaziei minerale și a metabolismului osos manifestată prin una sau o combinație din următoarele:

- Anomalii ale calciului, fosfatului, PTH sau ale metabolismului vitaminei D;
- Anomalii ale *turnover*-ului osos, mineralizării, volumului, creșterii lineare sau ale calității osului;
- Calcificări vasculare sau ale țesuturilor moi.

Definiția osteodistrofiei renale:

- Alterare a morfologiei osoase la pacienții cu BCR;
 - Măsoară componenta scheletală asociată BCR și este cuantificabilă prin biopsiei osoasă.
-

Acest termen corespunde mai curând unui sindrom decât unei boli¹ care descrie asocierea de anomalii biochimice și hormonale, modificări patologice ale scheletului osos și calcificări extrascheletice, toate contribuind la creșterea riscului de morbiditate

¹ Conform postulatelor lui Koch, noțiunea de boală presupune un agent etiologic unic, care să determine leziuni repetabile similare atât la subiecți umani, cât și la animale de experiență, nu numai mecanisme fiziopatologice sau patogenice comune.

cardio-vasculară, de fracturi și de mortalitate la pacienții cu BCR (vezi **Figura 2**).

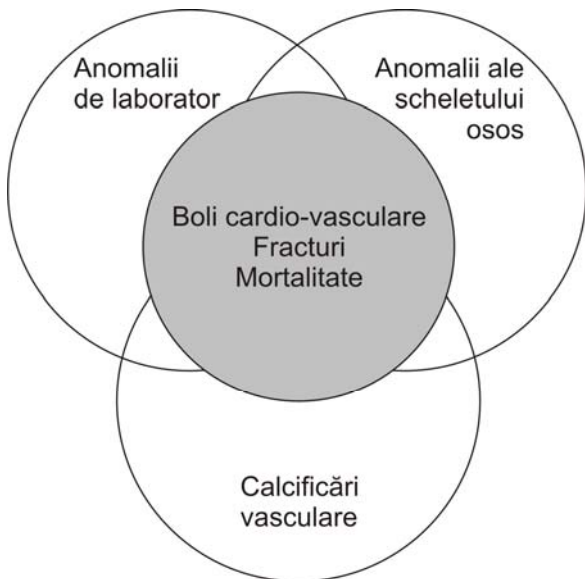


Figura 2. Tulburările metabolismului mineral și osos asociate BCR.

Componentele TMO-BCR sunt: anomaliile biochimice (calciu, fosfat, parathormon, ale metabolismului vitaminei D), anomaliile scheletului osos și calcificările vasculare sau ale părților moi.

Anomaliile biochimice se referă la nivelurile anormale ale calciului, fosfatului, parathormonului și vitaminei D. Relația dintre tulburările metabolismului mineral și mortalitate este exemplificată de datele

Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), care sugerează și intervale țintă pentru parametrii metabolismului mineral (vezi **Tabelul III**). Același tip de asociere este remarcat și de *Covic A. și col.* într-o analiză sistematică incluzând 35 de studii publicate între anii 1980 și 2007, analiză care evidențiază o asociere între anomaliile calciului, fosforului și ale PTH și mortalitate. Riscul cel mai mare de mortalitate apare în cazul anomaliilor fosforului, urmate în ordine descrescătoare de calciu și de PTH. Valorile prag, peste care mortalitatea cardio-vasculară a fost semnificativ crescută, au fost >6,5 mg/dl și <3 mg/dl pentru fosfor (interval de referință: 3,5-5,5 mg/dl), >10,5 mg/dl și <8,8 mg/dl pentru calciu (interval de referință: 8,8-9,5 mg/dl) și >476,1 pg/ml pentru PTH (interval de referință: <476,1 pg/ml).

Anomaliile scheletului osos se referă la *turnover*, mineralizare, volum și creștere liniară ale osului. Din punct de vedere clinic, cea mai severă consecință (tardivă) a acestor anomalii este fractura osoasă, asociată cu un risc semnificativ crescut de mortalitate, dar deformările scheletului osos și întârzierea creșterii la copil pot fi, deasemenea, adesea observate.

Termenul de osteodistrofie renală se referă la alterarea morfologiei osoase în BCR, care poate fi diagnosticată și cuantificată numai histopatologic, prin biopsie osoasă.

Osteodistrofia renală este clasificată histopatologic în cinci categorii folosind trei parametri:

turnover-ul osos (reduc, normal sau crescut), mineralizarea ososă (normală sau anormală) și volumul osos (reduc, normal sau crescut):

- hiperparatiroidism secundar moderat – *turnover* osos ușor crescut și mineralizare normală;
- osteită fibroasă – *turnover* crescut și mineralizare normală;

Tabel III.

Asocierea dintre tulburările metabolismului mineral și mortalitate – analiza DOPPS.
(adaptat după Tentori F. și col.)

	Mortalitatea de orice cauză	Mortalitatea de cauză cardio-vasculară
Calciu (mg/dl)		
< 8,5	↑	↔
8,6-10	↔	↔
>10	↑	↑
Fosfor (mg/dl)		
<3,5	↑	↑
3,6-5	↔	↔
5,1-6	↑	↑
6,1-7	↑	↑↑
>7	↑↑	↑↑
PTH (pg/ml)		
<100	↑	↑
101-300	↔	↔
301-600	↑	↑
>600	↑↑	↑↑

- osteomalacia – *turnover* scăzut și mineralizare anormală cu creșterea cantității de osteoid;
- boala osoasă adinamică – *turnover* scăzut și volum osos scăzut;
- boala mixtă – *turnover* crescut și mineralizare anormală.

Calcificările extrascheletice, mai ales cele vasculare, dar și ale altor țesuturi au fost aduse în atenție de studiile observaționale care au asociat calcificările vasculare evidențiate prin diferite metode (tomografie computerizată, ecografie) sau consecințele acestora (creșterea presiunii și vitezei pulsului) cu morbiditatea și mortalitatea de cauză cardiovasculară. Ele par cu atât mai importante cu cât factorii de risc cardiovascular tradiționali nu pot explica excesul de mortalitate cardiovasculară demonstrat în BCR.

Așa cum s-a arătat anterior, un bolnav poate prezenta una sau oricare dintre combinațiile manifestărilor TMO-BCR. De aceea, este utilă clasificarea clinică a diverselor posibilități, conform KDIGO, la fiecare bolnav (vezi **Tabelul IV**). Această clasificare este descriptivă și nu predictivă și are ca obiectiv favorizarea comunicării și a cercetării.

Sugerăm utilizarea clasificării *LOC* în diagnosticul fiecărui bolnav, ca prim pas în implementarea ghidului.

Tabel IV.

Cadrul de clasificare a tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate bolii cronice de rinichi.

(adaptat după KDIGO)

Tip	Anomalii de laborator (L)	Anomalii ale scheletului osos (O)	Calcificări vasculare sau ale țesuturilor moi (C)
L	+	-	-
LO	+	+	-
LC	+	-	+
LOC	+	+	+

L - anomalii de laborator (ale metabolismului calciului, fosfatului, PTH, fosfatazei alcaline sau vitaminei D).

O - afectare a scheletului (anomalii ale *turnover*-ului, mineralizării, volumului, creșterii liniare sau rezistenței oaselor).

C - calcificări vasculare sau ale țesuturilor moi.

SINTEZA RECOMANDĂRILOR

SECȚIUNEA I: DIAGNOSTICUL TMO-BCR

1. Anomaliile biochimice

1.1. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale calciului, fosfatului, iPTH și ale fosfatazei alcaline începând cu BCR stadiul 3 (1C). La copii, se sugerează începerea monitorizării din stadiul 2 al BCR (2D).

1.2. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, este rezonabil ca frecvența monitorizării calciului, fosfatului și a iPTH să se bazeze stadiul și pe rata de progresie a BCR. Intervalele rezonabile de monitorizare sunt:

- **BCR stadiul 3: pentru calciu seric și fosfat, la fiecare 3-6 luni, iar pentru iPTH, la luarea în evidență a bolnavului și, apoi, în funcție de nivelurile de bază și progresia BCR;**
- **BCR stadiul 4: pentru calciu seric și fosfor, la fiecare 1-3 luni, iar pentru iPTH la fiecare 6-12 luni;**
- **BCR stadiul 5, inclusiv 5D: pentru calciu seric și fosfor, la fiecare 1-3 luni, iar pentru iPTH la fiecare 3-6 luni;**
- **BCR stadiul 4-5D: pentru fosfataza alcalină,**

la fiecare 12 luni sau mai frecvent atunci când PTH are valori mari;

- La pacienții care primesc tratament pentru TMO-BCR, este rezonabil să se crească frecvența determinărilor pentru a monitoriza tendințele și eficacitatea tratamentului precum și efectele secundare.

1.3. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D, se sugerează dozarea concentrației serice a 25(OH) vitaminei D (calcidiol) la luarea în evidență a bolnavului. Deficitul acesteia este rezonabil a fi corectat urmând aceleași strategii de tratament recomandate pentru populația generală (2C).

1.4. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, se recomandă ca deciziile terapeutice să se bazeze mai degrabă pe tendințele evolutive, decât pe o singură determinare de laborator, luând în considerare toate evaluările documentate ale tulburărilor metabolismului mineral și osos disponibile (1C).

1.5. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, pentru a ghida decizia clinică, se sugerează folosirea tendințelor valorilor individuale ale calciului seric și fosfatemiei, evaluate împreună, mai degrabă decât a produsului calciu-fosfor (CaxP) (2D).

1.6. Se recomandă ca laboratoarele clinice să informeze clinicienii asupra metodei de laborator

utilizate pentru determinări biochimice și hormonale în cazul pacienților cu BCR stadiul 3-5D și să raporteze orice schimbare a tehnicii, a sursei probei (plasmă sau ser) și a specificațiilor de manipulare a probei pentru a facilita interpretarea corespunzătoare a rezultatelor (1B).

2. Anomaliile scheletului osos

2.1. Se recomandă efectuarea biopsiei osoase numai în cazuri selecționate la pacienți cu BCR stadiile 3-5D care au fracturi inexplicabile, dureri osoase persistente, hipercalcemie sau hiperfosfatemie inexplicabile, suspiciune de intoxicație cu aluminiu sau înainte tratamentul cu bifosfonați la pacienții cu BCR.

2.2. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D cu afectare osoasă secundară BCR, se sugerează neefectuarea de rutină a osteodensitometriei, deoarece aceasta nu detectează tipul de boală osoasă renală și nici nu prezice riscul de fractură cum se întâmplă în populația generală (2B).

2.3. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D, se sugerează dozarea serică a iPTH și a fosfatazei alcaline ca *markeri* ai *turnover*-ului osos, pentru evaluarea bolii osoase (2B).

2.4. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, nu sugerăm dozarea de rutină a *markeri*-lor de sinteză (propeptidul procolagenului tip 1 C-terminal)

sau a celor de degradare (piridinolina sau deoxipiridinolina) ai colagenului (2C).

2.5. Se recomandă ca sugarii cu BCR stadiul 2-5D să li se măsoare înălțimea cel puțin o dată pe trimestru, în timp ce copiii cu BCR stadiile 2-5D ar trebui să fie evaluați pentru creșterea liniară, cel puțin o dată pe an (1B).

3. Calcificările vasculare

3.1. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D, se recomandă efectuarea la luarea în evidență a unei radiografii laterale abdominale sau a ecocardiografiei pentru a investiga existența calcificărilor vasculare/valvulare, ca metode alternative față de tomografia computerizată, metodă mai scumpă și mai iradiantă (1C).

3.2. Se recomandă ca pacienții cu BCR stadiile 3-5D care au calcificări vasculare/valvulare cunoscute să fie considerați ca având risc cardio-vascular maxim (2A). Este indicată utilizarea acestei informații pentru conducerea tratamentului general și în special al tulburărilor metabolismului mineral și osos.

SECȚIUNEA A II-A: TRATAMENTUL TMO-BCR

4. Reducerea fosfatului seric și menținerea în limite normale a calcemiei

4.1. La pacienții cu BCR stadiile 3-5 se sugerează menținerea nivelurilor serice ale fosfatului în limitele normale ale testului de laborator utilizat (2C), iar celor dializați, reducerea nivelului fosfatului cât mai aproape de nivelul normal de referință al laboratorului (2C).

4.2. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D, se sugerează menținerea calciului seric în intervalul de referință normal propriu fiecărui laborator (2D).

4.3. Se sugerează corectarea acidozei metabolice (menținerea bicarbonatului seric peste 22 mEq/L) (2B). Pentru aceasta, periodicitatea determinării bicarbonatului seric este:

- cel puțin anual în stadiul 3;
- cel puțin trimestrial în stadiile 4-5 non-dializați;
- cel puțin lunar la bolnavii dializați.

4.4. La pacienții cu BCR stadiul 5D, se sugerează individualizarea prescrierii concentrației calciului în dializant, în concordanță cu tendințele

concentrațiilor serice ale calciului și iPTH înregistrate la monitorizare (2D). Dializantul cu 1,5 mmol/L calciu este prima opțiune la bolnavii dializați, în timp ce dializantul cu 1,25 mmol/L calciu poate fi recomandat bolnavilor tratați cu activatori ai receptorilor vitaminei D care au tendință la hipercalcemie, pentru tratamentul episoadelor de hipercalcemie și a scăderii persistente a iPTH sub de două ori valoarea normală a laboratorului sau al bolii osoase dinamice.

4.5. La pacienții cu BCR stadiile 3-5 (2D) și 5D (2B) se sugerează administrarea de chelatori de fosfat pentru controlul hiperfosfatemiei. Alegerea tipului de chelator trebuie făcută în funcție de stadiul BCR, terapiile concomitente, posibilele efecte adverse și, nu în ultimul rând, în funcție de disponibilitatea și prețul acestora.

4.6. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D și hiperfosfatemie, restricționarea prescrierii chelatorilor pe bază de calciu va fi luată în considerare numai în caz de hipercalcemie recurentă (1B), calcificări arteriale (2C) sau un nivel persistent scăzut al iPTH (2C).

4.7. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, se recomandă evitarea utilizării pe termen lung (peste o lună) a chelatorilor de fosfat cu conținut în aluminiu, iar la cei cu BCR stadiul 5D, evitarea contaminării cu aluminiu a dializantului

pentru a preveni intoxicația cu aluminiu (1C).

4.8. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, în tratamentul hiperfosfatemiei se sugerează limitarea consumului alimentelor bogate în fosfat, singură sau în combinație cu alte tratamente (2D). Restricția dietetică de fosfați la 800-1000 mg/zi (adaptat necesarului proteic) este prima măsură terapeutică indicată la bolnavii dializați dacă fosfatemia și/sau iPTH sunt crescute. Utilitatea sa la pacienții cu BCR stadiile 3-5 non-dializați este controversată și trebuie să se țină seama de riscul favorizării malnutriției.

4.9. La pacienții cu BCR stadiul 5D și hiperfosfatemie persistentă, se recomandă creșterea eliminării fosfatului prin dializă (preferabil dialize mai frecvente de 3x/săptămână sau, dacă nu este posibil, dializă prelungită peste cinci ore) (1C).

5. Nivelurile anormale ale iPTH

5.1. La pacienții cu BCR stadiile 3-5 non-dializați, nivelul optim al iPTH seric nu este cunoscut. Cu toate acestea, se sugerează ca pacienții care au niveluri ale PTH intact constant peste limita normală a valorilor de referință ale laboratorului, să fie evaluați pentru identificarea hiperfosfatemiei, hipocalcemiei și a deficitului de vitamină D (2C). Este recomandat să se corecteze aceste anomalii printr-una sau mai multe dintre

următoarele: reducerea aportului alimentar de fosfat, administrarea chelatorilor de fosfat, suplimente de calciu și vitamină D nativă (1C).

5.2. La pacienții cu BCR stadiile 3-5 (cu excepția stadiului 5D), cu niveluri ale iPTH seric progresiv crescânde sau care rămân constant peste limita superioară a valorii normale a laboratorului chiar după corectarea factorilor modificabili (vezi 4.2.1.), se recomandă tratament cu calcitriol, alfa calcitriol sau activatori selectivi ai receptorilor vitaminei D (VDRA) (1C).

5.3. La pacienții cu BCR stadiul 5D, se sugerează menținerea nivelurilor iPTH între de 2 și 9 ori limita superioară a valorii de referință a testului de laborator utilizat (2C). Sugerăm ca modificările marcate ale tendinței nivelurilor iPTH în ambele sensuri în cadrul acestui interval să determine modificarea schemei terapeutice pentru a evita astfel progresia către valori în afara intervalului (2C).

5.4. La pacienții cu BCR stadiul 5D și cu hiperparatiroidism persistent se sugerează utilizarea analogilor de vitamină D, a activatorilor selectivi ai receptorilor de vitamina D (paricalcitol), a calcimimeticelor, sau o combinație a acestora pentru a scădea nivelurile de iPTH (2B). Selectarea inițială a medicației pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar trebuie să se bazeze pe nivelurile serice ale calciului și

fosfatului și alte aspecte ale TMO-BCR.

- Doza de chelatori de fosfat calcici sau non-calcici trebuie să fie ajustată astfel încât tratamentele vizând controlul iPTH să nu compromită nivelurile serice ale fosfatului și calciului.
- Se recomandă să se oprească tratamentul cu calcitriol, alfacalcidol, la pacienții cu hipercalcemie (1B) sau cu hiperfosfatemie (2D) până la corectarea acestora. Activatorii selectivi ai receptorilor vitaminei D au efect hipercalcemiant mai mic comparativ cu cei non-selectivi, dar și utilizarea lor impune o monitorizare atentă și frecventă a Ca și P.
- Se sugerează oprirea temporară a tratamentului cu calcimimetice la pacienții cu hipocalcemie, în funcție de gravitatea acesteia, de medicația concomitentă, de semnele și simptomele clinice (2D).
- În cazul în care nivelurile iPTH scad sub de două ori limita superioară a valorilor normale pentru testul utilizat, se sugerează oprirea tratamentului cu activatori ai vitaminei D și/sau cu calcimimetice și monitorizare (2C).

5.5. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D, cu hiperparatiroidism sever (PTH persistent peste de 9 ori limita superioară a referinței normale a laboratorului; o glandă >1 cm sau masă paratiroidiană totală 500 mg) care nu au răspuns la tratamentul medicamentos corect cu

activatori selectivi ai vitaminei D și/sau cu calcimimetice, se sugerează efectuarea paratiroidectomiei (2B).

6. Tratamentul cu bifosfonați, alte medicamente pentru osteoporoză și hormon de creștere

6.1. La pacienții cu BCR stadiile 1-2 cu osteoporoză și/sau cu risc ridicat de fracturi, diagnosticate pe baza criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, se recomandă același tratament ca în populația generală (1A).

6.2. La pacienții cu BCR stadiul 3 cu niveluri ale PTH în intervalul de referință, care asociază osteoporoză și/sau cu risc ridicat de fractură, diagnosticate pe baza criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, se sugerează același tratament ca în populația generală (2B).

6.3. La pacienții cu BCR stadiul 3, cu anomalii biochimice specifice TMO-BCR și densitate minerală osoasă scăzută (DMO), se sugerează ca măsurile de tratament să țină seama de amploarea și de reversibilitatea anomaliilor biochimice, de rata de progresie a BCR și poate fi luată în considerație o eventuală biopsie osoasă (2D).

6.4. La pacienții cu BCR stadiile 4-5D și anomalii biochimice, cu DMO scăzută și/sau fracturi de fragilitate, se sugerează efectuarea de investigații suplimentare, inclusiv biopsie osoasă, înainte de

inițierea terapiei anti-resorbitive (2C).

6.5. La copii și adolescenți cu BCR stadiile 2-5D și deficite staturale, tratamentul cu hormon de creștere uman recombinant este recomandat atunci când se dorește creștere suplimentară, după corectarea malnutriției și a anomaliilor biochimice ale metabolismului mineral și osos (1A).

SECȚIUNEA A III-A:

EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL TMO-BCR ASOCIATE TRANSPLANTULUI RENAL

7.1. La pacienții în perioada imediat posttransplant renal, se recomandă măsurarea nivelurilor serice ale calciului și fosfatului cel puțin o dată pe săptămână, până când devin stabile (1B).

7.2. La pacienții cu transplant renal, este rezonabil ca frecvența monitorizării calciului, fosfatului și iPTH să se bazeze pe prezența și rata de progresie a BCR. Intervale rezonabile de monitorizare sunt:

- **În stadiile BCR 1-3T, pentru calciu seric și fosfat, la fiecare 3-6 luni, iar pentru iPTH, o dată, cu eventuale redozări ulterioare în funcție de nivelul de bază și progresia BCR;**

- În BCR stadiul 4T, pentru calciu seric și fosfat, la fiecare 1-3 luni, iar pentru iPTH, la fiecare 6-12 luni;
- În BCR stadiul 5T, pentru calciu seric și fosfat, la fiecare 1-3 luni, iar pentru iPTH, la fiecare 3-6 luni;
- În stadiile BCR 3-5T, determinarea fosfatazei alcaline se va realiza anual, sau mai frecvent în prezența nivelurilor iPTH ridicate;
- La pacienții transplantați renal, aflați în tratament pentru TMO-BCR, sau la care sunt identificate anomalii biochimice specifice, este rezonabil să se crească frecvența determinărilor pentru a monitoriza, pe de o parte eficiența tratamentului, iar pe de altă parte posibilele efecte adverse. Aceste anomalii pot fi abordate la fel ca în cazul pacienților cu BCR stadiile 3-5.

7.3. La pacienții cu BCR stadiile 1-5T, se sugerează determinarea nivelului seric al 25(OH) vitaminei D la luarea în evidență. Dozarea poate fi repetată în funcție de valorile inițiale și de eventualele intervenții terapeutice (2C).

7.4. La pacienții cu BCR stadiile 1-5T, se sugerează corectarea deficitului de vitamină D urmând strategia de tratament recomandată pentru populația generală (2C).

7.5. La pacienții cu transplant renal și rată de filtrare glomerulară estimată mai mare de 30 ml/min pe 1,73 m², se sugerează măsurarea densității minerale osoase în primele 3 luni după transplantul renal în cazul în care primesc corticosteroizi sau au factori de risc pentru osteoporoză similari populației generale (2D).

7.6. La pacienții aflați în primele 12 luni posttransplant renal cu o rată de filtrare glomerulară estimată mai mare de aproximativ 30 ml/min pe 1,73 m² și densitate minerală osoasă scăzută, se sugerează tratament cu vitamină D, calcitriol/ αcalcidol sau cu bifosfonați (2D).

- Se sugerează alegerea tratamentului în funcție de nivelurile calcemiei, fosfatemiei, iPTH, fosfatazei alcaline și 25(OH)D (2C).
- Biopsia osoasă trebuie luată în considerație pentru ghidarea tratamentului, în special înainte de utilizarea bifosfonaților datorită incidenței crescute a bolii osoase dinamice.
- Datele existente sunt insuficiente pentru a conduce tratamentul, după primele 12 luni posttransplant.

7.7. Se sugerează că osteodensitometria să nu fie efectuată de rutină la pacienții cu BCR stadiile 4-5T, deoarece densitatea minerală osoasă nu prezice riscul de fractură la fel ca în populația generală și nu prezice tipul de boală osoasă asociată transplantului de rinichi (2B).

7.8. La pacienții cu BCR stadiile 4-5T cu valori reduse ale densității minerale osoase, se sugerează același tratament ca la pacienții cu BCR stadiile 4-5 (exceptând stadiul 5D) (2C).

FUNDAMENTAREA RECOMANDĂRILOR

SECȚIUNEA I: DIAGNOSTICUL TMO-BCR

1. Anomalii biochimice

1.1. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale calciului, fosfatului, iPTH și fosfatazei alcaline începând cu BCR stadiul 3 (1C). La copii, se sugerează ca această monitorizare să înceapă cu stadiul 2 al BCR (2D).

Anomalii ale calciului, fosfatului, iPTH și ale metabolismului vitaminei D sunt frecvente la pacienții cu BCR. Modificările acestor parametri de laborator pot să apară în BCR stadiul 3, dar frecvența valorilor anormale și severitatea acestora sunt foarte variabile.

Pentru a pune diagnosticul de TMO-BCR, una sau mai multe dintre aceste anomalii de laborator trebuie să fie prezentă. Deși evaluarea inițială ar trebui să înceapă în stadiul 3, frecvența determinărilor se bazează pe prezența și persistența anomaliilor identificate, pe severitatea acestora, toate apreciate în contextul gradului de afectare renală precum și în funcție de medicamentele utilizate concomitent.

Levin și col. au descris prevalența anomaliilor serice ale calciului, fosfatului și iPTH într-o analiză

transversală a 1800 de pacienți cu BCR stadiile 2-5 din America de Nord (SEEK - *Study to Evaluate Early Kidney Disease*). Valorile calcemiei și ale fosfatului seric nu au devenit anormale până când rata de filtrare glomerulară nu a scăzut sub 40 ml/min/ 1,73 m² fiind apoi relativ stabile până când RFG a scăzut sub 20 ml/min/1,73 m² (vezi **Figura 3**). În schimb, 12% dintre pacienții cu RFG mai mare de 80 ml/min/ 1,73 m² au avut un iPTH crescut (definit ca >65 pg/ml, limita superioară a valorilor normale pentru testul folosit) și aproape 60% dintre pacienții cu RFG <60 ml/min/1,73m² au avut niveluri crescute ale iPTH.

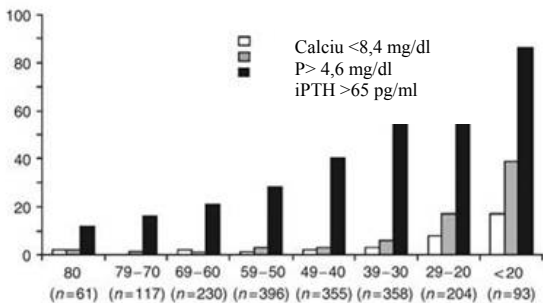


Figura 3. Prevalența hiperparatiroidismului, a hipocalcemiei și a hiperfosfatemiei în funcție de RFG. (adaptat după Levin și col.)

Interpretarea analizelor biochimice și a valorilor hormonale necesită, de asemenea, o înțelegere a variabilității lor zilnice (diurne/nocturne), pre/postprandial, precum și variațiile sezoniere, cu

diferențe de la un parametru la altul. De exemplu, fosfatul seric fluctuează mai mult decât calcemia la același individ, fiind afectat mai mult de variațiile circadiene. Mai mult, există variații analitice importante care țin atât de tehnica de determinare, cât și laboratorul propriu-zis.

De aceea, este important să fie evaluate tendințele evolutive mai degrabă decât valorile unice pentru evaluarea gradului de severitate al TMO-BCR, iar deciziile terapeutice majore să nu fie luate doar pe baza unui singur set de analize. Sunt recomandate strategii terapeutice bazate pe analiza tendințelor. Datele de laborator trebuie interpretate în raport cu valorile normale ale laboratorului cu care se colaborează și nu cu valorile de referință prestabilite.

1.2. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, este rezonabil ca frecvența monitorizării calciului, fosfatului și a iPTH să se bazeze stadiul și pe rata de progresie a BCR. Intervalele rezonabile de monitorizare sunt:

- BCR stadiul 3: pentru calciu seric și fosfat, la fiecare 3-6 luni, iar pentru iPTH, la luarea în evidență a bolnavului și, apoi, în funcție de nivelurile de bază și progresia BCR;
- BCR stadiul 4: pentru calciu seric și fosfor, la fiecare 1-3 luni, iar pentru iPTH la fiecare 6-12 luni;
- BCR stadiul 5, inclusiv 5D: pentru calciu seric și fosfor, la fiecare 1-3 luni, iar pentru iPTH la fiecare 3-6 luni;

- BCR stadiul 4-5D: pentru fosfataza alcalină, la fiecare 12 luni sau mai frecvent atunci când PTH are valori mari;
- La pacienții care primesc tratament pentru TMO-BCR, este rezonabil să se crească frecvența determinărilor pentru a monitoriza tendințele și eficacitatea tratamentului precum și efectele secundare.

Nu există date care să ateste că dozarea de rutină a parametrilor biochimici descriși mai sus ar îmbunătăți prognosticul bolnavilor. Cu toate acestea, pot fi făcute unele sugestii referitoare la frecvența rezonabilă de monitorizare a parametrilor de laborator. Medicul trebuie să ajusteze această frecvență în funcție de prezența și intensitatea anomaliilor detectate, ținând seama de stadiul și de rata de progresie a BCR (vezi **Tabelul V**).

Frecvența monitorizării trebuie să fie individualizată mai ales pentru cei care primesc tratamente pentru TMO-BCR, în scopul monitorizării efectelor tratamentului, inclusiv a celor adverse.

1.3. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D, se sugerează dozarea concentrației serice a 25 (OH) vitaminei D (calcidiol) la luarea în evidență a bolnavului. Deficitul acesteia este rezonabil să fie corectat urmând aceleași strategii de tratament recomandate pentru populația generală (2C).

Tabel V.

Frecvența monitorizării de rutină calcemiei, fosfatemiei și a iPTH în funcție de stadiul BCR*.
(adaptat după KDIGO)

	BCR stadiul 3	BCR stadiul 4
	BCR stadiile 5 și 5D	
Calciu și fosfat	3-6 luni	1-3 luni
iPTH	nivel bazal	6-12 luni
Fosfatază alcalină	nivel bazal la 12 luni	12 luni
Calcidiol	nivel bazal	nivel bazal

BCR - boală cronică de rinichi, iPTH – parathormon seric intact

* frecvența crește atunci când se bolnavii sunt tratați pentru TMO-BCR, în funcție de protocoalele specifice

Numeroase studii recente au sugerat că deficitul de vitamină D ar juca un rol important nu numai în patogenia hiperparatiroidismului secundar BCR (vezi **Capitolul 5**), dar și a multor altor afecțiuni (osteoporoză, diabetul zaharat tip 1, boli autoimune, cancer, hipertensiune arterială etc), din cauza efectelor sale clasice și pleiotrope (vezi **Anexa 2**). Riscurile substituției cu vitamina D nativă sunt minime și, prin urmare, în ciuda unui beneficiu incert, se consideră că administrarea acesteia poate fi benefică.

În prezent, se estimează că aproximativ 20-50% din populația generală are niveluri ale 25(OH)D scăzute, indiferent de funcția renală, dar prevalența insuficienței/deficitului de 25(OH)D variază în funcție de definiția folosită. Cele mai multe studii consideră deficitul atunci când nivelul seric al 25(OH)D este mai mic de 10 ng/ml (25 nmol/l) și insuficiența, la valori mai mari de 10 dar mai mici de 20-32 ng/ml (50-80 nmol/l) (vezi **Tabelul VI**). Cu toate acestea, nu există încă consens asupra a nivelurilor "adecvate" ale 25(OH)D.

La populația generală, necesarul de vitamină D variază în funcție de poziția geografică, de anotimp și de epunerea la soare. Aportul minim recomandat este de 200 UI/zi (*US Public Health Authorities*), însă din cauza posibilelor efecte negative asociate deficitului vitaminei D, se recomandă adesea un aport mai mare. În cazul femeilor însărcinate și pentru copii, doza minimă este de 400 UI/zi, iar pentru femeile la menopauză și

populația vârstnică se recomandă minim 800 UI/zi pentru profilaxia osteoporozei.

Tabel VI.

Criterii de evaluare a nivelurilor 25(OH) vitaminei D.
(adaptat după Grant W. B. și col.)

Nivelul 25(OH) D		Implicații
(ng/ml)	(nmol/l)	
<10	<25	Deficit de vitamină D
>10 și < 20-32	>25 și <50-80	Insuficiență de vitamină D
32-100	80-250	Nivel normal
54-90	135-225	Normal în țările însoțite
>100	>250	Exces
>150	>325	Intoxicație

Grupul de lucru ERBP recunoaște că intervalul dintre două dozări ale 25(OH)D nu este cunoscut, și nici efectele suplimentării nu sunt clar stabilite pe baza unor criterii precum calitatea osului (densitatea și microarhitectura), incidența/prevalența fracturilor, prezența calcificărilor cardio-vasculare, riscul de mortalitate cardio-vasculară și globală.

Cu toate acestea, deoarece terapia cu calcidiol nu este scumpă (deși dozarea serică a calcidiolului poate fi) are puține efecte adverse, dar efecte pleiotrope importante, suplimentarea cu preparate orale de vitamină D nativă este recomandată pentru repletizare.

Nivelurile 25(OH)D considerate normale sunt >75 nmol/l (30 ng/ml), valorile sub 30 nmol/l

(12,5 ng/ml) necesitând tratament cu colecalciferol și redozarea vitaminei D după 6 luni de tratament. Pentru valorile intermediare, între 30 și 75 nmol/l (12,5-30 ng/ml), nu există dovezi clare care să susțină administrarea de vitamină D, dar utilizarea acesteia este recomandată având în vedere și efectele pleiotrope (antiinflamatorii, antiproteinurice, protector cardio-vascular prin inhibiția reninei etc.) ale vitaminelor D.

În timpul tratamentului cu vitamină D nativă trebuie monitorizate concentrațiile serice ale calciului, fosfatului și parathormonului, iar tratamentul întrerupt în caz de hipercalcemie, hiperfosfatemie sau de niveluri persistent scăzute ale iPTH. Intervalul dintre două dozări ale 25(OH)D nu este definit. Un interval rezonabil ar fi la 6 luni (vezi Anexa 2).

1.4. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, se recomandă ca deciziile terapeutice să se bazeze mai degrabă pe tendințele evolutive, decât pe o singură determinare de laborator, luând în considerare toate evaluările documentate ale anomalilor metabolismului mineral și osos disponibile (1C).

Interpretarea testelor biochimice și a valorilor hormonale în diagnosticul TMO-BCR, necesită o cunoaștere a tipului de test utilizat, a variabilității dintre două dozări succesive și a variabilității circadiene, sezoniere și pre/postprandiale. Se recomandă ca determinările să fie efectuate cu același aparat și la același moment din zi/săptămână pentru același pacient. În plus, decizia se bazează mai

mult pe analiza tendințelor decât pe o determinare izolată (vezi și 1.1.).

1.5. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, pentru a ghida decizia clinică, se sugerează folosirea tendințelor valorilor individuale ale calciului seric și fosfatemiei, evaluate împreună, mai degrabă decât a produsului calciu-fosfor (CaxP) (2D).

Produsul fosfo-calcic are o utilitate limitată în practica clinică, deoarece este determinat în mare măsură de fosfatul seric și, în general, nu furnizează informații suplimentare față de valorile individuale ale calciului și fosforului. În plus, există mai multe situații în care un produs normal este asociat cu rezultate terapeutice slabe și viceversa.

1.6. Se recomandă ca laboratoarele clinice să informeze clinicienii asupra metodei de laborator utilizate pentru determinări biochimice și hormonale în cazul pacienților cu BCR stadiul 3-5D și să raporteze orice schimbare a tehnicii, a sursei probei (plasmă sau ser) și a specificațiilor de manipulare a probei pentru a facilita interpretarea corespunzătoare a rezultatelor (1B).

Calciul

La persoanele sănătoase, calciul seric este menținut constant într-un interval restrâns, de obicei 8,5-10 sau 10,5 mg/dl (2,1-2,5 sau 2,6 mmol/l), cu unele mici diferențe diurne. Mecanismele de reglare a homeostaziei calciului seric sunt prezentate în **Figura 4.**

Nivelurile serice ale calciului sunt măsurate de rutină în laboratoarele clinice folosind metode colorimetrice automate. Astfel, testele sunt, în general, precise și reproductibile.

Cu toate acestea, intervalul normal poate varia ușor de la laborator la laborator, în funcție de metoda folosită. La pacienții cu BCR, calcemia poate fluctua mai mult, din cauza homeostaziei modificate și a terapiilor concomitente. La pacienții cu BCR stadiul 5D, există fluctuații suplimentare consecutive modificărilor induse de dializă, hemoconcentrației și a hemodiluției ulterioare.

Calciul are o distribuție neuniformă în organismul uman: 99% se găsește în oase și numai mai puțin de 1% în lichidul extracelular. De aceea, nivelul seric al calciului nu este un indicator bun al cantității totale de calciu din organismul uman.

Calciul ionizat este forma biologic activă și reprezintă, în general, aproximativ 40-50% din calciul seric total. Restul de 50-60% reprezintă forma fiziologic inactivă, legată de albumină sau de unii anioni (citrát, bicarbonat sau fosfat).

În prezența hipoalbuminemiei, calciul seric total poate subestima valorile calciului ionizat. Calcemia corectată se poate calcula utilizând o formulă de corecție: se adăugă la calcemia măsurată 0,8 mg/dl (0,2 mmol/l) pentru fiecare scădere cu 1 g a albuminei serice sub 4 g/dl (40 g/l):

$$\text{Calcemia corectată (mg/dl)} = \text{Calcemia măsurată (mg/dl)} + [0,8 \times (4 - \text{albumina în g/dl})]$$

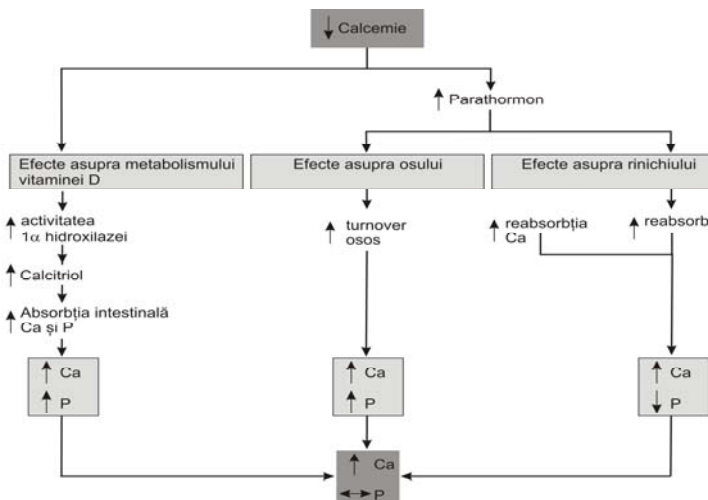


Figura 4. Mecanismele homeostaziei calciului.

Această formulă "a calciului corectat" este de obicei folosită de multe centre de dializă și în majoritatea studiilor clinice. Din păcate, date recente au arătat că aceasta nu este superioară dozării calciului total și este mai puțin specifică decât măsurarea calciului ionizat. Sugerăm renunțarea la aplicarea formulelor „de corecție” și ghidarea terapiei pe baza determinărilor directe ale calciului total și/sau ionizat (preferabil calciul ionizat determinat cu electrod de calciu).

Fosfatul

Fosforul anorganic are un rol esențial în dezvoltarea scheletului, metabolismul mineral, asigurarea structurii membranelor celulare, semnalizarea intracelulară, agregarea plachetară și transferul de energie prin metabolismul mitocondrial.

Concentrația serică a fosfatului este menținută între 2,5-4,5 mg/dl (0,8-1,45 mmol/l), dar fosfatemia nu este un indicator bun al cantității totale de fosfat din organism, deoarece, ca și calciul, fosfatul are o distribuție asimetrică în organismul uman. Numai 1% se găsește în lichidul extracelular, 80-85% în scheletul osos și 20% în celule. Din cauza fracției mari intracelulare, variații de pH și ale glicemiei pot determina schimburi de ioni de fosfat între celulă și mediul extracelular, modificând astfel concentrația serică, fără a modifica cantitatea totală de fosfor din organism. Mecanismele homeostaziei fosfatului sunt prezentate în **Figura 5**, iar consecințele hiperfosfatemiei din BCR, în **Figura 1**.

Fosfatul este măsurat de obicei în laboratoarele clinice cu metode colorimetrice automate. Testul este, în general, precis și reproductibil. Niveluri fals crescute pot fi datorate hemolizei din timpul prelevării probelor. La persoanele sănătoase, există o variație circadiană atât a nivelului seric al fosfatului, cât și a excreției sale urinare. Nivelurile serice ale fosfatului ajung la un nadir în primele ore ale dimineții, crescând apoi în cursul dimineții și atingând un platou după-amiaza.

Astfel, datorită variabilității fosfatemiei, tendințele de creștere sau de scădere pot fi mai precise pentru diagnostic decât o singură determinare izolată.

Parathormonul

Este un hormon polipeptidic format din 84 de aminoacizi, sintetizat de celulele principale ale glandelor paratiroide. Odată eliberat în circulație, timpul său de înjumătățire este de doar 2-4 minute. Sinteza sa este stimulată de hipocalcemie, hiperfosfatemie și de scăderea nivelurilor de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ și este inhibată de nivelurile ridicate ale calciului, calcitriolului și ale FGF-23. Cel mai important stimul este însă calciul ionic, care modifică minut cu minut secreția de PTH (vezi **Figura 1, Figura 10**).

Acțiunile fiziologice ale PTH sunt:

- la nivel renal: stimulează reabsorbția calciului, inhibă reabsorbția fosfatului și crește sinteza de calcitriol prin activarea $25(\text{OH})\ 1\alpha$ hidroxilazei;

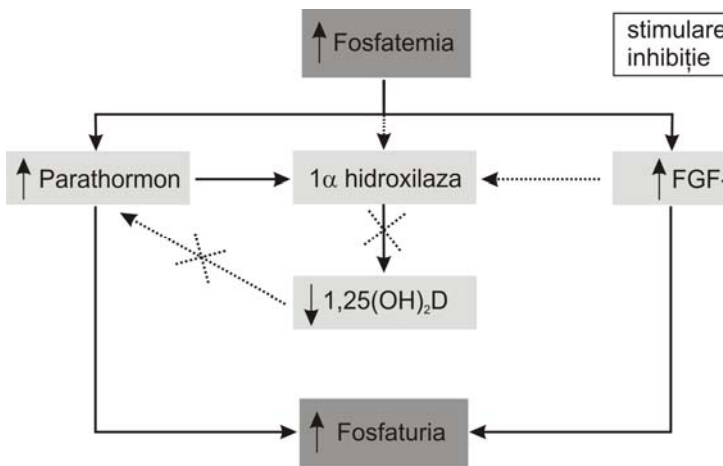


Figura 5. Mecanismele homeostaziei fosfatului.

- la nivel osos: stimulează eliberarea de calciu și de fosfat, prin crește *turnover*-ului osos (activare/prolifereare osteoclaste și osteoblaste);
- la nivel intestinal: crește absorbția de calciu, indirect, prin intermediul vitaminei D.

Interpretarea concentrației plasmatice a PTH nu poate fi făcută fără a cunoaște tehnica de laborator utilizată. Tehnicile de primă generație (RIA) sunt nespecifice, deoarece recunosc fragmentele C-terminale ale moleculei de PTH, lipsite de activitate biologică, dar care se acumulează în boala cronică de rinichi, conducând la valori fals crescute.

Testele de a 2-a generație, care au permis dozarea PTH intact (iPTH), au o mai mare acuratețe, deoarece sunt utilizați doi anticorpi, unul dirijat împotriva unui epitop din regiunea carboxi-terminală a moleculei, iar celălalt spre un epitop din regiunea amino-terminală, în secvența de aminoacizi 15-34. De aceea, această tehnică detectează și fragmentele C-terminale, (în majoritate 7-84 PTH), care se acumulează la pacienții cu boală cronică de rinichi și au efecte diferite față de molecula intactă a PTH. Studii experimentale la șoareci paratiroidectomizați, au arătat că injectarea de 1-84 PTH a indus resorbție osoasă, în timp ce administrarea de 7-84 PTH a avut efecte antagonice. Aceasta ar explica de ce unii pacienți cu “PTH intact crescut”, au un aspect histopatologic osos de hipoparatiroidism. Valorile normale la aceste tehnici sunt între 10-65 pg/mL (10-65 ng/L), cu sensibilitate 1 pg/mL, coeficient de

variație intra-determinare 4,1-5,7% și interdeterminare 7,5-9,2%.

Testele de a 3-a generație, introduse recent detectează întreaga moleculă 1-84 PTH, datorită recunoașterii primilor 6 aminoacizi ai porțiunii N-terminale, ceea ce le conferă specificitate ridicată. Concentrațiile iPTH măsurate prin această tehnică sunt cu 40-50% mai mici decât cele obținute prin metodele de primă generație.

Vitamina D

Măsurarea nivelului seric al 25(OH)D este considerată ca cea mai bună metodă de estimare a “depozitelor” de vitamină D, datorită timpului lung de înjumătățire, de aproximativ 3 săptămâni. De aceea, nivelul seric al 25(OH)D permite evaluarea aportului nutrițional și sinteza cutanată de vitamină D.

Spre deosebire de tehnicile de determinare a PTH, procesul de colectare a probelor este bine standardizat și probele sunt stabile în timp. Metoda cea mai precisă de determinare a 25(OH)D este *high-performance liquid chromatigraphy*, dar costurile mari și dificultățile tehnice nu permit utilizarea sa curentă. În practică sunt folosite tehnici radioimunometrice, ELISA sau chemiluminescență. Performanțele unora dintre kit-urile de laborator disponibile pentru determinarea vitaminelor D serice sunt prezentate în **Tabelul VII**.

Pe de altă parte, beneficiile repleției cu vitamina D nu sunt încă suficient de bine documentate la pacienții cu BCR. Deși nu există

date care să susțină că determinarea 25(OH)D serice este utilă în ghidarea tratamentului TMO-BCR sau în prognosticul *quod ad vitam* în BCR, deoarece deficitul vitaminei D poate fi o cauză tratabilă de hiperparatiroidism secundar, vitamina D are numeroase acțiuni pleiotrope, iar riscurile tratamentului cu preparate de vitamină D native sunt minime. Este recomandabilă mai curând determinarea nivelelor serice la prima evaluare a pacientului cu BCR și corectarea deficitului de vitamină D la pacienții care au 25(OH)D sub 30ng/mL și iPTH crescut.

Fosfataza alcalină (FA)

Este o enzimă care elimină fosfatul din proteine și nucleotide, funcționând optim la pH alcalin. Măsurarea nivelului FA se realizează prin teste colorimetrice automatizate cu standarde de control de calitate bine stabilite.

Această enzimă se găsește peste tot în organism sub formă de izoenzime, cele mai mari concentrații regăsindu-se în ficat și în oase, dar și în intestine, placentă, rinichi și leucocite. Valorile crescute ale FA sunt, în general cauzate de afecțiuni hepatice, de creșterea *turnover*-ului osos corelată cu activitatea osteoblastică, în hiperparatiroidismul primar sau secundar, după fracturi, în boala Paget sau în cazul metastazelor osoase. Niveluri crescute se întâlnesc în mod normal la copiii în creștere.

Tabel VII.

Performanțele diagnostice ale unor tehnici de laborator pentru determinarea 25(OH)D serice.

Tehnica de laborator	Metodă	Valori Normale	Sensibilitate	Specificitate
DiaSorin	RIA	10-40ng/mL	2ng/mL	100%
DiaSorin Liaison	ChL	6-54ng/mL	<4ng/mL	100%
IDS	RIA	9-45ng/mL	1,2ng/mL	100%
Nichols	ChL	10-68ng/mL	7ng/mL	
IDS	EIA	19-58ng/mL	2ng/mL	100%

RIA - tehnică imunoradiometrică; EIA - tehnică imunoenzimatică; IDS - Immunodiagnostic Systems; Ch. - chemiluminescență; * - specificitatea anti-serului pentru vitamina D₃/D₂.

În BCR, nivelul FA este mare atunci când există *turnover* osos crescut. Există studii care atestă o corelație satisfăcătoare între nivelurile FA și parametri histopatologici sugestivi pentru un *turnover* osos crescut sau leagă nivelul FA de șansele de supraviețuire ale bolnavilor dializați. De o utilitate diagnostică mai mare ar fi determinarea izoenzimelor specifice osoase ale FA, dar costul este prohibitiv încă pentru a recomanda acest test pentru monitorizarea de rutină. De aceea, se recomandă măsurarea FA în diagnosticul și monitorizarea TMO-BCR, ca un test adjuvant de *turnover* osos crescut, dacă în cazul detectării de valori ridicate a fost exclusă afectarea hepatică.

2. Anomalii osoase

Pacienții cu BCR stadiile 3-5, 5D și 1-5T au un risc crescut de fractură în comparație cu populația generală, aceste fracturi fiind asociate cu creșterea morbidității și a mortalității. Riscul de fractură se corelează cu densitatea minerală osoasă și calitatea osului. Fracturile apar mai frecvent la pacienții vârstnici, la femei, la pacienții diabetici, la cei ce urmează corticoterapie, precum și la cei cu o vechime mare în dializă. Fracturile sunt, de asemenea frecvente la pacienții vârstnici cu BCR stadiul 3-4. Spre exemplu, fracturile de șold au fost observate de două-trei ori mai des la pacienții cu BCR decât la populația generală. În ceea ce privește mortalitatea, pacienții cu BCR stadiul 5

care au avut o fractură de șold, au o mortalitate de aproximativ două ori mai mare față de pacienții de aceeași vârstă și sex, care nu au avut o fractură (vezi **Tabelul VIII**).

2.1. Se recomandă efectuarea biopsiei osoase numai în cazuri selecționate la pacienți cu BCR stadiile 3-5D care au fracturi inexplicabile, dureri osoase persistente, hipercalcemie sau hiperfosfatemie inexplicabile, suspiciune de intoxicație cu aluminiu sau înaintea tratamentului cu bifosfonați la pacienții cu BCR.

Deși biopsia osoasă este o manevră invazivă și, prin urmare, nu poate fi efectuată cu ușurință la toți pacienții, ea reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul de osteodistrofie renală. Tulburările minerale osoase asociate BCR reprezintă o afecțiune complexă în care testele biochimice nu se corelează în mod adecvat cu modificările histologice osoase. Astfel, biopsia osoasă ar trebui să fie luată în considerare la pacienții la care etiologia simptomelor clinice și a anomaliilor biochimice nu este sigură. Boala osoasă indusă de aluminiu, deși mai puțin frecventă în prezent, necesită, de asemenea, o biopsie osoasă pentru diagnostic, așa cum este detaliat și în ghidurile KDOQI. Biopsia osoasă ar trebui să fie luată în considerare și înainte de a iniția tratamentul cu bifosfonați la un pacient cu BCR, deoarece biopsia osoasă este testul cel mai precis pentru diagnosticul de boală osoasă adinamică, prezența acesteia reprezentând

o contraindicație pentru bifosfonați.

Tabel VIII.

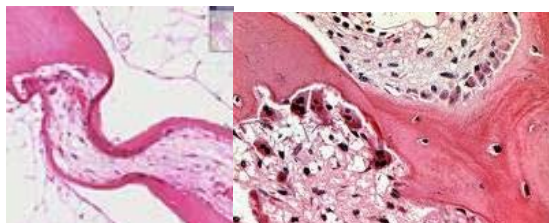
Relația fracturi-mortalitate
la pacienții cu BCR stadiul 5 (adaptat după KDIGO).

Studiu/ număr pacienți	Tipul de fractură	Influența asupra mortalității
Coco și col. (1.272 pacienți)	șold	↑ 2,7x
Mittalhenke și col. (30.532 pacienți)	șold	↑ 2,15x
Danese și col. (9.007 pacienți)	șold/vertebrale /pelvis	↑ 2,7 x
Kaneko și col. (7.159 pacienți)	oase lungi	↑ 1,95x

Din punct de vedere histopatologic, boala osoasă renală se clasifică în 5 categorii, în funcție de *turnover-ul* osos și de mineralizare (vezi **Figura 6**):

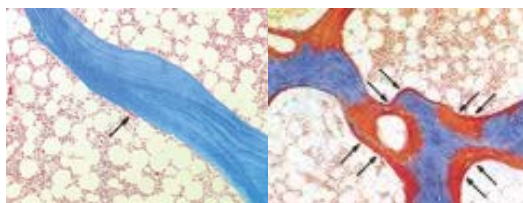
- hiperparatiroidism secundar moderat - *turnover* osos ușor crescut și mineralizare normală;
- osteită fibroasă – *turnover* crescut și mineralizare normală;
- osteomalacie – *turnover* scăzut și mineralizare anormală cu creșterea cantității de osteoid;
- boala osoasă dinamică – *turnover* scăzut și volum osos scăzut:
- boala mixtă – *turnover* crescut și mineralizare

anormală.



Os normal.

Turnover osos crescut.



Os adinamic.

Osteomalacie.

Figura 6. Principalele aspecte histopatologice ale bolii osoase renale.

Ghidul KDIGO încurajează formarea continuă a nefrologilor specializați în executarea și interpretarea de biopsii osoase. Această recomandare se poate dovedi a fi un sfat greu de urmat pentru nefrologii fără acces la servicii specializate de diagnostic histopatologic deoarece utilizarea clinică a biopsiilor osoase este relativ rară în cele mai multe părți ale lumii. Supunerea pacienților la această procedură invazivă și neplăcută se justifică doar atunci când nu există alternativă pentru a obține informațiile dorite și când există certitudinea că materialul

bioptic va fi prelucrat și interpretat optim, în centre de specialitate. Mai mult, nu există nici un studiu randomizat care să formuleze strategii terapeutice pornind de la informațiile furnizate de biopsia osoasă.

De aceea, biopsia osoasă este indicată numai în situații definite pentru diagnosticul afectării osoase din BCR.

2.2. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D cu afectare osoasă secundară BCR, se sugerează neefectuarea de rutină a osteo-densitometriei, deoarece aceasta nu detectează tipul de boală osoasă renală și nici nu prezice riscul de fractură cum se întâmplă în populația generală (2B).

Pentru populația generală, osteodensitometria la nivelul coloanei vertebrale, colului femural și antebrațului, permite evaluarea densității minerale osoase (DMO). Sunt analizate scorul T (numărul de deviații standard față de masa osoasă medie a populației tinere de referință, sub 30 de ani) și scorul Z (numărul de deviații standard față de masa osoasă medie a populației de aceeași vârstă, sex și rasă). Scorul T între -1 și -2,5 indică osteopenie, iar un scor T mai mic de -2,5 definește osteoporoza. Deși măsurarea densității minerale osoase este un predictor important al riscului de fractură în populația generală, valoarea acesteia în boala osoasă renală nu este clară. Ea nu aduce informații specifice asupra *turnover*-ului osos care este semnificativ modificat în BCR. Nu se corelează cu aspectul histologic osos și nu aduce informații asupra tipului osteodistrofiei renale. Relația densitometrie - valori

iPTH este prezentată în **Tabelul IX**.

Osteodensitometria poate aduce informații asupra progresiei demineralizării osoase, dar nu poate fi considerată ca metodă de diagnostic de sine stătătoare, ci doar în combinație cu aspectul clinic, *biomarker*-ii minerali și osoși și aspectul histologic. Acest lucru este deosebit de important, deoarece acești pacienți sunt văzuți de reumatologi, care prescriu bifosfonați, bazându-se numai pe rezultatul osteodensitometriei și nu pe celelalte criterii de diagnostic ale bolii osoase renale.

2.3. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D, se sugerează dozarea serică a iPTH și a fosfatazei alcaline ca markeri ai turnover-ului osos, pentru evaluarea bolii osoase (2B).

Hiperparatiroidismul secundar reprezintă una din cele mai importante cauze a bolii osoase renale. Nivelul seric al iPTH se corelează cu rezultatele biopsiei osoase, însă, la fel ca și FA, prezintă o specificitate și sensibilitate scăzută în detectarea osului adinamic. Biopsia osoasă rămâne standardul de aur pentru aprecierea *turnover*-ului osos, însă în practică nu este posibil de realizat pentru marea majoritate a pacienților.

Limitele intervalului de normalitate pentru acești doi parametri nu sunt exact stabilite de ghidul KDIGO. Grupul ERBP recomandând însă o valoare

Tabel IX.

Valorile densității minerale osoase evaluat prin scorul Z
în funcție de valorile iPTH
(adaptat după Rix M. și col.).

	iPTH <60 pg/ml	iPTH 60- 120 pg/ml	iPTH >120 pg/ml
Coloana vertebrală	0,1	0,6	1
Șold	0,25	0,9	1,2
Braț	0,75	0,9	1,55

a iPTH <100 pg/ml pentru prezicerea *turnover*-ului osos scăzut și >800 pg/ml pentru *turnover* osos crescut, Societatea Română de Nefrologie aprobă și recomandă implementarea sugestiei ERBP.

2.4. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, nu sugerăm dozarea de rutină a marker-ilor de sinteză (propeptidul procolagenului tip 1 C-terminal) sau a celor de degradare (piridinolina sau deoxipiridinolina) a colagenului (2C).

Marker-ii de sinteză/degradare a colagenului (vezi **Tabelul X**) nu au fost evaluați suficient la pacienții cu BCR. Studiile clinice disponibile până în prezent arată că acești *marker*-i nu se corelează cu tipul de afectare osoasă sau cu șansele de supraviețuire mai bine decât PTH sau FA. De aceea, în prezent ei nu sunt recomandați în scop diagnostic curent la pacienții cu boală osoasă renală.

2.5. Se recomandă ca sugarii cu BCR stadiul 2-5D să li se măsoare înălțimea cel puțin o dată pe trimestru, în timp ce copiii cu BCR stadiile 2-5D trebuie să fie evaluați pentru creșterea liniară cel puțin o dată pe an (1B).

Anomaliile de creștere staturală sunt frecvent observate la copii cu BCR stadiile 2-5D. Acestea pot include o înălțime mai mică de 3 deviații standard față de curba de creștere pentru copiii de aceeași vârstă și sex.

Tabel X.
Marker-ii formării/resorbției osoase.

Markeri ai formării osoase
Fosfataza alcalină
Osteocalcina
Peptidul procologenului tip 1 – carboxi terminal
IGF-1 – <i>insulin-like growth factor 1</i>
Markeri ai resorbției osoase
TRAP- fosfataza acidă tartar-rezistentă
PYD- pirinolina
DPD- deoxipiridinolina
Beta -2- microglobulina
Sialoproteina osoasă
Produșii de glicare avansată (AGE)
Citokine (IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α , TGF- β , IFN – γ)
Factori de creștere (MCS-F, GMCS-F)
Alți markeri potențiali
Osteopontina
Osteonectina
Fibronectina
Prostaglandina E ₂

Creșterea ar trebui evaluată cel puțin lunar la sugari, trimestrial la copiii sub 2 ani, cel puțin anual la copiii mai mari și adolescenți și comparată cu valorile de referință pentru vârsta respectivă, ceea ce ar permite depistarea defectelor de creștere liniară care pot apare la copiii cu BCR.

Mecanismele implicate în deficitul de creștere liniară sunt: acidoza metabolică cronică, osteodistrofia renală, malnutriția, inflamația cronică, hipogonadismul funcțional la unii adolescenți și dereglarea secreției/

acțiunii IGF 1 (*insulin-like growth factor 1*).

3. Calcificările vasculare

Diagnosticul TMO-BCR include detectarea calcificărilor extraosoase: calcificările arteriale, valvulare și miocardice sau ale altor țesuturi. Prevalența calcificărilor crește odată cu declinul funcției renale și este mai mare decât în populația generală. Studiile au arătat că aproximativ 60-80% dintre pacienții la care se inițiază dializa au deja calcificări vasculare, care sunt asociate cu un risc crescut de morbi-mortalitate (vezi **Tabelul XI**).

Studii recente au arătat, de asemenea, o prevalență crescută a calcificărilor vasculare la pacienții cu BCR aflați în stadiile predialitice, apărute în contextul status-ului particular al metabolismului fosfo-calcic, stresului oxidativ, al citokinelor, dar și al comorbidităților asociate (în special diabetul zaharat).

Totuși, chiar dacă prevalența este mai mare decât la populația generală, ea este între de 2 și 5 ori mai mică comparativ cu cea înregistrată la pacienții dializați.

Cu toate acestea, există incertitudini cu privire la sensibilitatea și specificitatea examenelor imagistice disponibile pentru detectarea în stadii incipiente a calcificărilor cardio-vasculare. Mai mult, nu există nici un protocol definit de conduită terapeutică de urmat după detectarea calcificărilor.

Tabel XI.

Prevalența calcificărilor arterelor coronare la pacienții dializați (adaptat după Kalpakian și col.).

Studiu/ Număr pacienți	Prevalența
Oh și col., 2002 (37 pacienți)	92 %
Raggi și col. 2002 (205 pacienți)	83 %
Moe și col. 2003 (71 pacienți)	70 %
Stompor și col. 2003 (43 pacienți)	53 %
Matsuoka și col. 2004 (104 pacienți)	82 %
Nitta și col. 2004 (53 pacienți)	92 %
Barreto și col. 2005 (101 pacienți)	72 %

Calcificările extraosoase la pacienții cu BCR în stadii avansate s-a crezut inițial că sunt rezultatul unui proces pasiv de suprasaturare a plasmei cu ioni de calciu și de fosfat. Cu toate acestea, în ultimii ani, a devenit evident faptul că aceste calcificări vasculare reprezintă un proces activ celular, reglat de factori noi identificați, ce includ fetuina A, osteoprotegerina, pirofosfații. Toți acești factori au proprietăți de inhibare sistemică sau locală a calcificărilor, jucând un rol important protectiv, efect inhibat de uremia cronică (vezi **Tabelele XII și XIII**, precum și **Figura 6**).

Tabel XII.

Proteine ce reglează calcificările vasculare.

Inhibitori	Promotori
Proteina Gla	BMP-2
Osteocalcina	Cbfa-1
Osteopontina	
Osteoprotegerina	
Fetuina A	
BMP-7	
Pirofosfat	

Tabelul XIII.
Inhibitorii calcificărilor vasculare.

Fetuin-A	Inhibă precipitarea calciu-fosfor <i>in situ</i> Protejează mușchiul neted vascular de calciu Inhibă apoptoza mușchiului neted
Matrix proteina GIa	Direct prin inhibarea precipitării ca Indirect, prin influența asupra factorilor diferențierea celulelor musculare netede
Pirofosfat	Direct, prin blocarea formării cristalelor
Osteoprotegerina	Factor protectiv pentru depunerile Mecanism compensator de a promotori ai calcificărilor vasculare

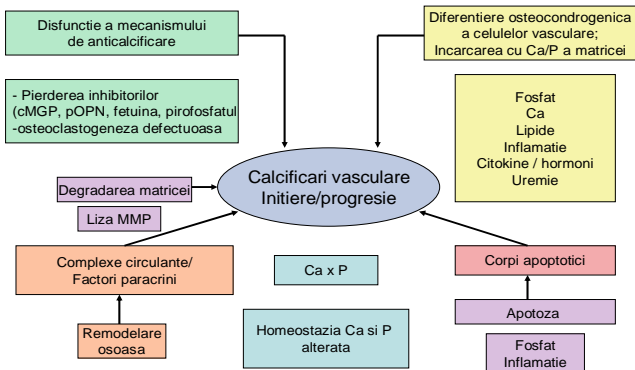


Figura 7. Patogeneza calcificărilor vasculare: cMGP-proteina G1a gama-carboxilată a matricei celulare, p-OPN – osteopontina fosforilată, Ca-calcium, P-fosfor (adaptat după Ghiachelli C. și col.).

3.1. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D, se recomandă efectuarea la luarea în evidență a unei radiografii laterale abdominale sau a ecocardiografiei pentru a investiga existența calcificărilor vasculare/valvulare, ca metode alternative față de tomografia computerizată, metodă mai scumpă și mai iradiantă (1C).

Pare să existe o corelație strânsă între calcificările aortei abdominale detectate prin radiografia abdominală de profil și calcificările coronariene. Asemănător, calcificările valvulare detectate prin ecocardiografie sunt un alt predictor bun al calcificărilor coronariene. Prezența calcificărilor atestată prin ambele metode are semnificație prognostică negativă.

În pofida acestor date, *screening*-ul de rutină pentru calcificări extraosoase al tuturor pacienților cu TMO-BCR nu este recomandat de ghidul KDIGO. Grupul ERBP sugerează că aceste explorări sunt justificate la pacienții la care se inițiază dializa, acestora urmând a li se restricționa administrarea de chelatori de fosfor pe bază de calciu, în caz de detectare a calcificărilor vasculare. De asemenea, radiografia laterală abdominală trebuie efectuată de rutină și pacienților potențiali primitori de greaf renală.

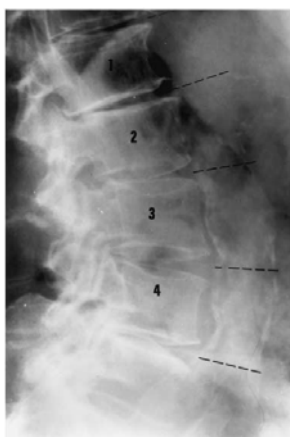
Cuantificarea calcificărilor vasculare se face cu ajutorul scorului Kauppila. Scorul este determinat prin evaluarea calcificărilor peretelui aortic la nivelul vertebrelor lombare 1-4 pe o radiografie lombară în incidență de profil. La nivelul corespunzător fiecăreia dintre vertebrele lombare

1-4 se evaluează severitatea calcificărilor aortice de pe peretele anterior și posterior al aortei lombare pe o scală de la 0-3 (0 - absența calcificărilor, 3 – întreaga zonă de proiecție ocupată de calcificări) (vezi **Figura 7**). Suma reprezintă scorul de severitate: afectare segmentară (scor 0-4), afectare anterioară (scor 0-8) și afectare antero-posterioară (scor 0-24).

Scorul este calculat prin sumarea punctelor atribuite pentru calcificările pereților anterior și posterior ai aortei abdominale situate în dreptul primelor 4 vertebre lombare: prezența și extinderea calcificării este evaluată separat pentru peretele anterior și, respectiv posterior al aortei, în dreptul fiecărui corp vertebral L1-L4 și este cuantificată între 0-3 (vezi **Figura 8**):

- 0 – absența calcificării;
- 1 – calcificare mică (pe o lungime mai mică de o treime din corpul vertebral);
- 2 – calcificare moderată (pe o lungime între 1/3 și 2/3 din corpul vertebral);
- 3 – calcificare extinsă (pe o lungime mai mare de două treimi din corpul vertebral).

Scorul de calcificare aortică astfel calculat poate varia între 0 și 24, scorul maxim pentru segmentul aortei corespunzător fiecărui corp vertebral fiind 6 (3 pentru peretele anterior și 3 pentru cel posterior).



	Posterior	Anterior	Sum A+P
L1	0	0	0
L2	2	1	3
L3	3	3	6
L4	3	3	6
			15
			24

Figura 8. Radiografie latero-lombară și scorul Kauppila pentru cuantificarea calcificărilor vasculare.

3.2. Se recomandă ca pacienții cu BCR stadiile 3-5D care au calcificări vasculare/valvulare cunoscute să fie considerați ca având risc cardio-vascular maxim (2A). Este indicată utilizarea acestei informații pentru conducerea tratamentului general și în special al tulburărilor metabolismului mineral și osos.

Calcificările coronariene sunt foarte frecvente la pacienții cu boală cronică de rinichi, iar magnitudinea calcificărilor este mult mai mare decât la populația generală. Acest lucru a fost remarcat chiar în rândul adulților tineri dializați, cu BCR detectată în copilărie, aceștia având o prevalență mai mare a calcificărilor coronariene față de populația generală.

În cazul pacienților fără BCR, severitatea calcificărilor coronariene se corelează cu supraviețuirea, chiar și în cazul pacienților asimptomatici, la care acestea sunt factori predictorii pentru evenimentele cardio-vasculare, fiind mai sensibili decât factorii de risc tradiționali sau proteina C reactivă.

Studiile efectuate la pacienții cu boală cronică de rinichi au demonstrat că, independent de vârstă sau de prezența altor comorbidități, calcificările vasculare sunt asociate cu o rigiditate arterială crescută, cu o presiune mare a pulsului și cu hipertrofie ventriculară stângă mai importante decât la populația fără BCR.

Este binecunoscut că rigiditatea peretelui arterial este crescută la majoritatea pacienților

dializați, existând o corelație între calcificările vasculare și rigiditatea arterială (*stiffness*) evaluată prin determinarea vitezei unde de puls (PWV). Rigiditatea crescută a peretelui arterial evaluată prin determinarea PWV și a indexului de augmentație (Aix) este un *marker* de prognostic negativ, atât pentru mortalitatea de cauză generală, cât și pentru cea de cauză cardio-vasculară.

SECȚIUNEA A II-A: TRATAMENTUL TULBURĂRILOR MINERALE OSOASE ASOCIATE BOLII CRONICE DE RINICHI

4. Reducerea fosfatului seric și menținerea în limite normale a calcemiei

Hiperfosfatemia este o consecință importantă și inevitabilă a stadiilor avansate ale BCR. Este asociată cu o creștere a mortalității cardio-vasculare. Mulți pacienți cu BCR în stadiile 4-5D BCR au un nivel ridicat al fosfatului seric, care este în strânsă legătură cu dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar (HPT), cu reducerea nivelurilor de calcitriol, cu remodelarea osoasă anormală și cu calcificările țesuturilor moi.

Asocierea dintre nivelurile anormale de fosfat și calciu și mortalitate, rezultă și dintr-un studiu observațional efectuat de *Kalantar-Zadeh și col.*

într-o cohortă de 58.058 pacienți dializați. Autorii evidențiază faptul că atât hipercalcemia ($>10,5$ mg/dl), cât și hiperfosfatemia (>6 mg/dl) sunt predictorii puternici ai mortalității. În același timp, hipocalcemia (sub $8,5$ mg/dl) și hipofosfatemia (sub 4 mg/dl) sunt asociate cu o creștere a mortalității, astfel încât “fereastra” terapeutică este extrem de mică. Determinarea nivelurilor prag ale fosfatului, pentru care se observă creșterea riscului crescut de mortalitate, rămâne încă un subiect controversat în comunitatea nefrologică.

Într-o altă analiză sistematică, realizată de *Covic A. și col.*, riscul relativ de mortalitate a crescut semnificativ odată cu creșterea fosforului, variind între $1,1$, pentru fosfor cuprins între 5 și $5,5$ mg/dl, și $2,47$, pentru fosfor mai mare de 11 mg/dl (vezi **Tablelul XIV**). Această relație între nivelurile crescute de fosfor și mortalitate rămâne semnificativă și la pacienții aflați în predializă, asocierea remarcându-se chiar în cazul creșterilor cu doar 1 mg/dl.

Studiile epidemiologice sugerează că hiperfosfatemia poate cauza direct sau poate exacerba alte elemente ale TMO-BCR, în special hiperparatiroidismul secundar, reducerea nivelului calcitriolului și calcificările vasculare. Nu există însă studii prospective controlate randomizate care să ateste că reducerea fosfatului ameliorează supraviețuirea pacienților cu BCR, recomandările terapeutice actuale bazându-se doar pe date observaționale.

Tabel XIV.

Asocierea dintre hiperfosfatemie și riscul de mortalitate
în diferite studii (adaptat după Covic și col.).

Intervalul asociat cu creșterea mortalității	Intervalul de referință	Riscul relativ	Hazard ratio
4-5 mg/dl	4-5 mg/dl	1,1	-
4-5 mg/dl	4-5 mg/dl	1,25	-
3-5 mg/dl	3-5 mg/dl	1,94	-
3,5-5 mg/dl	3,5-5 mg/dl	-	1,4 (HD) 1
4,3-5,1 mg/dl	4,3-5,1 mg/dl	-	1,57
3-5 mg/dl	3-5 mg/dl	2,02	-
4,4-5,5 mg/dl	4,4-5,5 mg/dl	1,39	-
4-5 mg/dl	4-5 mg/dl	2,47	-

Hipercalcemia influențează, de asemenea, în mod negativ supraviețuirea. Astfel, în analiza efectuată de *Covic A. și col.*, fiecare creștere cu 1mg/dl a calcemiei a fost asociată cu o creștere a riscului relativ de deces variind între 12 și 22% .

În ceea ce privește asocierea dintre anomaliile fosfatemiei și calcemiei cu riscul de fractură, *Goldsmith D., Covic A. și col.*, într-o altă analiză sistematică, evidențiază faptul că nici hipercalcemia și nici hipo-/hiperfosfatemia nu se asociază cu o creștere semnificativă a riscului de fractură. Totuși, datorită heterogenității studiilor incluse în această analiză, autorii nu au putut trage o concluzie definitivă, studii suplimentare mai omogene, cu un număr mai mare de pacienți fiind necesare.

Trebuie menționat că tratamentul TMO-BCR este unul holistic, deoarece ținta tratamentului o constituie controlul simultan al mai multor parametri și nu doar tratamentul lor individual. Acest lucru este evidențiat cel mai bine într-un studiu, în care riscul de mortalitate a crescut cu 51% atunci când nicio valoare țintă a parametrilor nu a fost atinsă comparativ cu controlul simultan al celor trei parametri (vezi **Tabelul XV**).

De asemenea, *Block G. și col.*, într-o analiză retrospectivă a bazei de date a furnizorilor de servicii de dializă, evidențiază că pacienții la care parametrii metabolismului mineral (iPTH, Ca și P) atinseseră valorile țintă au riscul de mortalitate cel mai mic față de cei la care atinseseră valoarea țintă numai pentru unul sau doi parametri.

Tabel XV.

Riscul de mortalitate asociat controlului simultan al parametrilor biochimici ai TMO-BCR (adaptat după Block G. și col.).

Numărul de valori țintă atinse	Ținta atinsă	Riscul de mortalitate
Nici una	-	1,51
Una	P	1,39
	iPTH	1,37
	Ca	1,35
Două	iPTH+P	1,21
	iPTH+Ca	1,20
	P+Ca	1,15
Trei	iPTH+P+Ca	1

Mai mult, ei concluzionează că riscul de mortalitate al pacienților, la care s-a obținut doar un control parțial al hiperparatiroidismului secundar, hipercalcemiei sau hiperfosfatemiei, este similar cu riscul de deces asociat cu factori de risc tradiționali, precum diabetul zaharat sau anemia (definită ca o hemoglobină mai mică de 11g/dl) (vezi **Tabelul XVI**).

Tabel XVI.

Riscul asociat tulburărilor metabolismului mineral în BCR comparativ cu alți factori de risc cunoscuți (adaptat după Block G. și col.).

Parametrul studiat	Riscul de mortalitate (HR) IC-95%
iPTH, Ca, P – în limite normale	1
Ca și P în limite normale	1,09
iPTH în limite normale	1,28
Nici un parametru în limite normale	1,49
Diabet zaharat	1,24
Anemie (<11 g/dl)	1,52

4.1. La pacienții cu BCR stadiile 3-5 se sugerează menținerea nivelurilor serice ale fosfatului în limitele normale ale testului de laborator utilizat (2C), iar celor dializați, reducerea nivelului fosfatului cât mai aproape de nivelul normal de referință al laboratorului (2C).

În ciuda lipsei de studii controlate randomizate prospective, care să demonstreze efectele benefice

ale reducerii concentrației fosfatului seric la pacienții cu BCR, este rezonabil să se încerce scăderea fosforului seric la pacienții cu hiperfosfatemie. Această atitudine se bazează pe datele epidemiologice care sugerează că nivelurile crescute ale fosfatului sunt asociate cu creșterea morbidității și mortalității.

La fel ca hiperfosfatemia, hipofosfatemia severă ($<0,65$ mmol/l) se poate asocia cu o mortalitate crescută, din fericire aceasta survenind doar la aproximativ 5% din pacienții dializați.

Grupul ERBP remarcă o schimbare majoră în ghidul KDIGO față de recomandările anterioare K/DOQI, și anume că nu este recomandat un nivel absolut pentru fosfatul seric, ci mai degrabă, se urmărește reducerea fosfatului spre nivelul normal.

În ultimii ani, nivelurile țintă pentru fosfat au continuat să scadă. În prezent, valori mai mici de 0,8 mmol/l ($<2,4$ mg/dl) fiind considerate scăzute, între 0,8 și 1,5 mmol/l (2,4-4,5 mg/dl) sunt apreciate în limite normale, între 1,5 și 2 mmol/l ($>4,5-6$ mg/dl) ușor ridicate și $>2,0$ mmol/l ($>6,0$ mg/dl) în mod semnificativ ridicate.

Această recomandare este diferită și față de ghidul anterior al SRN, care propunea intervale țintă fixe pentru fosfatemie (între 2,7 și 4,6 mg/dl în stadiile 3 și 4 de boală cronică de rinichi și de 3,5-5,5 mg/dl pentru BCR std. 5) și calciul seric total (9,2-9,6 mg/dl) sau calciu seric ionizat (4,6-5,4 mg/dl sau 1,15-1,35 mmol/l).

4.2. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D se sugerează menținerea calciului seric în intervalul de referință normal propriu fiecărui laborator (2D).

La pacienții cu stadii BCR 3-5, nu există date clare care să ateste un risc crescut de mortalitate sau de fracturi asociat creșterii calciului seric. În ceea ce privește pacienții aflați în stadiul 5D, 50% au calcemia peste 9,4 mg/dl ($> 2,35$ mmol/l), un sfert din aceștia având calcemia peste 10,0 mg/dl ($>2,50$ mmol/l). Valori mai mari de 10,5 mg/dl ale calciului seric au fost asociate unui risc mai mare de mortalitate la bolnavii dializați (*Kalantar-Zadeh*, citat anterior; *Covic*, citat anterior).

Nici în cazul hipocalcemiei, nu există dovezi clare care să evidențieze un risc crescut de mortalitate la bolnavii nedializați, dar riscul de deces este mai mare în cazul bolnavilor dializați care au calcemia mai mică de 8,5 mg/dL (*Kalantar-Zadeh*, citat anterior).

A fost abandonată recomandarea K/DOQI de a menține calcemia în jumătatea inferioară a valorilor de referință. Corectarea calcemiei în funcție de nivelul albuminei serice este, de asemenea, abandonată de către KDIGO. Totuși, grupul ERBP recomandă clinicienilor prudență în interpretarea valorilor calcemiei în special dacă nivelul albuminei este mai mic de 30 g/l.

4.3. Se sugerează corectarea acidozei metabolice (menținerea bicarbonatului seric peste 22 mEq/L) (2B). Pentru aceasta, periodicitatea determinării bicarbonatului seric este:

- **cel puțin anual în stadiul 3;**
- **cel puțin trimestrial în stadiile 4-5 non-dializați;**
- **cel puțin lunar la bolnavii dializați.**

Acidoza metabolică apare de obicei când RFG <30 mL/min/1,73 m² și progresează paralel cu declinul funcțional renal, contribuind la creșterea resorbției osoase prin mai multe mecanisme: stimularea osteoclastelor, inhibarea activității osteoblastelor, modificarea compoziției osului (reducerea apatitei), alterarea interrelațiilor homeostatice dintre calciul ionic sanguin, PTH și vitamina D activă. În plus, reduce hidroxilarea vitaminei D în tubul proximal, contribuind indirect la reducerea absorbției intestinale a calciului.

Dacă este prezentă, acidoza metabolică trebuie tratată prin administrarea de bicarbonat de sodiu per os. Bicarbonatul de sodiu conține 11,9 mEq bicarbonat/gram, iar doza recomandată este de 2-4 g/zi (cca. 24-48 mEq/zi). La bolnavii dializați este indicată creșterea concentrației de bicarbonat în dializant.

4.4. La pacienții cu BCR stadiul 5D, se sugerează individualizarea prescrierii concentrației calciului în dializant, în concordanță cu tendințele concentrațiilor serice ale calciului și iPTH înregistrate la monitorizare (2D): dializantul cu 1,5

mmol/L calciu este prima opțiune la bolnavii dializați în timp ce dializantul cu 1,25 mmol/L calciu poate fi recomandat bolnavilor tratați cu activatori ai receptorilor vitaminei D care au tendință la hipercalcemie, pentru tratamentul episoadelor de hipercalcemie și a scăderii persistente a iPTH sub de două ori valoarea normală a laboratorului sau al bolii osoase adinamice.

Concentrația calciului în dializant este importantă atât pe termen scurt, deoarece influențează stabilitatea hemodinamică în timpul ședinței de dializă, cât și pe termen lung, deoarece este un factor determinant al balanței calciului din organism. De aceea, concentrația calciului în dializant ar trebui să fie adaptată pentru echilibrarea balanței calciului total din organism. Astfel, reducerea fluxului de calciu intradialitic, prin utilizarea unui dializant cu o concentrație redusă a calciului, este utilă la pacienții cu boală osoasă adinamică și calcificări extrascheletice, iar inducerea unui flux de calciu pozitiv prin utilizarea unui dializant cu o concentrație mai mare în calciu, la pacienții cu hipocalcemie.

În plus, modificarea concentrației calciului în dializant este utilă pentru corectarea variațiilor calcemiei induse de tratamentul medicamentos. Astfel, reducerea calciului din dializant ajută controlul hipercalcemiei induse de chelatorii calcici de fosfat sau de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D, în timp ce creșterea

calciului în dializant este utilă în caz de hipocalcemie indusă de calcimimetice.

În consecință, modularea aportului de calciu prin individualizarea prescrierii concentrației calciului în soluția de dializă este o măsură terapeutică de bază în TMO-BCR.

Ghidul KDIGO consideră că o concentrație de calciu în dializant de 1,25 mmol/l (2,5 mEq/l) ar asigura un echilibru la majoritatea pacienților. Cu toate acestea, este important de subliniat că un dializant cu concentrație scăzută de calciu poate predispute la aritmii cardiace și instabilitate hemodinamică în timpul ședințelor de dializă. În prezent, este posibil în majoritatea centrelor de dializă să se moduleze concentrația calciului pentru a permite o prescripție individualizată pentru fiecare pacient.

Considerații similare se aplică și în cazul dializei peritoneale, în care concentrațiile calciului din dializant ar trebui să fie, de asemenea, individualizate. Comparativ cu pacienții hemodializați, pacienții dializați peritoneal sunt expuși la o concentrație dată de calciu din dializant pentru perioade mai lungi de timp. Prin urmare, concentrații ale calciului de 3,5 mEq/l (1,75 mmol/l) sunt, în general, evitate pentru a preveni hipercalcemia și inducerea bolii osoase adinamice. Sunt recomandate concentrații între 1,25 și 1,50 mmol/l (2,5 și 3,0 mEq/l).

4.5. La pacienții cu BCR stadiile 3-5 (2D) și 5D (2B) se sugerează administrarea de chelatori ai fosfaților pentru controlul hiperfosfatemiei. Alegerea tipului de chelator trebuie făcută în funcție de stadiul BCR, terapiile concomitente, posibilele efecte adverse și, nu în ultimul rând, în funcție de disponibilitatea și prețul acestora.

Toți chelatorii de fosfați folosiți în prezent - săruri de calciu, săruri de magneziu, săruri de aluminiu, sevelamer și lantanum - sunt eficienți în scăderea concentrațiilor plasmatice ale fosfatului.

De aceea, alegerea chelatorilor de fosfat trebuie să fie individualizată la fiecare pacient. Recomandările din acest ghid se bazează pe efectele chelatorilor de fosfat disponibili asupra unei serii de parametri clinici, mai degrabă decât numai pe scăderea fosfatemiei și, nu în ultimul rând, pe cost-eficiență. În absența datelor convingătoare referitoare la avantaje de supraviețuire, considerentul cost devine prioritar în alegerea unui chelator de fosfați (vezi **Figura 9** și **Figura 10**).

- **Chelatorii de fosfat cu conținut de calciu** sunt utilizați ca prima linie terapeutică în tratamentul medicamentos al hiperfosfatemiei. Doza maximă de calciu elemental nu trebuie să depășească 1,5g/zi, iar în caz de hipercalcemie, administrarea trebuie întreruptă.

Carbonatul și acetatul de calciu au eficacitate comparabilă, dar utilizarea acetatului este asociată cu o incidență mai mică a hipercalcemiei (calcium acetat conține 167 mg calciu elemental, în timp ce

carbonatul de calciu conține 200 mg) (vezi **Tabelul XVII**). Avantajul principal al acestor produse este prețul scăzut și eficiența satisfăcătoare de chelare a fosfatului. Pentru un maxim de eficiență, administrarea trebuie făcută în timpul meselor principale. În cazul asocierii hiperfosfatemiei cu calcificări arteriale sau/și boală osoasă adinamică, se recomandă întreruperea terapiei cu chelatori de fosfat conținând calciu.

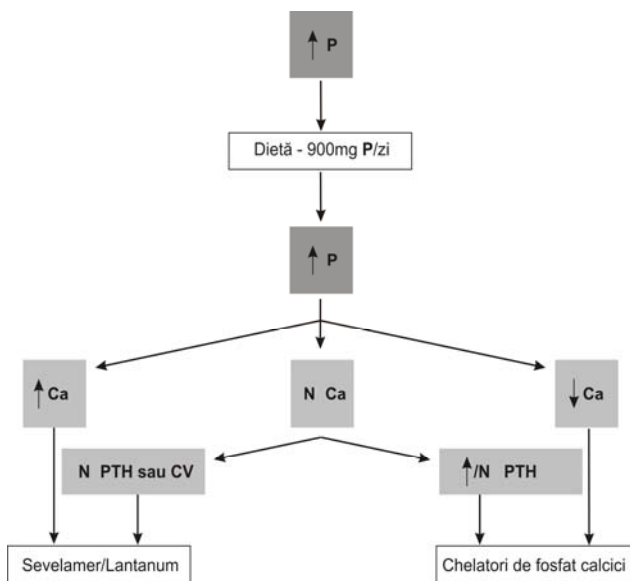


Figura 9. Algoritm pentru administrarea chelatorilor de fosfați. Ca – calciu; P – fosfat; PTH – parathormon; N – normal.

Combinăția de carbonat de magneziu și acetat de calciu poate fi utilă pentru tratamentul hiperfosfatemiei, combinând eficacitatea chelatorilor pe bază de calciu cu efectele benefice ale magneziului (reducerea calcificărilor vasculare și creșterea supraviețuirii). Deși magneziul are o afinitate mai scăzută pentru fosfor decât calciul, el este în mai mică măsură absorbit la nivel intestinal, rămânând mai mult timp în contact cu fosforul și realizând astfel o chelare la fel de eficientă fosfatului ca și calciul. Pe lângă chelarea fosforului, magneziul ar inhiba și eliberarea de PTH, prin legarea competitivă de receptorul pentru calciu de la nivelul glandelor paratiroide.

Tabel XVII.

Conținutul în calciu elemental al preparatelor uzuale de chelatori ai fosfaților.

Preparat	Calciu/magneziu elemental	
	pe comprimat	pe zi
Acetat de calciu	167 mg	1500 mg/zi
Carbonat de calciu	200 mg	1500 mg/zi
Acetat de calciu și carbonat de magneziu	110 mg 60 mg	1000 mg/zi 600 mg/zi

În ciuda multiplelor efecte pozitive ale magneziului raportate în unele studii, utilizarea sa în practica curentă la pacienții cu BCR stadiul 5 este în general limitată datorită rezervelor clinicienilor determinate de riscul de hipermagneziemie

manifestă (*flushing*, hipotensiune arterială sau sindrom miasteniform) sau de diaree.

Eficacitatea și siguranța în administrare a combinației de carbonat de magneziu - acetat de calciu au fost recent evaluate comparativ cu cele ale sevelamer hidrocloric la bolnavi hemodializați în studiul *CALMAG*. Pe o durată medie (24 săptămâni), tratamentul cu combinația carbonat de magneziu și acetat de calciu a fost similar sevelamerului în controlul hiperfosfatemiei; scăderea iPTH a fost mai importantă la cei tratați cu asocierea carbonat de magneziu – acetat de calciu, iar calciul ionic a fost similar în cele două brațe ale studiului. În plus, frecvența efectelor secundare a fost comparabilă între cele două grupuri.

- **Sevelamer** (hidrocloric sau carbonat) este un chelator de fosfat non-absorbabil care nu conține calciu. Are o capacitate de legare a fosforului similară cu cea a chelatorilor de fosfat conținând calciu. Comprimatele conțin 400 sau 800 mg sevelamer hidrocloric, iar doza uzuală este de 800 până la 1600 mg, administrate de trei ori/zi, în timpul meselor principale. Inițierea tratamentului și ajustarea dozelor se fac în funcție de nivelul fosfatemiei (vezi **Tabelul XVIII**).

Spre deosebire de chelatorii de fosfat calcici, sevelamerul nu produce hipercalcemie și pare să scadă progresia calcificărilor vasculare la pacienții cu BCR. Pe lângă fosfați, sevelamerul leagă și acizii biliari, reducând și nivelurile

LDL-colesterol. Principalul efect advers este disconfortul abdominal. Un alt efect advers posibil al sevelamerului hidroclorid îl constituie acidoza metabolică, efect care nu mai apare la noua formulare (sevelamer carbonat), care are o eficiență similară cu sevelamerul hidroclorid în combaterea hiperfosfatemiei, însă cu mai puține efecte adverse.

Principalul dezavantaj al ambelor formulări îl constituie prețul mai ridicat față de chelatorii de fosfat pe bază de calciu.

- **Carbonatul de lantanum** este un chelator de fosfat care nu conține calciu, util, la fel ca și sevelamer, la pacienții cu risc de hipercalcemie. Este în general bine tolerat, principalul efect advers fiind disconfortul gastro-intestinal. Ca și în cazul sevelamer, majoritatea studiilor a arătat o eficiență a lantanum-ului în scăderea fosfatemiei similară cu cea a chelatorilor de fosfat pe bază de calciu. În plus, carbonatul de lantanum pare să prevină evoluția spre boala osoasă adinamică, spre deosebire de chelatorii de fosfat cu conținut în calciu.

Deoarece lantanumul se elimină exclusiv pe cale renală, acumularea în timp în organismul pacienților cu BCR poate genera efecte adverse, iar experiența clinică nu este în prezent suficient de îndelungată pentru a le evalua. Acesta și prețul mai ridicat față de chelatorii de fosfat pe bază de calciu sunt principalele dezavantaje ale lantanumului.

Tabel XVIII.
Posologia sevelamer și lantanum.

Medicament	Substanță activă/ comprimat	Doza	
Sevelamer hidrocloric	400 sau 800mg	Doza inițială	- 800 mg x3/zi
Sevelamer carbonat	800mg	- Fosfat 5,5 - 7,5mg/dl - Fosfat 7,5 mg/dl - 9mg/dl - Fosfat >9 mg/dl	- 1200-1600 mg x3/zi - 1600 mgx3/zi
		Doza de întreținere - Fosfat >5,5 mg/dl - Fosfat 3,5-5mg/dl - Fosfat <3,5 mg/dl	- se crește doza cu 1 tabletă/ masă la 2 săptămâni - se menține aceeași doză - se scade doza cu 1 tabletă/masă
Lantanum carbonat	500, 750 sau 1000mg	Doza uzuală - 1500 până la 3000 mg/zi Ajustare - creșterea dozei se face în trepte de 750 mg la 2 săptămâni	

În prezent există dovezi certe referitoare la riscul de a induce hipercalcemie la pacienții aflați în tratament cu chelatori pe bază de calciu, fapt ce impune reducerea dozei. De asemenea, datele disponibile prin biopsie osoasă sugerează că pacienții care primesc chelatori pe bază de calciu au mai multe șanse de a dezvolta boală osoasă dinamică.

4.6. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D și hiperfosfatemie, restricționarea prescrierii chelatorilor pe bază de calciu va fi luată în considerare numai în caz de hipercalcemie recurentă (1B), calcificări arteriale (2C) sau un nivel persistent scăzut al iPTH (2C).

Astfel, în studiul *Treat-to-Goal* efectuat pe 200 de pacienți hemodializați, tratamentul cu sevelamer a fost asociat cu o incidență mai redusă a calcificărilor vasculare (coronariene), a hipercalcemiei și a bolii osoase dinamice comparativ cu chelatorii de fosfați cu conținut în calciu. Aceleași observații au fost confirmate în *studiul RIND (Renagel® in New Dialysis)*, la care au participat 109 de pacienți hemodializați; rata de progresie a calcificărilor vasculare a fost mai mică în grupul tratat cu sevelamer față de grupul chelatori pe bază de calciu.

Însă, în *studiul CARE-2 (Calcium Acetate Renagel Evaluation)*, nu s-a observat o diferență semnificativă între cele grupul tratat cu sevelamer față de cel tratat cu acetat de calciu. Discordanța dintre rezultatele studiilor pare legată de compoziția

diferită a loturilor de bolnavi investigați, deoarece în studiul CARE-2 a fost inclus un procent mai mare de pacienți diabetici, cunoscuți a avea un risc mai mare de progresie a calcificărilor vasculare.

Efectul comparativ asupra mortalității celor două tipuri de chelatori de fosfat a fost evaluat în studiul DCOR (*Dialysis Clinical Outcomes Revisited*), derulat pe o perioadă de 3 ani, la care au participat 2.103 de pacienți hemodializați tratați fie cu sevelamer, fie cu chelatori de fosfat cu conținut în calciu. Deși sevelamerul a părut să reducă rata de progresie a calcificărilor vasculare, nu s-a constatat o diferență semnificativă de mortalitate, de orice cauză (RR 0,93, CI 95% 0,77-1,08) sau de cauză cardio-vasculară (RR 0,93, CI 95% 0,74-1,17) în rândul pacienților investigați. La cei cu vârstă mai mare de 65 de ani, însă, tratamentul cu sevelamer a scăzut rata mortalității.

Într-un alt studiu transversal, *Block și col.* au studiat prevalența hiperfosfatemiei și efectele asupra mortalității la un mare număr de pacienți hemodializați de mai mult de 1 an. Nivelul mediu al fosfatului a fost de 6,2 mg/dl, cel puțin 30% dintre participanți având niveluri mai mari de 7 mg/dl, în timp ce aproximativ 9% aveau niveluri mai mari de 9 mg/dl. Riscul relativ de mortalitate a crescut semnificativ la pacienții cu fosfat mai mare de 6,5 mg/dl, chiar după ajustarea în funcție de doza de dializă, parametrii nutriționali și *markerii* non-complianței.

Investigând comparativ efectul asupra

mortalității al chelatorilor de fosfat cu conținut de calciu și al sevelamer, într-un studiu efectuat pe 127 pacienți dializați, *Block și col.* concluzionează că prezența calcificărilor vasculare este un predictor al mortalității, iar tratamentul cu sevelamer conferă șanse mai mari de supraviețuire față de grupul control. După ajustarea în funcție de vârstă, rasă, gen, diabet zaharat și scorul de calcificări de la începutul dializei, autorii remarcă că utilizarea chelatorilor pe bază de calciu se asociază cu o dublare a mortalității. Aceste rezultate sunt în discordanță cu cele ale studiului DCOR, probabil datorită *design*-ului diferit al celor două studii și a duratei mai scurte a timpului de urmărire în studiul DCOR.

Din cauza acestor rezultate contradictorii, utilizarea chelatorilor non-calcici în defavoarea celor cu conținut în calciu rămâne încă un subiect controversat, studii prospective randomizate mai ample fiind necesare pentru a ghida practica clinică.

4.7. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, se recomandă evitarea utilizării pe termen lung (peste o lună) a chelatorilor de fosfat cu conținut în aluminiu, iar la cei dializați, evitarea contaminării cu aluminiu a dializantului pentru a preveni intoxicația cu aluminiu (1C).

Sărurile de aluminiu au constituit principala terapie a hiperfosfatemiei până la mijlocul anilor '80 când s-a descoperit că aluminiul acumulat la pacientul dializat poate conduce la efecte adverse

hematologice (anemie microcitară, neurologice (encefalopatie) și osoase (osteomalacia). Cele mai grave cazuri de toxicitate la aluminiu au apărut la pacienți al căror dializant a fost contaminat cu aluminiu, chelatorii pe bază de aluminiu jucând doar un rol secundar. În plus, o serie întreagă de condiții predispun la o absorbție intestinală crescută a aluminiului: diabetul zaharat, hiperparatiroidismul secundar și aportul de citrat.

Deși au o eficacitate mare, aceste medicamente nu mai sunt utilizate în practica curentă. Indicația lor ar fi hiperfosfatemia rezistentă la celelalte măsuri terapeutice, pe durată scurtă de timp (maxim 1 lună), dar cum numeroși alți chelatori de fosfat sunt disponibili în prezent, utilizarea chelatorilor pe bază de aluminiu trebuie evitată.

4.8. La pacienții cu BCR stadiul 3-5D, în tratamentul hiperfosfatemiei se sugerează limitarea consumului alimentelor bogate în fosfat, singură sau în combinație cu alte tratamente (2D). Restricția dietetică de fosfați la 800-1000 mg/zi (adaptat necesarului proteic) este prima măsură terapeutică indicată la bolnavii dializați dacă fosfatemia și/sau iPTH sunt crescute. Utilitatea sa la pacienții cu BCR stadiile 3-5 non-dializați este controversată și trebuie să se țină seama de riscul favorizării malnutriției.

Măsuri adiționale pentru scăderea fosforului seric includ limitarea aportului alimentar de fosfat până la maxim 800-1000 mg/zi (25-35 mmol/zi).

Pentru a se evita restricția proteică severă concomitentă, este necesar ajutorul unui dietetician experimentat. Dintre alimentele bogate în fosfor amintim: carnea, produsele lactate, cerealele, pâinea integrală, produsele din soia, nucile, alunele, ciocolata, băuturile răcoritoare carbogazoase etc. (vezi **Anexa 2** pentru conținutul în fosfor al principalelor alimente). Dieta săracă în fosfor ar putea să fie utilă în stadiile incipiente ale bolii cronice de rinichi și este deseori necesară ca adjuvant la tratamentul cu chelatori de fosfat la pacienții dializați.

Nu există însă date suficiente în prezent care să susțină cu fermitate această măsură ca intervenție primară în tratamentul TMO-BCR, în special în stadiul 5D. În fapt, date recente susțin că hiperfosfatemia moderată rezultată dintr-o dietă corespunzătoare, la persoane cu stare de nutriție adecvată și în absența inflamației nu se asociază cu un prognostic defavorabil. Menținerea unei stări de nutriție adecvate este primordială la pacientul dializat.

4.9. La pacienții cu BCR stadiul 5D și hiperfosfatemie persistentă, se recomandă creșterea eliminării fosfatului prin dializă (preferabil dialize mai frecvente de 3x/săptămână sau, dacă nu este posibil, dializă prelungită peste cinci ore) (1C).

Dializoarele cu permeabilitate crescută sau cu suprafețe mai mari cresc adițional *clearance*-ul fosfatului doar într-o mică măsură (15-20%), deoarece echilibrul concentrațiilor de fosfat la

nivelul membranei de dializă se realizează rapid, în prima parte a dializei. Din același motiv, durata mai mare a ședințelor nu crește foarte mult eliminarea de fosfat, în timp ce frecvență crescută a ședințelor de dializă, ca în cazul dializei nocturne zilnice, ameliorează semnificativ metabolismului mineral, prin reducerea semnificativă a fosfatemiei. Totuși, deși numeroase și în general cu rezultate pozitive, studiile asupra eficienței dializei prelungite sau mai frecvente au inclus loturi mici de pacienți. De aceea, au o puterea statistică mică.

Creșterea frecvenței ședințelor de dializă (la cei care necesită terapie de substituție a funcțiilor renale) rămâne, deci, o alternativă de tratament necesară și este recomandată în cazul răspunsului terapeutic incomplet la chelatori de fosfat în asociere cu măsuri dietetice.

5. Nivelurile anormale ale iPTH

Pacienții cu hiperparatiroidismul secundar pot avea toate componentele TMO-BCR.

Anomaliile biochimice caracteristice HTP secundar sunt hipercalcemia, hiperfosfatemia și creșterea fosfatazei alcaline.

Anomaliile osoase asociate HTP sunt caracteristice și constau în osteită fibroasă sau osteodistrofie mixtă. Sunt caracterizate histopatologic de creșterea *turnover*-ului osos, deficit de mineralizare și fibroză. Se exprimă clinic prin

dureri osoase și musculare, slăbiciune musculară, instabilitate posturală, deformări ale scheletului osos și risc de fracturi, în timp ce fibroza măduvei poate exacerba anemia asociată BCR. Pot asocia rupturi de tendon cvadricipital sau achilean. HPT sever poate determina prurit, deteriorarea funcției renale reziduale cauzate de hipercalcemie, calcifilaxie, tulburări neuromusculare și moarte.

Calcificările vasculare și valvulare sunt aproape constante. De asemenea, arterioloapatia calcifiantă uremică (calcifilaxia) ar fi favorizată de HTP.

O serie de alte anomalii, cum ar fi disfuncția endotelială, remodelarea miocardică (hipertrofie ventriculară stângă) și arterială (hipertensiune arterială), tulburări metabolice (hipertrigliceridemie) sau neurologice (polineuropatie, encefalopatie) au fost în decursul timpului asociate cu valorile înalte ale PTH.

Mai mult, parathormonul este predictor al mortalității la pacienții cu BCR, cel puțin la bolnavii dializați. Astfel, într-un studiu retrospectiv, care a analizat date referitoare la 58.000 de pacienți dializați în SUA, *Kalantar-Zadeh și col.* au raportat că niveluri ale iPTH seric mai mari de 300 pg/ml au fost asociate cu un risc crescut de mortalitate, față de intervalul de referință 150-300 pg/ml. Interesant este că valori ale iPTH peste 600 pg/ml nu au fost însoțite de creșterea suplimentară a mortalității comparativ cu grupul cu valori între 300 și 600 pg/ml. Pe de altă parte, reducerea iPTH sub 150 pg/mL a fost, de asemenea, asociată cu

un risc crescut de mortalitate.

Concluzii similare reies și din studiul DOPPS, în care a fost investigată o cohortă de 25.588 de pacienți dializați în mai multe țări. Riscul de mortalitate generală sau cardiovasculară se mărește cu 4 și 9% pentru fiecare creștere cu 1 mg/dl a fosfatului, cu 10 și 14% pentru fiecare creștere a calciului cu 1 mg/dl și cu 1 și 2% pentru fiecare creștere cu 100 pg/ml a PTH.

Data fiind natura observațională a ambelor studii, concluziile pot indica doar asocieri între parametrii metabolismului mineral și mortalitate, nu o legătură cauzală certă. Este însă de reținut că atât valorile înalte, cât și cele joase ale PTH, cresc riscul de mortalitate.

Considerând cele de mai sus, nu este de mirare că strategiile terapeutice anterioare au fost centrate pe reducerea nivelurilor serice ale PTH.

De-a lungul anilor, acestea au inclus sărurile de calciu, creșterea nivelului calciului în dializant pentru a mări calcemia, administrarea vitaminei D native, sau a activatorilor selectivi sau non-selectivi ai rectorilor vitaminei D, paratiroidectomia și, mai recent, calcimimeticele (vezi algoritmul de tratament al hiperparatiroidismului secundar în **Figura 10**).

Cu toate acestea, unii pacienți cu BCR au niveluri de PTH supresate necorespunzător, care pot determina *turnover* osos scăzut sau boală osoasă dinamică, patologie care poate fi exacerbată de măsurile enumerate mai sus și poate contribui la creșterea mortalității.

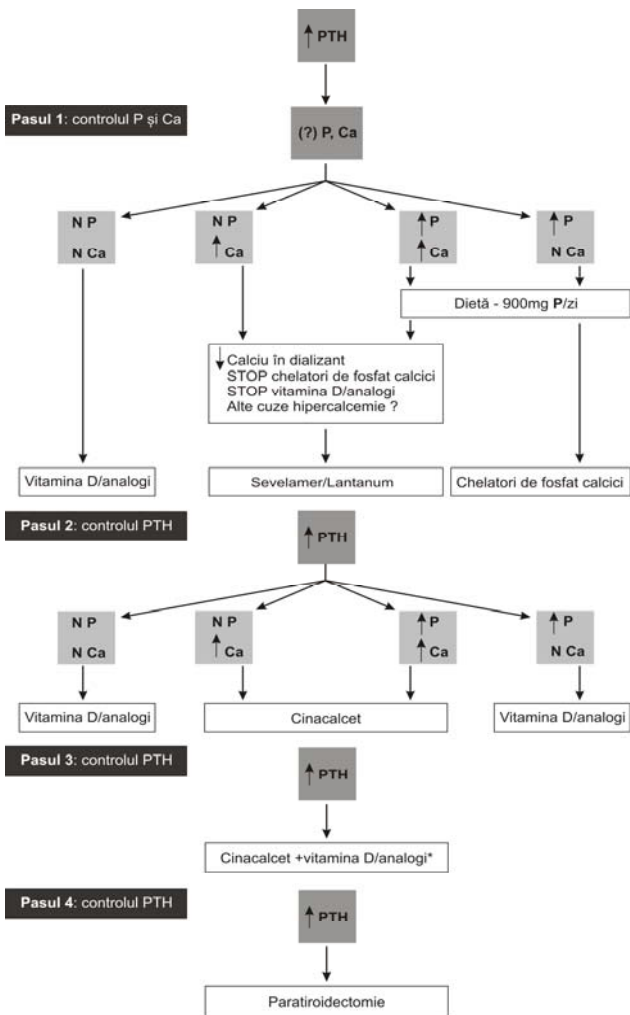


Figura 10. Algoritm de tratament al hiperparatiroidismului secundar. * - când nu există contraindicații.

Mai mult, nu există studii care să ateste că prin reducerea PTH se obține ameliorarea supraviețuirii.

5.1. La pacienții cu BCR stadiile 3-5 non-dializați, nivelul optim al iPTH seric nu este cunoscut. Cu toate acestea, se sugerează ca pacienții care au niveluri ale PTH intact constant peste limita normală a valorilor de referință ale laboratorului, să fie evaluați pentru identificarea hiperfosfatemiei, hipocalcemiei și a deficitului de vitamină D (2C). Este recomandat să se corecteze aceste anomalii prin una sau mai multe dintre următoarele metode: reducerea aportului alimentar de fosfat, administrarea chelatorilor de fosfat, suplimente de calciu și vitamină D nativă (1C).

Într-un studiu transversal al unui grup de 1903 pacienți cu BCR în diverse stadii, 56% dintre bolnavii cu RFG sub 60 ml/min au avut valori ale PTH peste 65 pg/mL (valoarea de referință a laboratorului), deși valorile mediane ale PTH în întregul grup au început să crească numai când RFG a scăzut sub 48 ml/min (*Levin SEEK*). Aceste date sugerează că nivelurile PTH variază mult de la un pacient la altul, dar au tendință de creștere odată cu declinul funcțional renal.

La pacienții cu BCR stadiile 3-5, nivelul optim de iPTH este necunoscut. În primele stadii ale BCR, HPT secundar (cu creșteri modeste și variații mici ale nivelurilor de iPTH) poate fi un răspuns adaptativ, adecvat probabil pentru

menținerea homeostaziei calciului și fosfaților în condițiile declinului funcției renale. Diferențierea unui răspuns adecvat de un răspuns maladaptativ este în prezent dificilă. Este probabil ca viitoarele studii de evaluare a excreției urinare de fosfat sau a nivelurilor de FGF-23 în cursul BCR să clarifice această problemă.

Însă, creșterea progresivă și rapidă a iPTH de-a lungul timpului reprezintă, probabil, un răspuns neadecvat, ca și valorile repetat semnificativ mai mari decât normalul laboratorului, justificând inițierea tratamentului, mai mult decât o singură valoare izolată anormală.

Deoarece hiperfosfatemia, hipocalcemia și deficitul de vitamină D sunt principalii determinanți ai creșterii PTH în stadiile inițiale ale BCR și sunt factori modificabili, corectarea lor constituie, încă, un obiectiv terapeutic (vezi **Tabelul XIX**, vezi și **Figura 1**, **Figura 4**, **Figura 5**, **Figura 9** și **Figura 10**).

- Hipocalcemia: suplimentarea cu calciu poate reduce nivelul PTH, așa cum sugerează date experimentale și clinice istorice. Nu există însă studii controlate, care să susțină acest efect la pacienți cu BCR stadiile 3-5, iar studiile mai recente observaționale sunt mai curând negative. Mai mult, nu trebuie neglijat riscul crescut al calcificărilor vasculare consecutiv încărcării cu calciu. De aceea, administrarea de calciu în acest context trebuie să se facă cu precauții.
- Hiperfosfatemia: administrarea chelatorilor de fosfat este indicată în acest context, cu atât

mai mult cu cât hiperfosfatemia stimulează secreția PTH și este un factor independent asociat cu apariția calcificărilor extrascheletice și cu mortalitatea cardio-vasculară în studii observaționale. Însă, nici în acest caz nu există studii randomizate controlate care să fundamenteze tratamentul. Reducerea aportului dietetic de fosfați este o altă posibilitate, dar nu a fost testată clinic și pare dificil de realizat pe scară largă.

Tabel XIX.

Valori de referință pentru iPTH în funcție de stadiul bolii cronice de rinichi.

Stadiul BCR	iPTH	
	KDOQI	KDIGO
3	35-70pg/ml	Valoarea limită superioară a laboratorului*
4	70-110 pg/ml	
5	150-300 pg/ml	2-9 ori valoarea limită superioară a laboratorului*

* dinamica valorilor este esențială pentru interpretare: deciziile terapeutice se iau atunci când, la determinări repetate, PTH este constant diferit de valorile de referință sau are tendință crescătoare/descrescătoare

- Deficitul de 25(OH)D: nivelurile reduse ale 25(OH)D sub 30ng/ml sunt frecvent întâlnite atât în populația generală, cât și la pacienții cu BCR. Corectarea valorilor 25(OH)D mai mici de 30 ng/ml cu derivați naturali de vitamină D

(colecalfiferol, ergocalciferol) pare recomandată, în condițiile în care există un studiu randomizat în care normalizarea nivelurilor plasmatice ale 25(OH)D a fost urmată de scăderea PTH cu mai mult de 30% la jumătate dintre pacienții cu BCR investigați.

În acest context, scăderea PTH apare ca urmare a normalizării nivelelor plasmatice ale formei active a vitaminei D, 1,25(OH)₂D (calcitriol). Calcitriolul este format prin hidroxilarea în poziția 1 α a 25(OH)D. Cu alte cuvinte, nivelul plasmatic al calcitriolului este dependent nu numai de cantitatea de 25(OH)D disponibilă pentru hidroxilare, ci și de nivelul funcțional al 1 α 25(OH)D hidroxilazei renale. Pe măsură ce RFG scade, se reduce și activitatea hidroxilazei, astfel încât la pacienții în stadiul 5, șansele de restaurare a nivelelor calcitriolului după repleția 25(OH)D și de corectare a hiperparatiroidismului sunt mult mai mici. De aceea, mai ales la pacienții în stadiile 3-4 ale BCR, este indicată determinarea concentrației plasmatice a 25(OH)D și repleție cu derivați naturali ai vitaminei D, dacă sunt găsite valori mai mici de 30 ng/ml.

Ținta tratamentului este reducerea PTH după atingerea unor concentrații plasmatice ale 25(OH)D mai mari de 30 ng/mL.

Tratamentul se face pe cale orală, cu ergocalciferol (vitamina D₂, de origine vegetală) sau cu colecalfiferol (vitamina D₃, de origine animală).

Ergocalciferolul are o absorbție intestinală bună (85%), timpul de înjumătățire fiind de aproximativ 1 lună. Eliminarea este pe cale fecală în proporție de 95%, după transformarea la nivel hepatic în metaboliți inactivi, restul eliminându-se la nivel renal. Doza inițială este de 50.000 UI/săptămână timp de 4-6 săptămâni, ulterior reducând la 50.000 UI/lună timp de 6 luni. Nu este disponibil în România.

Colecalciferolul se administrează în doză de 1.000-4.000 UI/zi. Administrarea de colecalciferol pare preferabilă deoarece există dovezi că vitamina D₃ are o capacitate de creștere și menținere a nivelului 25(OH)D în ser de 3-10 ori mai mare decât vitamina D₂.

Dacă, după repletizarea calcidiolului, nivelul PTH are tendință la scădere, este recomandată monitorizare [25 (OH)vit. D, PTH]. În caz contrar, este necesar tratament cu derivați activi ai vitaminei D sau VDRA (vezi 5.2.).

5.2. La pacienții cu BCR stadiile 3-5 (cu excepția stadiului 5D), cu niveluri ale iPTH seric progresiv crescânde sau care rămân constant peste limita superioară a valorii normale a laboratorului, chiar după corectarea factorilor modificabili (vezi 4.2.1.), se recomandă tratament cu derivați activi ai vitaminei D (calcitriol, alfacalcidol) sau activatori selectivi ai receptorilor vitaminei D (VDRA) (1C).

- Pentru BCR stadiile 3 și 4, activitatea 1α

hidroxilazei este încă prezentă, astfel încât pacienții pot produce $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D dacă nu prezintă în același timp deficit în $25(\text{OH})$ vitamina D. Primul pas în tratamentul valorilor ridicate ale PTH-ului la acești pacienți este asigurarea unui nivel de $25(\text{OH})$ vitamina D mai mare de 30 ng/ml. Acest lucru poate fi realizat prin suplimentarea cu preparate orale de ergocalciferol sau colecalciferol.

- Dacă nivelurile serice de $25(\text{OH})$ vitamina D sunt normale, iar PTH rămâne ridicat, atunci se recomandă tratament cu compuși de vitamina D (1α hidroxilați - α calcidol, calcitriol) sau cu activatori selectivi ai receptorilor de vitamina D (VDRA - paricalcitol). VDRA prezintă un impact semnificativ mai redus în ceea ce privește absorbția intestinală de P și Ca față de calcitriol sau alfacalcidol (risc mai redus de hiperfosfatemie și hipercalcemie);
- Pentru BCR stad. 5, 1α hidroxilaza nu mai prezintă activitate biologică. Valorile crescute ale PTH-ului, în pofida corectării factorilor modificabili, sunt tratate fie cu VDRA, fie cu derivați de vitamina D: $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D (calcitriolul) sau 1α hidroxilați ce necesită doar hidroxilarea în poziția 25, la nivel hepatic (α calcidol) (**Anexa 1**).

Sinopsisul efectelor tratamentului cu analogi ai vitaminei D sau VDRA, asupra componentelor TMO-BCR în stadiile 3-5, constă în:

- *Anomalii biochimice.* Atât analogii vitaminei D, cât și VDRA reduc semnificativ PTH (cu mențiunea că VDRA reduc mai rapid și mai susținut nivelurile de iPTH). Hipercalcemia și hiperfosfatemia au fost relativ rare (~10% și respectiv ~5%) în studiile comparative, mai frecvent înregistrate însă, în cazul derivaților activi ai vitaminei D față de placebo. Fosfataza alcalină specific (osoasă sau nu) a scăzut semnificativ după tratament cu analogi de vitamina D sau VDRA.
- *Anomalii ale osului.* Alfacalcidol și calcitriolul au redus *turnover*-ul osos și fibroza, au ameliorat mineralizarea, fără a influența notabil volumul osos, însă 11-25% din cazuri au indus os adinamic, constituind astfel un tratament eficient al leziunilor osoase, cu un risc notabil însă de inducție al osului adinamic. Nu există studii control, care să investigheze efectul paricalcitolului asupra anomaliilor osoase.
- *Calcificări vasculare.* Nu există studii prospective randomizate și controlate, care să investigheze efectul derivaților de vitamină D activă asupra calcificărilor vasculare la pacienți cu BCR stadiile 3-5.

În concluzie, atât derivații activi ai vitaminei D, cât și VDRA pot influența favorabil anomaliile biochimice și osoase ale TMO-BCR, indiferent de gradul lor de selectivitate. Riscul de hiperfosfatemie și hipercalcemie este mai mic în cazul VDRA. De aceea, administrarea acestora este indicată atunci când sub tratament cu derivați neselectivi hiperparatiroidismul nu este controlat și/sau există tendință la creștere a calciului și fosfatului seric. Deasemenea, VDRA sunt indicați la pacienții cu BCR și hiperparatiroidism care au proteinurie nefrotică.

5.3. La pacienții cu BCR stadiul 5D, se sugerează menținerea nivelurilor iPTH între de 2 și 9 ori limita superioară a valorii de referință a testului de laborator utilizat (2C). Se sugerează ca modificările marcate ale tendinței nivelurilor iPTH în ambele sensuri în acest interval să determine modificarea schemei terapeutice, pentru a evita astfel progresia către valori în afara intervalului (2C).

Nu există suficiente date în prezent pentru a defini un interval de referință pentru iPTH la pacienții cu BCR stadiul 5D.

Recomandările KDOQI au fost bazate pe relația dintre leziunile osoase (*turnover* crescut vs. scăzut) și valorile PTH măsurate utilizând teste de generația a II-a (vezi **Tabelul XVIII**).

Studiile ulterioare apariției ghidului KDOQI sugerează că valorile PTH în limita de 150-300 pg/ml nu sunt predictive pentru tipul leziunii osoase, aproximativ 50% dintre bolnavii cu valori ale PTH

în acest interval având leziuni adinamice ale osului (Barreto). Mai mult, analiza relației dintre valorile PTH și mortalitate (generală sau cardiovasculară) sau riscul de fractură în studii observaționale a arătat existența unor asocieri în formă de “U”. Punctele de inflexiune raportate pentru creșterea mortalității variază între și <150-60 pg/ml și >400-600 pg/ml, pentru brațul drept și respectiv cel stâng al literei “U” (*Kalantar-Zadeh, Avram, DOPPS*). Totuși, utilitatea datelor prezentate este relativă pentru un ghid deoarece în studiile observaționale multicentrice nu a fost folosită aceeași tehnică de dozare. În plus, din punct de vedere clinic este practic imposibil de atins simultan toate cele patru ținte recomandate de KDOQI, în condițiile menținerii PTH între 150-300 pg/ml, un domeniu prea îngust.

De aceea, KDIGO recomandă un interval mai larg, cuprins între de 2 și 9 ori mai mare decât valorile normale de referință ale laboratorului. Limita inferioară urmărește evitarea riscului osului adinamic, iar cea superioară este suficient de ridicată pentru a acoperi în condiții de siguranță variația datelor raportate în studii. În plus, KDIGO recomandă interpretarea dinamicii valorilor PTH în raport cu intervalul de referință, mai curând decât valorile izolate și orientarea intervenției terapeutice, astfel încât variația să nu depășească limitele intervalului.

Această modificare în intervalul țintă al iPTH poate schimba practicile terapeutice în următorii câțiva ani, deoarece multe dintre studiile pe care se bazează terapiile actuale cu VDRA sau

calcimimetice au avut drept țintă un iPTH între 150 și 300 pg/ml.

5.4. La pacienții cu BCR stadiul 5D și cu hiperparatiroidism persistent se sugerează utilizarea analogilor de vitamină D, a activatorilor selectivi ai receptorilor de vitamina D (paricalcitol), a calcimimeticelor, sau o combinație a acestora pentru a scădea nivelurile de iPTH (2B). Selectarea inițială a medicației pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar trebuie să se bazeze pe nivelurile serice ale calciului și fosfatului și alte aspecte ale TMO-BCR.

- Doza de chelatori de fosfat calcici sau non-calcici trebuie să fie ajustată astfel încât tratamentele vizând controlul iPTH să nu compromită nivelurile serice ale fosfatului și calciului.
- Se recomandă să se oprească tratamentul cu calcitriol, alfacalcidol, la pacienții cu hipercalcemie (1B) sau cu hiperfosfatemie (2D) până la corectarea acestora. Activatorii selectivi ai receptorilor vitaminei D au efect hipercalcemiant mult mai mic comparativ cu cei non-selectivi, dar și utilizarea lor impune o monitorizare atentă și frecventă a Ca și P.
- Se sugerează oprirea temporară a tratamentului cu calcimimetice la pacienții cu hipocalcemie, în funcție de gravitatea acesteia, de medicația concomitentă, de semnele și simptomele clinice (2D).
- În cazul în care nivelurile iPTH scad sub de

două ori limita superioară a valorilor normale pentru testul utilizat, se sugerează oprirea tratamentului cu calcitriol, alfacalcidol, VDRA și/sau cu calcimimetice și monitorizare (2C).

Vitamina D activă (calcitriol și 1α calcidol) și activatorilor selectivi ai receptorilor de vitamina D (VDRA) inhibă secreția de PTH, utilizarea lor fiind limitată doar de apariția hipercalcemiei, a hiperfosfatemiei sau a bolii osoase adinamice. Pe lângă efectele pe metabolismul fosfo-calcic, vitamina D are și efecte pleiotrope, extraosoase – imunomodulator, antiinflamator și de protecție endotelială. Deasemenea, sunt descrise efecte antiproteinurice legate de acțiunea protectivă la nivel podocitar și interacțiunea cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron prin inhibarea secreției de renină (**Anexa 1**).

Paricalcitolul - este un activator selectiv al receptorilor de vitamina D, care determină mai rar hipercalcemie sau hiperfosfatemie decât calcitriolul, acțiunea sa fiind mediată de către receptorul VDR de la nivel paratiroidian. Pe lângă efectul de inhibare a parathormonului, studii recente au arătat că paricalcitolul are efecte pleiotrope, acționând ca antiinflamator și imunomodulator prin inhibarea $TNF\alpha$. Paricalcitolul prezintă, deasemenea, efecte inhibitorii pe axa renină-angiotensină-aldosteron, efecte pozitive pe hipertrofia miocardică la pacienții hemodializați, precum și efecte antiproteinurice,

acționând la nivel podocitar. Printre alte efecte pozitive se numără ameliorarea insulino-rezistenței, reducerea hipertrigliceridemiei și reducerea incidenței cancerului colo-rectal.

În încercarea de a demonstra superioritatea VDRA față de vitamina D activă, *Sprague și col.* au realizat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, ce a inclus 263 de pacienți hemodializați tratați fie cu paricalcitol intravenos, fie cu calcitriol pentru controlul hiperparatiroidismului secundar (PTH >300 pg/ml). Obiectivul primar a fost reducerea cu 50% a valorilor PTH-ului. După o perioadă de urmărire de 32 de săptămâni, autorii studiului au concluzionat că paricalcitolul a atins valorile țintă ale PTH-ului mai rapid și mai susținut decât calcitriolul cu mai puține episoade de hipercalcemie. Nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește incidența hiperfosfatemiei în cele două grupuri de tratament.

În ceea ce privește efectele asupra mortalității, *Teng și col.* au evaluat într-un studiu observațional supraviețuirea pacienților hemodializați la care s-a administrat paricalcitol (29.021 pacienți) sau calcitriol (38.378 pacienți) pentru controlul valorilor crescute ale PTH-ului. După trei ani de urmărire, mortalitatea a fost semnificativ mai mică în grupul paricalcitol (mortalitate de 18% pe an față de 22,3% pe an pentru cei tratați cu calcitriol). După doi ani, pacienții care au trecut de la calcitriol la paricalcitol (14.862 pacienți) au avut

o supraviețuire semnificativ mai mare decât pacienții care au trecut de la paricalcitol la calcitriol (1.621 pacienți) (73 față de 64 de procente). Grupul tratat cu paricalcitol a dezvoltat, deasemenea, semnificativ mai puține episoade de hipercalcemie sau hiperfosfatemie precum și o scădere mai mare a PTH-ului pe toată perioada de urmărire. Nu au fost, însă, disponibile informații privind utilizarea chelatorilor de fosfor calcici vs. non-calcici. Printre limitările acestui studiu, menționăm faptul că acesta nu a fost randomizat, iar între cele două grupuri de tratament a fost un grad de heterogenitate în ceea ce privește vârsta și vechimea în dializă.

Se pare că efectele benefice ale VDRA asupra factorilor de risc cardio-vascular sunt legate de scăderea progresiei calcificărilor vasculare și a aterosclerozei. Astfel, s-a demonstrat faptul că VDRA inhibă activatorii mineralizării vasculare precum Cbfa1 (RUNX2), colagenul de tip 1, interleukina 1b, interleukina 6 și TGF- α , stimulând în același timp inhibitorii mineralizării vasculare, precum proteina Gla și osteopontina. În mod similar, paricalcitolul intervine în prevenirea și ameliorarea patogenezei aterosclerozei, prin stimularea limfocitelor T helper 2, ce au rol antiaterogenetic.

Efectele paricalcitolului asupra calcificărilor vasculare au fost investigate de către *Mizobuchi și col.*, tratamentul cu VDRA fiind asociat cu o incidență mai mică a hiperfosfatemiei și a hipercalcemiei față de calcitriol. În plus, s-a observat o scădere a ratei de progresie a calcificărilor

vasculare ca urmare a diminuării mineralizării vasculare prin stimularea expresiei cbfal și a osteocalcinei. Aceste rezultate sunt în concordanță cu un alt studiu, efectuat la pacienți dializați tratați fie cu calcitriol, fie cu paricalcitol (Dobrez DG și col.). Paricalcitolul nu numai că a crescut în mod semnificativ supraviețuirea, scăzând rata mortalității cu 16 %, dar a redus, deasemenea, și numărul de spitalizări și durata acestora.

Atunci când iPTH este constant peste limita superioară și/sau are tendință la creștere rapidă, pentru controlul TMO-BCR la bolnavii dializați sunt disponibili derivați activi ai vitaminei D (calcitriol, alfacalcidol, doxercalciferol), activatori selectivi ai receptorilor de vitamina D (paricalcitol) și calcimimeticile.

Sinopsisul efectelor derivaților de vitamină D asupra componentelor TMO-BCR rezultate din studii, constă în:

- *Anomalii biochimice.* Calcitriol, maxacalcitol, alfacalcidol, doxercalcitol și paricalcitol au redus eficient valorile iPTH în studii controlate. Nivelul calciului a fost controlat similar de calcitriol și maxacalcitol, dar numărul episoadelor susținute de hipercalcemie ($>11,5$ mg/dL) și/sau creșteri produsului fosfo-calcic (>75 mg²/dl²) a fost mai mic după tratament cu paricalcitol comparativ cu calcitriol.
- *Anomalii osoase.* Față de placebo, calcitriol întârzie dezvoltarea osteitis fibroase, dar contribuie la apariția osteopatiei adinamice.

- *Mortalitate.* Mai multe studii observaționale au raportat reducerea mortalității la bolnavii dializați tratați cu vitamină D sau analogi față de cei netratați. Reducerea mortalității, ca urmare a tratamentului cu vitamină D sau analogi, nu a fost însă confirmată în analiza datelor DOPPS și nici după ajustare, pentru parametri clinici și biochimici. De aceea, sugestia de ameliorare a supraviețuirii bolnavilor dializați prin tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D necesită confirmare prin studii controlate pentru a fi utilizată ca argument în ghidul terapeutic.

În concluzie, derivații de vitamină D reduc eficient nivelurile PTH, dar pot induce osteopatie adinamică și pot determina creșteri ale calciului și fosfaților. Activatorii selectivi ai receptorilor vitaminei D au avantajul unui risc mai mic de dezechilibru fosfo-calcic. De aceea, administrarea lor este recomandată bolnavilor dializați cu hiperparatiroidism secundar necontrolat prin mijloacele terapeutice uzuale, cu tendință la hipercalcemie și hiperfosfatemie recurente și persistente în pofida măsurilor terapeutice adecvate.

Calcimimeticile sunt compuși organici care prin legare de receptorii pentru calciu le cresc sensibilitatea față de calciu, reducând nivelul prag de activare. Cu alte cuvinte, receptorii vor răspunde la niveluri și variații ale calcemiei mai mici. La nivel paratiroidian, calcimimeticile determină

scăderea sintezei PTH, inhibă proliferarea celulelor secretorii și cresc expresia de receptori pentru vitamină D și calciu. Deoarece absorbția intestinală a calciului nu este influențată, calcimimeticele reprezintă singura clasă de agenți terapeutici activi în hiperparatiroidism, care reduc PTH fără a crește nivelurile serice ale calciului sau fosfatului. Singurul reprezentant al acestei clase este cinacalcet.

Sinopsisul efectelor calcimimeticelor asupra componentelor TMO-BCR constă în:

- *Anomalii biochimice.* În cel mai mare studiu publicat până în prezent în literatură, 1.184 de pacienți cu $iPTH > 300$ pg/ml au fost randomizați într-un grup tratat cu cinacalcet și altul cu *placebo* și urmăriți 26 de săptămâni. Cinacalcet a fost crescut progresiv de la 30 la 180 mg/zi. Comparativ cu grupul *placebo*, valorile țintă ale $iPTH$ au fost atinse la o proporție mai mare de pacienți tratați cu cinacalcet (56% vs. 10%). Deasemenea, nivelurile calciului și fosfatului au fost menținute în limite normale la o proporție mai mare de pacienți tratați cu cinacalcet față de cei tratați cu *placebo* (46% vs. 33% pentru calciu, respectiv 65% vs. 36% pentru fosfor). Cinacalcet a redus și riscul paratiroidectomiei (risc relativ 0,07; 95% CI 0,01-0,55). Rezultate asemănătoare au fost raportate și în studiul OPTIMA, în care cinacalcet a fost comparat cu vitamina D. În grupul tratat cu cinacalcet s-a

obținut un control mai bun al valorilor iPTH (71 vs. 22%), al calcemiei și fosfatemiei față de grupul tratat cu vitamină D.

Totuși, răspunsul la cinacalcet pare dependent de nivelurile inițiale ale PTH: șansele de răspuns la cinacalcet scad de la 75% la 55% și la 16%, dacă PTH inițial era <300 pg/ml, 500-800 pg/ml și respectiv >800 pg/ml (**vezi și 5.5.**).

Hipocalcemia (7,5 mg/dL) poate fi observată la 5% dintre bolnavii tratați cu cinacalcet.

Trebuie menționat că studiile controlate au avut o durată relativ scurtă (26 săptămâni), ceea ce reduce calitatea dovezii științifice.

- *Anomalii ale scheletului osos.* Studii care să investigheze direct efectul cinacalcet asupra scheletului osos nu există, dar analiza *post hoc* amintită anterior a relevat scăderea riscului de fractură (risc relativ 0,46; 95% CI 0,22-0,95).
- Efectul calcimimeticelor asupra *calcificărilor vasculare* a fost investigat la un lot de 360 de pacienți hemodializați cu hiperparatiroidism (iPTH >300 pg/ml sau PTH bio-intact >160 pg/ml) care au fost randomizați în două grupuri de tratament: cu cinacalcet (30-180 mg/zi) plus o doză mică de vitamina D și un grup de control, tratat numai cu vitamina D, urmărit 52 de săptămâni. Calcificările vasculare au fost cuantificate prin examen computer-tomografic la includerea în studiu, la 28 și la 52 de săptămâni. Efectele preliminare ale studiului

au arătat faptul că scorul calcificărilor în grupul tratat cu cinacalcet a fost mai mic față de grupul de control (24 vs. 31%), însă rezultatul nu a fost semnificativ statistic. Totuși, rata de progresie a calcificărilor vasculare a fost mult mai mică în cazul tratamentului cu cinacalcet + vitamina D, atingând semnificație statistică. Profilul de siguranță a fost similar în cele două grupuri. Într-o analiză *post hoc* a acestui studiu realizată de *Cunnigham și col.*, cinacalcet a redus și riscul de spitalizare de cauză cardiovasculară (RR 0,61 95% CI 0,43-0,86).

În practica clinică, tratamentul cu cinacalcet este inițiat la o doză de 30 mg/zi, crescând treptat până la 180 de mg/zi, în funcție de dinamica valorilor PTH, monitorizând calcemia. De obicei, este necesară asocierea de derivați ai vitaminei D în doză mică, din cauza hipocalcemiei. Hipocalcemia reprezintă o contraindicație de începere a tratamentului, nu însă și hiperfosfatemia (vezi algoritm de administrare a cinacalcet - **Anexa 3**).

În concluzie, calcimimeticile sunt eficiente în controlul simultan al tuturor anomaliilor biochimice (chiar cu riscul hipocalcemiei) și, probabil, influențează favorabil atât calcificările vasculare, cât și anomaliile scheletului osos ale TMO-BCR.

Principala limitare a utilizării calcimimeticelor derivă din costul ridicat. Administrarea cinacalcet este recomandată la bolnavii adulți dializați cu

hiperparatiroidism secundar necontrolat prin mijloacele terapeutice uzuale, cu tendință la hipercalcemie și hiperfosfatemie recurente sub tratamentul derivați ai vitaminei D/VDRA, dacă nivelul calcemiei este $\geq 8,4$ mg/dL. Pot fi administrate în monoterapie sau în asocieră cu analogi ai vitaminei D și chelatori intestinali de fosfați.

5.5. La pacienții cu BCR stadiile 3-5D, cu hiperparatiroidism sever (PTH persistent peste de 9 ori limita superioară a referinței normale a laboratorului; o glandă >1 cm sau masă paratiroidiană totală 500 mg) care nu au răspuns la tratamentul medicamentos corect cu activatori selectivi ai receptorilor de vitamină D și/sau cu calcimimetice, se sugerează efectuarea paratiroidectomiei (2B).

Majoritatea pacienților cu BCR au un grad de hiperparatiroidism încă din stadiile incipiente ale bolii, care se agravează pe măsura progresiei către stadiile terminale. Inițial, glandele paratiroidiene răspund modificărilor metabolismului mineral (hipocalcemie, hiperfosfatemie) și anomaliilor hormonale (deficit de calcitriol, creșterea FGF 23) din BCR prin creșterea secreției de PTH. Stimularea prelungită duce în timp la hipertrofia celulelor secretorii paratiroidiene. Ulterior, numărul celulelor crește, rezultând hiperplazia difuză paratiroidiană. După acest stadiu, dacă stimulul persistă, hiperplazia devine nodulară, asociată cu proliferare agresivă, monoclonală în fiecare nodul

(vezi **Figura 11**). În cazuri rare, nodulii pot fuziona formând o singură masă tumorală, care poate dobândi chiar caracter de malignitate. Cu puține excepții, evoluția morfologică a paratiroidelor este dependentă de timp: hiperplazia nodulară apare după 5-10 ani de la inițierea tratamentului prin dializă.

Există o relație strânsă de proporționalitate între nivelul PTH și masa glandelor paratiroide. De obicei, atunci când PTH este mai mare de 800-1000 pg/mL, masa paratiroidiană este mai mare de 1 g (diametru al unei glande >1 cm).

Modificările morfologice ale paratiroidelor sunt însoțite de modificări funcționale. Pe măsură ce dimensiunile glandei cresc, numărul receptorilor pentru calciu se reduce. În termeni funcționali, aceasta se traduce prin creșterea concentrației la care calciul determină supresia secreției de PTH. În același timp, scade expresia receptorilor pentru vitamină D, ceea ce favorizează atât hipersecreția, cât și hiperplazia paratiroidiană, inhibitate în mod fiziologic de calcitriol. De aceea, din punct de vedere clinic, în hiperplazia nodulară hipercalcemia coexistă cu niveluri înalte ale PTH (hiperparatiroidism "autonom"), iar din punct de vedere terapeutic, eficiența activatorilor receptorilor vitaminei D și a chiar a calcimimeticelor de reduce nivelul PTH diminuează dramatic (hiperparatiroidism "refractor").

Pentru evaluarea morfologică a glandelor paratiroide, ecografia rămâne metoda cea mai simplă, ieftină și non-invazivă. În mod normal, paratiroidele nu se vizualizează ecografic, însă dimensiunea de

peste 1 cm a unei glande sau o masă de peste 1000 mg a tuturor glandelor și/sau prezența nodulilor (evidențiați ca plaje hipoecogene), certifică hiperparatiroidism sever și indică paratiroidectomie.

Hiperparatiroidismul sever este o situație extremă a TMO-BCR. Anomaliile biochimice sunt pronunțate (hipercalcemie, hiperfosfatemie, PTH >800 pg/mL), ca și cele osoase (*osteitis fibrosa*, cu deformări osoase), iar calcificările vasculare sunt întinse și pot coexista cu calcinoză tumorală. Răspunsul la tratament cu VDRA sau calcimimetice este îndoielnic, iar majoritatea leziunilor organice sunt greu reversibile după corectarea valorilor PTH prin paratiroidectomie. De aceea, paratiroidectomia este privită ca un eșec al terapiei medicale.

Prevalența hiperparatiroidismul sever crește cu durata tratamentului prin hemodializă. De aceea, este mai frecvent în țările în care transplantul renal este infrecvent, cum sunt România și Japonia, unde proporția bolnavilor dializați mai mult de 5-10 ani este importantă.

Paratiroidectomia totală sau subtotală, efectuată de o echipă experimentată, are un risc chirurgical similar altor intervenții practicate la bolnavi dializați (mortalitate postoperatorie între 0,2 și 5%). În prezent, nu sunt date care să ateste superioritatea paratiroidectomiei totale cu autotransplantare ectopică față de paratiroidectomia subtotală.

Nu există studii controlate care să investigheze eficiența paratiroidectomiei comparativ cu cea a altor

intervenții terapeutice în hiperparatiroidismul sever.

- *Anomaliile biochimice.* În studiile observaționale, paratiroidectomia reduce semnificativ iPTH, dar controlul celorlalte anomalii biochimice este mediocru, iar hipoparatiroidismul poate fi întâlnit până la două treimi dintre bolnavi, hipocalcemia la jumătate și hiperfosfatemie la o treime. Numai 8% dintre pacienții paratiroidectomizați ating simultan toate țintele KDOQI la 5 ani de la intervenție. Cu toate acestea, riscul de deces al bolnavilor paratiroidectomizați, după cum rezultă din două studii observaționale cu număr mare de participanți, a fost semnificativ mai mic decât al grupurilor de control. Această observație nu a fost însă confirmată într-un studiu unicentric mai recent.
- *Anomaliile scheletului osos.* Dacă în studiile mai vechi a fost raportată frecvența mare a leziunilor osoase adinamice postparatiroidectomie, în studiile mai recente reducerea numărului de osteoclaste, creșterea numărului de osteoblaste, a lamelilor de osteoid și a mineralizării sugerează ameliorarea *osteitis fibrosa*. În concordanță cu acestea, a fost raportată și creșterea denității minerale osoase la nivelul vertebrelor lombare, 6 luni după paratiroidectomie. În sfârșit, un studiu observațional (n = 16.328) a înregistrat o reducere cu 33% a riscului de fractură de șold la bolnavi dializați paratiroidectomizați.

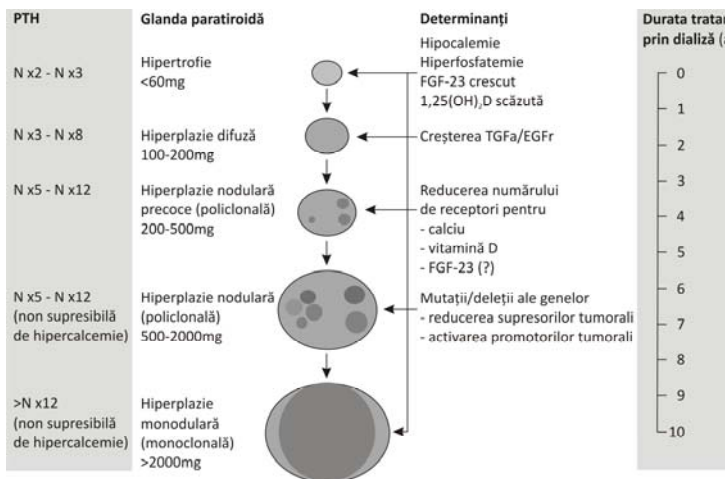


Figura 11. Evoluția hiperparatiroidismului secundar.

- *Calcificările vasculare.* Efectul paratiroidectomiei asupra calcificărilor vasculare nu a fost investigat, cu excepția notabilă a arteriopatiei uremice calcifiante, unde o metanaliză recentă i-a confirmat eficiența atunci când leziunile cutanate erau însoțite de hiperparatiroidism.

Recurența postoperatorie a hiperparatiroidismului este de 15-20% la 10 ani de la intervenție și provine în aproape jumătate din cazuri din glandele ectopice nedecelate la prima intervenție.

În concluzie, paratiroidectomia este un act terapeutic de necesitate, dar calitatea dovezilor care o fundamentează este limitată la studii observaționale.

Alternativa la paratiroidectomie ar fi **calcimimeticile**. Nu există studii controlate care să investigheze efectul calcimimeticelor la bolnavi cu hiperparatiroidism sever. În analiza *ad hoc* a studiilor de fază 2 și 3, răspunsul la calcimimetice a fost dependent de nivelul PTH: șansele de răspuns la cinacalcet scad de la 75% la 55% și la 16%, dacă PTH inițial era <300 pg/ml, 500-800 pg/ml și respectiv >800 pg/ml. Într-o altă analiză, 54% dintre pacienții cu PTH bazal 300-500 pg/ml au răspuns la cinacalcet (PTH of <300 pg/ml) în comparație cu 36% și 9% dintre pacienții cu un PTH bazal de 500-800 și respectiv >800 pg/ml. De aceea, inițierea mai precoce a tratamentului cu cinacalcet pare a fi utilă pentru prevenirea hiperparatiroidismului sever, dar cinacalcet nu este întotdeauna o alternativă a paratiroidectomiei,

deoarece numai un bolnav din 5 sau din 10 răspunde la cinacalcet atunci când PTH este mai mare de 800 pg/ml.

Deci, calcimimeticele sunt o alternativă a paratiroidectomiei în 10-20% din cazurile de hiperparatiroidism sever, dar și aici calitatea dovezilor care o fundamentează este limitată la studii observaționale.

Grupul de lucru ERBP consideră că paratiroidectomia ar trebui să fie luată în considerare în ultimă instanță, în caz de hiperparatiroidism secundar/autonom (cu excepția cazului în care accesul la calcimimetice este limitat și șansele de transplant renal sunt reduse).

În acord cu acest punct de vedere, paratiroidectomia este indicată în situația în care iPTH este persistent crescut peste 9 ori limita superioară a valorilor normale ale testului de laborator utilizat, rezistent la tratament corect și hiperplazie nodulară a glandelor paratiroide (diametru peste 1 cm la ecografie), asociate cu una sau mai multe dintre următoarele:

- hipercalcemie și/sau hiperfosfatemie rezistente la tratament;
- complicații biomecanice: fracturi, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, deformări scheletice și pierdere osoasă progresivă datorate osteitei fibroase;
- calcificări ectopice progresive;
- calcifilaxie.

6. Tratamentul cu bifosfonați, alte medicamente pentru osteoporoză și hormonul de creștere

La populația generală, osteoporoza legată de vârstă este evaluată cu ajutorul osteodensitometriei, aceasta fiind un predictor al riscului de fractură. Acest lucru nu se aplică însă la pacienții cu BCR stad. 3-5D, la care riscul de fractură este ridicat, indiferent de densitatea minerală osoasă.

Studiile care au evaluat medicamentele folosite în tratamentul osteoporozei postmenopauză (risedronat, teriparatid, alendronat și raloxifen) au exclus în mod expres pacienții cu creatinină serică crescută, hiperparatiroidism secundar sau fosfatază alcalină anormală. Cu toate acestea, analizele *post hoc* ale acestor studii au constatat că aceste medicamente au avut o eficacitate similară, îmbunătățind densitatea minerală osoasă și reducând riscul de fractură la persoanele cu RFG moderat redusă, în comparație cu cele cu funcție renală normală sau ușor scăzută. Însă, nu există studii controlate care să evalueze efectele acestor terapii la pacienții cu BCR stadiile 3-5D cu tulburările ale metabolismului mineral.

Față de populația generală, la pacienții cu BCR stadiile 3-5D există mulți factori suplimentari care contribuie la apariția fracturilor. Calitatea scheletului osos este anormală din cauza tulburărilor metabolice specifice BCR și a terapiilor folosite. Deoarece patogenia bolii osoase la pacienții cu BCR este diferită de cea din osteoporoza postmenopauză, extrapolarea rezultatelor studiilor

pentru osteoporoză la pacienții cu BCR 3-5D nu este posibilă.

6.1. La pacienții cu BCR stadiile 1-2 cu osteoporoză și/sau cu risc ridicat de fracturi, diagnosticate pe baza criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, se recomandă același tratament ca în populația generală (1A).

Deseori, pacienții cu osteoporoză și BCR stadiile 1-2 nu sunt tratați, deși studiile arată că medicamentele cu acțiune anti-osteoporotică pot reduce riscul de fracturi și îmbunătăți calitatea vieții. Bifosfonații, raloxifenul și teriparatidul ar putea fi utilizați la acești pacienți cu stadii incipiente de BCR la fel ca în populația generală.

- **Bifosfonații** au fost studiați pe larg, dovedindu-și eficiența în reducerea riscului de fractură la pacienții cu osteoporoză în studii cu o durată de până la 5 ani. Ei acționează prin promovarea apoptozei osteoclastelor, reducând astfel resorbția osoasă și remodelarea osoasă consecutivă. Bifosfonații se acumulează la nivel osos, crescând densitatea minerală osoasă, cu un timp de înjumătățire de peste 10 ani. La pacienții cu funcție renală normală, aproximativ jumătate din doza administrată se leagă de os, iar restul este excretat în termen de câteva ore în urină. Prin urmare, cele mai multe țesuturi au o expunere de scurtă durată la medicament. Un alt efect este scăderea calcemiei și creșterea consecutivă a iPTH. Au o absorbție

intestinală redusă, astfel încât necesită administrarea dimineața, cu 1 oră înainte de masă. Dozele orale pot provoca frecvent iritații gastro-intestinale superioare. Administrarea intravenoasă poate provoca o reacție de fază acută, cu febră, leucopenie și dureri osoase. Hipocalcemii severe au fost raportate atunci când aceste medicamente au fost administrate la pacienții cu deficit de vitamină D. Efecte adverse neobișnuite ale bifosfonaților includ osteonecroza maxilarului, inflamație oculară, fibrilație atrială, ulceratii esofagiene, dureri osoase și sindrom nefrotic.

- **Tertiparatidul (1-34 PTH recombinant)** este singurul medicament disponibil în prezent care crește formarea de os nou și stimulează remodelarea osoasă spre deosebire de terapia antiresorbtivă. Durata efectului anabolic al teriparatidului este de aproximativ 12-18 luni. Utilizarea anterioară sau concomitentă a bifosfonaților atenuază efectul anabolic la nivelul osului spongios. Ca efecte secundare, menționăm greața, vărsăturile, cefaleea, hipotensiunea, iar biologic hiperuricemia și hipercalcemia, toate aceste fiind moderate. În prezent, nu se știe dacă administrarea de 1-34 PTH ar avea efecte anabolice la pacienții care au deja iPTH crescut, sau la pacienții cu rezistență la PTH.
- **Raloxifenul** este un modulator selectiv al receptorilor de estrogen. Este aprobat pentru

tratamentul osteoporozei post-menopauză. Acest medicament acționează ca agonist al receptorilor de estrogen din os și ca antagonist al receptorilor estrogenici la nivelul sânului și uterului, minimalizând astfel riscul de cancer de sân sau uterin. Mai multe studii clinice mari au demonstrat o reducere a incidenței fracturilor vertebrale în cazul tratamentului cu raloxifen, dar nu și a fracturilor non-vertebrale. La fel ca în cazul terapiei cu estrogeni, raloxifenul favorizează apariția trombozelor venosase. Deși tratamentul cu raloxifen îmbunătățește profilul lipidic (scade LDL-colesterolul și crește HDL-colesterolul), nu are nici un efect asupra bolilor cardio-vasculare față de *placebo* la pacienți cu boli coronariene preexistente. În schimb, s-a observat o creștere a riscului de accident vascular cerebral la femeile cu antecedente de boală coronariană sau infarct miocardic acut. În ceea ce privește incidența cancerului de sân, în special cel care prezintă receptori pentru estrogeni, s-a observat o reducere cu aproximativ 50% față de *placebo*, similară cu cea obținută cu tamoxifen. Raloxifenul nu este indicat la femeile în premenopauză, deoarece poate interfera cu estrogenul nativ.

6.2. La pacienții cu BCR stadiul 3 cu niveluri ale PTH în intervalul de referință, care asociază osteoporoză și/sau cu risc ridicat de fractură, diagnosticate pe baza criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, se sugerează același tratament ca pentru populația generală (2B).

Nu există studii clinice ale medicamentelor antiabsorbitive concepute special pentru pacienții cu stadii 3-5 ale BCR, astfel de pacienți fiind excluși din majoritatea studiilor pentru tratamentul osteoporozei. Cu toate acestea, datorită utilizării drept criteriu de excludere în unele studii a creatininei serice, și nu a *clearance*-ului creatininei, unii pacienți cu Boală cronică de rinichi (creatinină normală, însă *clearance*-ul creatininei scăzut) au fost accidental înrolați în aceste studii. Au fost excluși din aceste studii toți pacienții cu iPTH ridicat, precum și toți care prezentau anomalii biochimice specifice tulburărilor metabolismului mineral din BCR. Analize *post hoc* au fost realizate pentru a evalua efectele bifosfonaților, ale teriparatidului și ale raloxifenului asupra TMO-BCR și asupra riscului de fractură. Rezultatele sugerează rolul benefic al acestor terapii în tratamentul osteoporozei, însă, fiind analize *post hoc* ale unor studii care au exclus bolnavii cu anomalii ale metabolismului mineral și valori mari ale PTH, nu pot fi generalizate la toți pacienții cu BCR stadiul 3.

Grupul de lucru ERBP susține utilizarea bifosfonaților pentru stadiul 3a (RFG între 45 și 60ml/min), deoarece acești pacienți au mai puține

șanse să progreseze spre BCR stadiul 4 sau dializă, situație în care excreția bifosfonaților, care este preponderent renală, s-ar reduce semnificativ. Pentru pacienții aflați în stadiul 3b (RFG 30-44 ml/min), se recomandă reducerea sau spațierea dozelor, din cauza creșterii toxicității renale și a acumulării excesive, care pot fi responsabile de apariția osului adinamic.

6.3. La pacienții cu BCR stadiul 3, cu anomalii biochimice specifice TMO-BCR și densitate minerală osoasă scăzută (DMO), se sugerează ca măsurile de tratament să țină seama de amploarea și de reversibilitatea anomaliilor biochimice, de rata de progresie a BCR și poate fi luată în considerație o eventuală biopsie osoasă (2D).

Având în vedere heterogenitatea pacienților cu BCR stadiul 3 din punctul de vedere al evoluției bolii renale, a ratei de progresie și a severității tulburărilor metabolismului mineral și osos, se recomandă individualizarea tratamentului. La pacienții la care hiperparatiroidismul secundar a fost corectat, cu rată de filtrare glomerulară staționară și la care riscul de fractură depășește riscul de inducere pe termen lung a bolii osoase adinamice, terapia cu bifosfonați poate fi inițiată. Această terapie este, însă, eficientă doar în cazul unui *turnover* osos crescut, de aceea biopsia osoasă este necesară înainte de a iniția un astfel de tratament.

6.4. La pacienții cu BCR stadiile 4-5D și anomalii biochimice, cu DMO scăzută și/sau fracturi de fragilitate, se sugerează efectuarea de investigații suplimentare, inclusiv biopsie osoasă, înainte de inițierea terapiei anti-resorbitive (2C).

Eficacitatea pe termen lung a bifosfonaților, teriparatidului sau a raloxifenului la pacienții cu BCR stadiile 4-5D care asociază TMO-BCR rămâne necunoscută. Prin urmare, utilizarea regulată a acestor medicamente, în special datorită potențialelor efecte adverse, nu este recomandată.

- Bifosfonații – deși studiile sunt limitate, se pare că administrarea acestora ar putea fi benefică pentru pacienții cu densitate minerală osoasă scăzută, cu *turnover* osos crescut și cu iPTH bine controlat. Studii prospective randomizate sunt necesare pentru a confirma acest lucru, farmacodinamia acestor medicamente în aceste stadii de BCR ar trebui să fie mai bine definită.
- Teriparatidul - nu există date privind utilizarea teriparatidului la pacienții cu BCR std. 4-5D. Din punct de vedere teoretic, HPT preexistent ar putea fi exacerbât de teriparatid, iar efectele anabolice nu ar putea fi capabile să depășească efectele resorbitive. În plus, pacienții cu boală osoasă renală prezintă o rezistență la acțiunile scheletice ale PTH, prin urmare, nu pot răspunde la injecții intermitente cu doze uzuale PTH 1-34. Teriparatidul ar putea fi util la pacienții cu boală osoasă dinamică sau cu hipoparatiroidism post-paratiroidectomie, însă,

până în prezent nu există nici o dovadă care să susțină acest lucru.

- Raloxifen - din punct de vedere fiziologic, raloxifenul ar părea să aibă un efect pozitiv asupra sistemului osos la femeile postmenopauză cu boală osoasă renală, iar reducerea riscului de cancer mamar ar putea fi un beneficiu suplimentar important. Cu toate acestea, raloxifenul crește riscul de tromboembolism, studii suplimentare fiind necesare pentru a determina dacă riscurile de tromboză a accesului vascular sau de tromboembolism sunt mai frecvente la femeile cu BCR std. 5D. Acest medicament este metabolizat la nivel hepatic, spre deosebire de bifosfonați, însă datele cu privire la farmacocinetica raloxifenului la pacienții dializați sunt insuficiente.

6.5. La copii și adolescenți cu BCR stadiile 2-5D și deficite staturale, tratamentul cu hormon de creștere uman recombinant este recomandat atunci când se dorește creștere suplimentară, după corectarea malnutriției și ale anomaliilor biochimice ale metabolismului mineral și osos (1A).

Deși datele existente sunt limitate, ele sugerează utilitatea tratamentului cu hormon de creștere ($28 \text{ UI/m}^2/\text{săptămână}$) la copiii cu Boală cronică de rinichi. De asemenea sunt foarte puține datele privind biopsia osoasă la copiii tratați cu hormon de creștere. Efectele adverse ale acestui tratament sunt limitate. Dificultatea principală

derivă din slaba aderență a pacienților la acest tratament compus dintr-un regim de injecții zilnice, subcutanate.

SECȚIUNEA A III-A: EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL TMO-BCR ASOCIATE TRANSPLANTULUI RENAL

Tulburările metabolismului mineral și osos sunt o cauză comună de morbiditate la pacienții cu transplant renal, iar boala osoasă renală preexistentă poate continua, chiar la pacienții cu funcție renală normală post-transplant. În plus, majoritatea pacienților transplantați renal are un anumit grad de afectare renală cronică, astfel încât manifestările bolii osoase renale pot fi prezente. De asemenea, terapiile specifice imunosupresoare, în special corticosteroizii, pot complica tratamentul tulburărilor minerale și osoase la acești pacienți.

7.1. La pacienții în perioada imediat post-transplant renal, se recomandă măsurarea nivelurilor serice ale calciului și fosfatului cel puțin o dată pe săptămână, până când devin stabile (1B).

La fel ca în cazul pacienților cu BCR stadiile 3-5 și tulburării ale metabolismului mineral și osos, pacienților transplantați renal trebuie să li se monitorizeze atent nivelurile serice ale calciului, fosfatului și iPTH, indiferent de funcția renală. În prima lună după transplantul renal, concentrațiile plasmatice de calciu și fosfor trebuie să fie

măsurate cel puțin săptămânal. Pacienții cu HPT secundar sever pretransplant vor continua să aibă secreție excesivă de PTH, iar în prezența rinichiului transplantat, va fi stimulată reabsorbția renală a calciului cu riscul apariției hipercalcemiei. De asemenea, va fi redusă reabsorbția tubulară de fosfat, mulți pacienți transplantați, dacă nu chiar majoritatea, dezvoltând hipofosfatemie ($<3,1$ mg/dl sau $1,0$ mmol/l). Astfel, în perioada imediat posttransplant, pot fi identificate fluctuații mari ale calciului și fosforului seric, de unde necesitatea monitorizării frecvente.

7.2. La pacienții cu transplant renal, este rezonabil ca frecvența monitorizării calciului, fosfatului și iPTH să se bazeze pe prezența și rata de progresie a BCR. Intervale rezonabile de monitorizare sunt:

- În stadiile BCR 1-3T, pentru calciu seric și fosfat, la fiecare 3-6 luni, iar pentru iPTH, o dată, cu eventuale redozări ulterioare în funcție de nivelul de bază și progresia BCR;
- În BCR stadiul 4T, pentru calciu seric și fosfat, la fiecare 1-3 luni, iar pentru iPTH, la fiecare 6-12 luni;
- În BCR stadiul 5T, pentru calciu seric și fosfat, la fiecare 1-3 luni, iar pentru iPTH, la fiecare 3-6 luni;
- În stadiile BCR 3-5T, determinarea fosfatazei alcaline se va realiza anual, sau mai frecvent în prezența nivelurilor iPTH ridicate;

- La pacienții transplantați renal, aflați în tratament pentru TMO-BCR, sau la care sunt identificate anomalii biochimice specifice, este rezonabil să se crească frecvența determinărilor pentru a monitoriza, pe de o parte eficiența tratamentului, iar pe de altă parte posibilele efecte adverse. Aceste anomalii pot fi abordate la fel ca în cazul pacienților cu BCR stadiile 3-5.

Pacienții cu transplant renal au, de obicei, un anumit grad de reducere a filtratului glomerular și, prin urmare, TMO-BCR poate fi prezentă. Nu există studii clinice care să cerceteze în mod special frecvența optimă de monitorizare a parametrilor metabolismului mineral și osos în populația transplantată. Cu toate acestea, prevalența anomaliilor biochimice, riscurile asociate și tratamentul ar trebuie să fie similare la pacienții transplantați și la cei non-transplantați. Totuși, există unele considerații speciale. Hipercalcemia după transplantul renal este de obicei cauzată de HPT preexistent din perioada pretransplant. Creșterea calciului seric poate persista mai mulți ani după transplant. La pacienții cu hiperplazie nodulară paratiroidiană non-supresibilă, secreția persistent crescută a iPTH, chiar după restaurarea funcției renale, determină menținerea unui *turnover* osos crescut. La 30-50% din primitorii de transplant, persistă secreția anormală de PTH. Atunci când provoacă hipercalcemie, paratiroidectomia se impune.

7.3. La pacienții cu BCR stadiile 1-5T, se sugerează determinarea nivelului seric al 25(OH) vitaminei D la luarea în evidență. Dozarea poate fi repetată în funcție de valorile inițiale și de eventualele intervenții terapeutice (2C).

Deoarece deficitul de vitamină D este relativ frecvent după transplantul renal, o evaluare inițială este necesară pentru corectarea acestuia.

7.4. La pacienții cu BCR stadiile 1-5T, se sugerează corectarea deficitului de vitamină D urmând strategia de tratament recomandată pentru populația generală (2C).

Numeroase studii au demonstrat faptul că deficitul de vitamină D este asociat cu boli cardiovasculare, autoimune, boli maligne, boli osoase și rezistență la insulină. Din păcate, nu există studii randomizate care să evalueze efectele tratamentului cu vitamină D nativă la pacienții cu transplant renal. Având în vedere frecvența mare a deficitului de vitamină D la pacienții transplantați, precum și prevalența mare a multora dintre afecțiunile asociate deficitului de vitamină D în populația generală, se recomandă suplimentarea cu vitamină D nativă (colecalfiferol sau ergocalciferol) în cazul deficitului. Nu sunt date clare, însă, asupra dozelor de vitamină D ce ar trebui folosite și nici despre nivelul seric țintă de 25 (OH) vitamină D.

7.5. La pacienții cu transplant renal și rată de filtrare glomerulară estimată mai mare de 30 ml/min pe 1,73 m², se sugerează măsurarea densității minerale osoase în primele 3 luni după transplantul renal, în cazul în care primesc corticosteroizi sau au factori de risc pentru osteoporoză similari populației generale (2D).

Boala osoasă posttransplant este o afecțiune complexă, care se extinde dincolo de simple modificări ale densității minerale osoase. Abordarea acesteia ar trebui să țină cont de trei aspecte:

- tratamentul optim al bolii osoase renale înainte de transplantul de rinichi;
- prevenirea pierderii osoase pe parcursul primului an după transplant și
- tratarea masei osoase scăzute ulterior.

Nu există studii care abordează direct prevenirea fracturilor, riscul de spitalizare sau mortalitatea legate de TMO-BCR la primitorii de transplant renal. Există doar un singur studiu care relevă că densitatea minerală osoasă scăzută, evaluată prin osteodensitometrie, este un factor predictiv al riscului de fractură la primitorii de transplant renal.

Etiologia bolii osoase posttransplant renal este probabil influențată de reducerea funcției renale din perioadele pre- și posttransplant renal, având în vedere că majoritatea pacienților au un anume grad de disfuncție a grefei renale. De aceea, studiile efectuate la pacienți cu transplant ale altor organe solide nu sunt superpozabile pentru

pacienții transplantați renal. Osteodensitometria trebuie să fie rezervată pacienților cu risc ridicat, inclusiv celor care primesc doze semnificative de corticosteroizi, sau celor cu factori de risc pentru osteoporoză similari populației generale. De asemenea, *screening*-ul osteodensitometric după transplantul renal ar trebui să rezervat numai pacienților cu BCR stadiile 1-3T, deoarece densitatea minerală osoasă nu are valori predictive cunoscute la pacienții în stadiile 4-5T.

7.6. La pacienții aflați în primele 12 luni post-transplant renal cu o rată de filtrare glomerulară estimată mai mare de aproximativ 30 ml/min pe 1,73 m² și densitate minerală osoasă scăzută, se sugerează tratament cu vitamină D, calcitriol/ alcahidol sau cu bifosfonați (2D).

- Se sugerează alegerea tratamentului în funcție de nivelurile calcemiei, fosfatemiei, iPTH, fosfatazei alcaline și 25(OH)D (2C).
- Biopsia osoasă trebuie luată în considerație pentru ghidarea tratamentului, în special înainte de utilizarea bifosfonaților datorită incidenței crescute a bolii osoase dinamice.
- Datele existente sunt insuficiente pentru a conduce tratamentul, după primele 12 luni posttransplant.

Până în prezent, nu există studii controlate randomizate care să evalueze efectele, benefice sau nocive, ale vitaminei D sau ale bifosfonaților, pentru

prevenția fracturilor, a reducerii ratei spitalizărilor sau a mortalității la pacienții transplantați renal. Studiile existente care au examinat efectele calcitriolului sau ale activatorilor receptorilor vitaminei D în prevenția bolii osoase la pacientul transplantaat au relevat o îmbunătățire a DMO fără efecte secundare semnificative. În cazul bifosonaților, s-a constatat, de asemenea, o îmbunătățire a DMO, însă cu creșterea riscului de boală osoasă adinamică. Însă, clinicienii ar trebui să fie conștienți de complexitatea bolii osoase la pacientul transplantaat și să ia în considerare dozarea calcemiei, a fosfatemiei, iPTH, a FA serice și, eventual, efectuarea biopsiei osoase pentru a ghida opțiunile terapeutice, mai degrabă decât să se concentreze doar pe osteodensitometrie.

7.7. Se sugerează că osteodensitometria să nu fie efectuată de rutină la pacienții cu BCR stadiile 4-5T, deoarece densitatea minerală osoasă nu prezice riscul de fractură la fel ca în populația generală și nu prezice tipul de boală osoasă asociată transplantului de rinichi (2B).

7.8. La pacienții cu BCR stadiile 4-5T cu valori reduse ale densității minerale osoase, se sugerează același tratament ca la pacienții cu BCR stadiile 4-5 (exceptând stadiul 5D) (2C).

Chiar dacă osteodensitometria nu se recomandă de rutină la pacienții cu BCR stadiile 4-5T, în cazul în care, totuși, aceasta este realizată și se detectează o

densitate minerală osoasă scăzută, pacienții ar trebui să fie evaluați și tratați pentru TMO-BCR la fel ca și cei fără transplant renal (vezi **Capitolele 3-6**).

Bibliografie selectivă

- Armas L. A. G., Hollis B. W., Heany R. P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:5387-5391, 2004.
- Block, G. A., Spiegel, D. M., Ehrlich, J., și col. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005.
- Block G. A., Klassen P. S., Lazarus J. M. și col. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004.
- Block G. A., Raggi P., Bellasi A., Kooienga L., Spiege D. M. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 71:438–441, 2007.
- Brown A. J., Dusso A., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol*. 1999.
- Cannata-Andia J., Passlick-Deetjen J., Ritz E. Management of the Renal Patient: Expert's Recommendations and Clinical Algorithms on Renal Osteodystrophy. Pabst Science Publishers, Lengerich, 2001.
- Chertow, G. M., Burke, S. K., Raggi, P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002.
- Coen G., Manni M., Addari O., Ballanti P., Pasquali M., Chicca S., Mazzaferro S., Napoletano I., Sardella D., Bonucci E.: Metabolic acidosis and osteodystrophic bone disease in predialysis chronic renal failure: Effect of calcitriol treatment. *Miner Electrolyte Metab* 21:375-382, 1995.

- Covic A. și col. Hemodializa-Principii teoretice și practice. Casa Editorială Demiurg 2010.
- Coco M., Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000.
- Covic A. și col. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009.
- Cunningham, J., Danese, M., Olson, K., și col. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005.
- Danese M. și col. Consistent Control of Mineral and Bone Disorder in Incident Hemodialysis Patients *Clin J Am Soc Nephrol*.
- Danese M. D. și col. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006.
- Dobrez D. G., Mathes A., Amdahl M. și col. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004.
- Drüeke T. B., Moe S., Langman C. B. Treatment approaches in CKD. În *Clinical guide to bone and mineral metabolism in CKD*, ed. Olgaard K. National Kidney Foundation Inc., 2006:111-137.
- Fosrenol [package insert]. Wayne, PA; Shire US Inc.; April 2008.
- Giachelli C. și col. The emerging role of phosphate

in vascular calcification *Kidney International* (2009).

- Goldsmith D. și col. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant* 2010.
- Goldsmith D. Covic A. și col. Systematic Review of the Evidence Underlying the Association Between Mineral Metabolism Disturbances and Risk of Fracture and Need for Parathyroidectomy in CKD *Am J Kidney Dis*(2009).
- Fukagawa M., Kazama J. J., Shigematsu T. Management of patients with advanced secondary hyperparathyroidism: the Japanese approach. *Nephrol Dial Transpl*, 17(9):1553-1557, 2002.
- Haris A., Sherrard D. J., Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int*, 70:931-937, 2006.
- Heaf, J. G. Bone disease after renal transplantation. *Transplantation* 2003.
- Huybers S. și col. Vascular calcification in chronic kidney disease: New developments in drug therapy *Kidney International* (2007).
- Ishimura E., Okuno S., Kitatani K. și col. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007.
- Ishimura E., Okuno S., Yamakawa T. și col. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res* 2007.
- Jean G., Souberbielle J.-C., Chazot C. Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis

patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol Dial Transplant*, 24(12):3799-3805, 2009.

- Kaneko T. M. și col. Clinical epidemiology of longbone fractures in patients receiving hemodialysis. *Clin Orthop Relat Res* 2007.
- Kalpakian M. A., Mehrotra R. Vascular calcification and disordered mineral metabolism in dialysis patients. *Semin Dial* 2007.
- Kanbay M., Goldsmith D., Uyar M. E. și col. Magnesium in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Blood Purif* 2009.
- Kalantar-Zadeh K. și col. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney International* (2010).
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003.
- KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (BCR-MBD). *Kidney Int* 2009.
- Kestenbaum B. Phosphate Metabolism in the Setting of Chronic Kidney Disease: Significance and Recommendations for Treatment. *Semin Dial*, 20(4): 286-294, 2007.
- Lefebvre A., de Vernejoul M. C., Gueris J., Goldfarb B., Graulet A. M., Morieux C.: Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int*, 36:1112-1118, 1989.
- Levin A. și col. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to

evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007.

- Locatelli F., Cannata-Andia J. B., Drüeke T. B., Hörl W. H., Fouque D., Heimbürger O., Ritz E. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transpl*, 17(5):723-731, 2002.
- Martin K. J., Gonzalez E.A. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 18:875-885, 2007.
- Matias P. J., Jorge C., Ferreira C. și col. Cholecalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients: Effects on Mineral Metabolism, Inflammation, and Cardiac Dimension Parameters. *CJASN*, 2010, doi: 10.2215/CJN.06510909.
- Moe, S. M., Chertow, G. M., Coburn, J. W., și col. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL. *Kidney Int* 2005.
- Mitsopoulos E., Zanos S., Ginikopoulou E. și col. Initial dosing of paricalcitol based on PTH levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 48(1):114-121, 2006.
- Mittalhenkle A. și col.. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2004.
- Mizobuchi M., Finch J. L., Martin D. R., Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007.
- Pavlovic D., Tomic Brzac H. Ultrasonographic evaluation of parathyroid hyperplasia in dialysis patients. *Sci World J*. 2006.

- Rix M. și col. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999.
- Ross E. A., Tian J., Abboud H. și col. Paricalcitol capsules for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol*, 28(1):97-106, 2008.
- Rodriguez M., Nemeth E., Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005.
- Societatea Română de Nefrologie. Ghiduri de practica medicala – Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi. Editura Infomedica 2005.
- Shahapuni I., Mansour J., Harbouche L. și col. How Do Calcimimetics Fit Into the Management of Parathyroid Hormone, Calcium, and Phosphate Disturbances in Dialysis Patients? *Semin Dial*, 18(3):226-238, 2005.
- Sprague S. M., Llach F., Amdahl M., Tacetta C., Battle D. Paricalcitol vs. calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2003;
- Sprague M. și col. Use of vitamin D in chronic kidney disease patients *Kidney International* 2010.
- Sprague S. M., și col. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with BCR stages 3 and 4: A randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009.
- Slatopolsky E., Liapis H., Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. *Kidney Int*, 68:2809-2813, 2005.
- Spasovski G. B., Sikole A., Gelev S. și col. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment

with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant*, 21 (8):2217-2224, 2006.

- Tentori F. și col. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008.
- Tonelli M. și col. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. Oct. 2007.
- Tominaga Y., Tanaka Y., Sato K., Nagasaka T., Takagi H. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol*. 1997.
- Tominaga Y. Surgical Treatment of Secondary Hyperparathyroidism due to Chronic Kidney Disease. *Upsala J Med Sci*, 111(3):277-292, 2006.
- Tzanakis I., Pras A., Kounali D. și col. Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: a possible protective role of magnesium. *Nephrol Dial Transplant* 1997.
- Ureña T. P., Prie D., Beck L., Friedlander G. New therapies for uremic secondary hyperparathyroidism. *J Renal Nutr*, 16(2):87-99, 2006.
- Wallace A. M., Gibson S., de la Hunty A., Lamberg-Allardt C., Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: Current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010, doi: 10.1016/j. steroids. 2010.02.012.

Indice general

A N E X E

Anexa 1.

Acțiunile vitaminei D. Tratamentul cu vitamina D

A) Acțiunile vitaminei D

• Acțiuni clasice

- Creșterea absorbției intestinale a calciului și fosfatului
- Inhibiția directă a secreției de PTH
- Inhibiția proliferării celulelor paratiroide
- Favorizează mineralizarea osteoidului

• Acțiuni pleiotrope

- Antiproteinuric: protecție podocitară prin stimularea producției de podocină și nefrină
- Inhibiție sistem RAA: blocarea AMPc
- Antiinflamator: inhibă secreția TNF- α
- Imunomodulator: modifică răspunsul limfocitelor T-helper
- Acțiune antiproliferativă și de stimulare a diferențierii celulare: piele, cord, linia mieloidă
- Protecție neuronală împotriva proceselor degenerative
- Stimulează funcțiile celulelor Sertoli și spermatogeneza
- Stimulează secreția de insulină
- Controlează sinteza hepatică de glicogen și transferină

B) Tratamentul cu vitamine D

La dezvoltarea TMO-BCR contribuie:

- deficitul nutrițional de vitamină D din cauze variate;
- reducerea sintezei de calcitriol în rinichi ca urmare a reducerii masei funcționale renale sau a unor factori inhibitori ai 1 α -hidroxilazei (hiperfosfatemie, FGF-23).

Ca urmare, obiectivele terapiei cu vitamină D nativă și activatori ai receptorilor vitaminei D în BCR sunt:

- substituție hormonală (înlocuirea deficitului nutrițional de vitamină D), ca tratament profilactic al hiperparatiroidismului secundar, când există concentrații scăzute ale 25(OH)D (<30 ng/mL) asociate sau nu cu iPTH crescut;
- supresie farmacologică a hiperfuncției glandelor paratiroide, ca tratament al hiperparatiroidismului secundar.

În plus, trebuie avute în vedere și efectele pleiotrope ale vitaminelor D.

Tratamentul cu vitamină D și VDRA poate fi limitat de efecte adverse consecutive creșterii absorbției intestinale a calciului și fosfaților, precum și supresiei excesive a glandelor paratiroide. Calcemia, fosfatemia și nivelul iPTH seric trebuie atent monitorizate și administrarea întreruptă dacă apar hipercalcemie, hiperfosfatemie sau scădere persistentă a iPTH sub valorile

recomandate pentru stadiul BCR.

Pot fi asociați chelatori intestinali de fosfat a căror prescriere va fi modulată în funcție de evoluția parametrilor biochimici:

- în caz de hiperfosfatemie - se inițiază/se crește doza chelatorului intestinal de fosfat;
- în caz de hipercalcemie persistentă - se reduce/se întrerupe doza chelatorului de fosfat calcic și/sau se introduce chelator de fosfat non-calcic;
- în caz de iPTH persistent scăzut sub valorile recomandate pentru stadiul BCR - se reduce/se întrerupe doza chelatorului de fosfat calcic și/sau se introduce chelator de fosfat non-calcic.

La pacienții dializați, pe parcursul tratamentului cu VDRA este recomandat dializant cu 1,5mmol/l calciu, iar în cazul tendinței de a dezvolta hipercalcemie, va fi utilizat dializant cu 1,25 mmol/l calciu.

Preparate disponibile

Proprietățile farmacologice și dozele uzuale ale principalelor preparate de vitamina D nativă și VDRA sunt prezentate mai jos.

Preparate de vitamină D nativă

În stadiile 3-5 ale BCR, deficitul nutrițional de vitamină D reflectat prin reducerea nivelului seric al 25(OH)D poate fi un contributor mai important decât deficitul 1 α -hidroxilazei renale la reducerea vitaminei D₃ active.

Preparate de vitamine D – proprietăți farmacologice și doze

Preparat	Activare <i>in vivo</i>	T1/2	Efect calcemic	Doză de inițiere recomandată în BCR		
				stadii 3-5	stadiul 5D (iPTH<600)	std. 5D (iPTH>600)
Ergocalciferol	H/R	40 zile	?	50.000 UI/săpt, po	-	-
Colecalciferol	H/R	7 zile	10-30 zile	1.000 UI/zi, po	-	-
Calcitriol	nu	16-22 h	3-5 zile	0,25 μg/zi, po	0,5-1,5 μg/HD, po/iv	1-3 μg/HD, po/iv
Alfa-calcidol	H	15-30 h	?	0,25 μg/zi, po	0,25-1 μg/HD, po/iv	1-3 μg/HD, po/iv
Doxercalciferol	H	32-37 h	?	2,5 μg x 3/săpt, po	5 μg/HD po, 2 μg/HD iv	5-10 μg/HD po, 2-4 μg/HD iv
Paricalcitol	nu	15-16 h	?	1-2 μg/zi, po	2,5-5 μg/HD iv	6-10 μg/HD iv

BCR: Boală cronică de rinichi; H: hepatică; R: renală; h: ore; po: *per os*; iv: intravenos; ?: necunoscut/ nedeterminat; HD: hemodializă.

Mai mult, studii recente au sugerat acțiuni tisulare directe ale 25(OH)D independent de conversia renală la calcitriol. De aceea este rezonabil a recomanda preparate de vitamină D nativă (colecalfiferol, ergocalciferol) ca primă treaptă terapeutică, cel puțin în stadiile 3-4 ale BCR.

Indicații: BCR stadiile 3-5 non-dializați dacă 25(OH)D serică este sub 30 ng/mL cu/fără iPTH peste limita superioară a testului de laborator utilizat.

Colecalciferol

Administrarea de colecalfiferol pare preferabilă deoarece există dovezi că vitamina D3 are o capacitate de creștere și menținere a nivelului 25(OH)D în ser de 3-10 ori mai puternică decât vitamina D2.

Doze:

- 20000-50000 UI/săptămână;
- 25-100μg (1000-4000UI)/zi timp de 6 luni. Aceste doze nu au modificat semnificativ calcemia și calciuria la subiecții sănătoși.

Ergocalciferol

Doze (dependent de severitatea deficitului nutrițional al vitaminei D):

- 25(OH)D serică <5 ng/mL – 50000 UI/săptămână *per os* timp de 12 săptămâni, apoi lunar până la 6 luni;
- 25(OH)D serică 5-15 ng/mL - 50000UI/ săptămână *per os* timp de 4 săptămâni, apoi lunar până la 6 luni;

- 25(OH)D serică 16-30 ng/mL – 50000 UI/lună *per os* până la 6 luni.

Derivați de vitamină D activă (hidroxilați în poziția 1):

În stadiul 5D al BCR, activitatea 1 α -hidroxilazei renale este mult redusă, astfel încât este rezonabil a recomanda derivaților de vitamină D dublu hidroxilați sau care nu necesită decât hidroxilare hepatică pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar.

Indicații:

- în BCR stadiile 3-5 non-dializați dacă iPTH seric rămâne crescut după tratament cu vitamina D nativă și 25(OH)D este >30 ng/mL;
- în BCR stadiul 5D dacă iPTH seric este crescut peste 9 ori limita superioară a testului de laborator utilizat.

Calcitriol (1,25 dihidroxi-colecalciferol) – Rocaltrol®

Este metabolitul natural cel mai activ al vitaminei D3.

Doza de inițiere:

- în BCR stadiile 3-5 non-dializați: 0,125-0,25 μ g/ zi *per os*;
- în BCR stadiul 5D:
 - 1,5-4,5 μ g/săptămână iv sau *per os* pentru iPTH 300-600 pg/mL;
 - 3-12 μ g/săptămână *per os* sau 3-9 μ g/săptămână iv pentru iPTH 600-1000 pg/mL;

- 9-21 $\mu\text{g/săptămână}$ *per os* sau 9-15 $\mu\text{g/săptămână}$ iv pentru $\text{iPTH} > 1000 \text{ pg/mL}$.

Ajustarea dozei: creșteri cu 0,5-1 $\mu\text{g/ședința}$ de HD la 2-4 săptămâni, până la atingerea obiectivului terapeutic (iPTH între 2-9 ori limita superioară a testului de laborator utilizat), fără a produce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Nu trebuie depășită doza de 4 μg la o administrare.

Doza săptămânală poate fi divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la ședințele de hemodializă.

Alfa-calcidol (1α -hidroxicalcidol) – One-Alpha[®], Alpha D3[®]

Este un derivat de vitamină D care necesită 25-hidroxilare la nivel hepatic. Inițierea tratamentului cu alicalcidol la pacienții hemodializați sau dializați peritoneal este indicată în caz de hiperparatiroidism secundar pentru scăderea concentrației serice de PTH la valori situate în intervalul țintă. Doza de α calcidol trebuie stabilită cu atenție pentru fiecare pacient prin monitorizarea concentrațiilor serice de PTH, calciu, fosfat și fosfatază alcalină, iar doza trebuie ajustată până la atingerea concentrațiilor țintă ale acestor parametri.

Doza de inițiere:

- în BCR stadiile 3-5 non-dializați: 0,25-0,5 $\mu\text{g/zi}$ *per os*;
- în BCR stadiul 5D: 1 $\mu\text{g/ședința}$ de HD pe cale

iv, de 3 ori/săptămână; se administrează în bolus (în decurs de aproximativ 30 de secunde, pe linia venoasă) la sfârșitul ședinței de hemodializă.

Ajustarea dozei: doza poate fi treptat crescută cu câte 10 g/săptămână (sub controlul săptămânal al calciului ionic) pentru a atinge iPTH între 2-9 ori limita superioară a testului de laborator utilizat, fără hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Nu trebuie depășită doza de 4 μg /ședința de HD sau de maxim 12 micrograme pe săptămână.

Doxercaliferol (1 α -hidroxi-vitamina D2)

Este un derivat al vitaminei D similar alfa-calcidolului.

Doza de inițiere:

- în BCR stadiile 3-5 non-dializați: 1 μg /zi sau 2,5 μg \times 3/săptămână *per os*;
- în BCR stadiul 5D:
 - 5-10 μg /ședința de HD *per os*, sau 2-4 μg /ședința HD iv \times 3 pe săptămână pentru iPTH >600 pg/mL;
 - 5 μg /ședința de HD *per os* sau 2 μg /ședința HD iv \times 3 pe săptămână pentru iPTH \leq 600 pg/mL.

Ajustarea dozei: creștere cu 0,5-2 μg /ședința de HD la 4 săptămâni interval pentru a atinge iPTH între 2-9 ori limita superioară a testului de laborator utilizat, cu monitorizarea calcemiei sau fosfatemiei. Doza uzuală de întreținere este de 5-8 μg /ședința HD pentru iPTH >600 pg/mL și 3-4 μg /

ședința HD pentru iPTH ≤ 600 pg/mL.

Este disponibil sub formă de soluție injectabilă în fiole de 2 și 4 μg sau capsule de 0,5 μg și 2,5 μg .

VDRA – Paricalcitol (Zemplar®)

Este VDRA selectiv, cu acțiune predominantă asupra glandei paratiroide față de intestin și os.

Mod de administrare :

- în BCR stadile 3-5 non-dializați:

Doza de inițiere:

- 2 $\mu\text{g}/\text{zi}$ sau 4 μg x3/săptămână pentru iPTH >500 pg/mL;
- 1 $\mu\text{g}/\text{zi}$ sau 2 μg x3/săptămână pentru iPTH ≤ 500 pg/mL;

Ajustarea dozei (la 2-4 săptămâni interval):

- iPTH scade cu $<30\%$ sau crește - crește doza cu 1 $\mu\text{g}/\text{zi}$ sau cu 2 μg x3/săptămână;
- iPTH scade cu 30-60 % - se menține doza;
- iPTH scade cu $>60\%$ - se reduce doza 1 $\mu\text{g}/\text{zi}$ sau cu 2 μg de 3 ori/săptămână. Dacă doza inițială coincide cu cea indicată pentru reducere, scădere dozei va fi realizată prin creșterea intervalului între administrări astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;
- iPTH <60 pg/ml - se întrerupe administrarea și se monitorizează.

- în BCR stadiul 5D:

Doza de inițiere:

- iPTH (pg/ml)/120 la administrarea intravenoasă, ceea ce înseamnă aproximativ 0,04-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

(2,8-7 μg) administrat în bolus/ședința de dializă

- iPTH (pg/ml)/80 la administrarea orală.

Ajustarea dozei: creștere cu 2-4 μg la fiecare 2-4 săptămâni până se obține reducerea iPTH cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16 μg \times 3/săptămână.

- iPTH scade cu <30 % - se crește doza;
- iPTH scade cu 30-60% - se menține doza;
- iPTH scade cu >60% - se reduce doza;
- iPTH scade sub de două ori limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se întrerupe administrarea și se monitorizează.

În caz de hipercalcemie, se scade doza cu 2-4 μg . Doza se reduce până la normalizarea calcemiei. Se pot de asemenea restricționa chelatorii de fosfor cu conținut în calciu sau înlocuiți cu sevelamer/lantanum.

Este disponibil sub formă de soluție 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, în fiole de 1 și 2 mL sau capsule de 1 μg , 2 μg și 4 μg .

Anexa 2.

Conținutul în fosfor al principalelor alimente

Aliment	Fosfat (mg/100 g produs)
Brânză burduf	145
Brânză de vacă	160
Lapte integral	92
Cașcaval	600
Lapte praf	714
Ou	216
Gălbenuș de ou	590
Concentrat de carne (cub)	2380
Ficat de pasăre	240
Carne porc	152
Carne vita	180
Sardine în ulei	430
Ton în ulei	294
Crap	216
Păstrav	242
Macrou	240
Cartofi prăjiți	169
Biscuiți	109
Grâu încolțit	1100
Pâine alba	265
Orez	120
Spaghete	165
Cafea (praf)	350
Coca Cola	15
Alune	333
Ciocolată	242
Muștar	134

Anexa 3.

Tratamentul cu cinacalcet (MIMPARA[®])

Administrarea cinacalcet poate fi recomandată ca terapie de rezervă la bolnavii adulți dializați cu hiperparatiroidism secundar (iPTH persistent peste 9 ori limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat) necontrolat prin alte mijloace terapeutice, în monoterapie sau în asocieră cu derivați ai vitaminei D și chelatori intestinali de fosfați, dacă nivelul calciului seric total corectat este $\geq 8,4$ mg/dL.

Criteria de inițiere a terapiei

- iPTH persistent crescut peste 9 ori limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (la două determinări consecutive în interval de 3 luni):
 - sub tratament corect condus cu activatori ai receptorilor vitaminei D și chelatori intestinali de fosfați, când calcemia corectată este $\geq 8,4$ mg/dL;
 - cu hipercalcemie $>10,5$ mg/dL și/sau hiperfosfatemie, când administrarea derivaților vitaminei D este contraindicată;
- Episoade repetate și persistente de hipercalcemie $>10,5$ mg/dL sub tratamentul cu activatori ai receptorilor vitaminei D, care nu răspunde la reducerea calciului în dializant, dacă iPTH este crescut peste 2-3 ori limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat.

Înainte de administrarea calcimimeticelor, la bolnavii cu hipercalcemie persistentă/recurentă, este indicată evaluarea pentru excluderea bolii osoase adinamice (eventual cu biopsie osoasă și/sau aluminemie).

Mod de administrare și posologie

Cinacalcet hidroclohid este disponibil sub formă de tablete de 30 mg, 60 mg și 90 mg. Este administrat pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă. Tabletele trebuie înghițite întregi și nu trebuie divizate.

Doza de inițiere recomandată este de 30mg, o dată pe zi.

Doza optimă în tratamentul de întreținere variază între 30-180 mg/zi și trebuie individualizată (uzual 60-90 mg/zi).

Ajustarea dozei trebuie efectuată la 2-4 săptămâni interval prin creșterea secvențială a dozei cu 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH, fără apariția hipocalcemiei: 30 mg x 2/zi, 90 mg o dată pe zi, 60 mg x 2/zi, 90 mg x 2/zi.

Calcemia trebuie determinată săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei și lunar în timpul tratamentului de întreținere cu cinacalcet, iar dozele trebuie ajustate în funcție de aceasta și de apariția semnelor clinice de hipocalcemie (parestezii, mialgii, crampe musculare, tetanie, convulsii):

- calcemie >8,4 mg/dL – doza de cinacalcet este

menținută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;

- calcemie între 7,5-8,4 mg/dL sau apariția semnelor clinice de hipocalcemie:
 - se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu;
 - se crește concentrația calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), dacă era utilizat un dializant cu calciu mai mic;
 - se adaugă sau se cresc dozele activatorilor receptorilor vitaminei D, dacă fosfatemia este sub 5,5 mg/dl;
- calcemie sub 7,5 mg/dL sau persistența semnelor clinice de hipocalcemie după măsurile terapeutice anterioare:
 - întreruperea administrării cinacalcet până la normalizarea calcemiei și dispariția manifestărilor clinice;
 - reluarea administrării cinacalcet după o întrerupere determinată de un episod de hipocalcemie trebuie efectuată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

Nivelul parathormonului seric trebuie, de asemenea, monitorizat regulat în timpul terapiei cu cinacalcet: lunar în fazele de inițiere și ajustare a dozei și trimestrial pe parcursul tratamentului de întreținere. Administrarea cinacalcet trebuie întreruptă dacă iPTH scade sub de 2 ori limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat.

Ajustarea dozei de cinacalcet și monitorizarea mai frecventă a calcemiei și iPTH pot fi necesare la pacienții tratați cu medicamente care inhibă citocromul P450: eritromicină, ketoconazol, itraconazol.

Lista figurilor

Figura 1. <i>Principalele mecanisme patogenice ale tulburărilor minerale osoase din boala cronică de rinichi (BCR)</i>	18
Figura 2. <i>Tulburările metabolismului mineral și osos asociate BCR</i>	21
Figura 3. <i>Prevalența hiperparatiroidismului, a hipocalcemiei și a hiperfosfatemiei în funcție de RFG</i>	46
Figura 4. <i>Mecanismele homeostaziei calciului</i>	55
Figura 5. <i>Mecanismele homeostaziei fosfatului</i>	58
Figura 6. <i>Principalele aspecte histopatologice ale bolii osoase renale</i>	66
Figura 7. <i>Patogeneza calcificărilor vasculare</i>	76
Figura 8. <i>Radiografie latero-lombară și scorul Kauppila pentru cuantificarea calcificărilor vasculare</i>	79
Figura 9. <i>Algoritm pentru administrarea chelatorilor de fosfați</i>	93
Figura 10. <i>Algoritm de tratament al hiperparatiroidismului secundar</i>	106
Figura 11. <i>Evoluția hiperparatiroidismului secundar</i>	129

Lista tabelelor

Tabel I. <i>Clasificarea recomandărilor</i>	16
Tabel II. <i>Clasificarea KDIGO a tulburărilor minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi (TMO-BCR)</i>	20
Tabel III. <i>Asocierea dintre tulburările metabolismului mineral și mortalitate - analiza DOPPS</i>	23
Tabel IV. <i>Cadrul de clasificare a tulburărilor minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi</i>	25
Tabel V. <i>Frecvența monitorizării de rutină calcemiei, fosfatemiei și a iPTH în funcție de stadiul BCR*</i>	49
Tabel VI. <i>Criteria de evaluare nivelurilor 25(OH) vitaminei D</i>	51
Tabel VII. <i>Performanțele diagnostice ale unor tehnici de laborator pentru determinarea 25(OH)D serice</i>	62
Tabel VIII. <i>Relația fracturi-mortalitate la pacienții cu BCR stadiul 5</i>	65
Tabel IX. <i>Valorile densității minerale osoase evaluat prin scorul Z în funcție de valorile iPTH</i>	69
Tabel X. <i>Marker-ii formării/resorbției osoase</i>	71
Tabel XI. <i>Prevalența calcificărilor arterelor coronare la pacienții dializați</i>	73

Tabel XII. <i>Proteine ce reglează calcificările vasculare</i>	74
Tabelul XIII. <i>Inhibitorii calcificărilor vasculare</i>	75
Tabel XIV. <i>Asocierea dintre hiperfosfatemie și riscul de mortalitate în diferite studii</i>	83
Tabel XV. <i>Riscul de mortalitate asociat controlului simultan al parametrilor biochimici ai TMO-BCR</i>	85
Tabel XVI. <i>Riscul asociat tulburărilor metabolismului mineral în BCR comparativ cu alți factori de risc cunoscuți</i>	86
Tabel XVII. <i>Conținutul în calciu elemental al preparatelor uzuale de chelatori ai fosfaților</i>	94
Tabel XVIII. <i>Posologia sevelamer și lantanum</i>	97
Tabel XIX. <i>Valori de referință pentru iPTH în funcție de stadiul BCR</i>	109

Lista anexelor

Anexa 1. <i>Acțiunile vitaminei D. Tratamentul cu vitamina D</i>	165
Anexa 2. <i>Conținutul în fosfor al principalelor alimente</i>	175
Anexa 3. <i>Tratamentul cu cinacalcet</i>	176