

Hlipomagnezemija i inhibitori protonske pumpe u pacijenata na kroničnoj hemodijalizi

Jakopčić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:586311>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivan Jakopčić

HIPOMAGNEZEMIJA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE U PACIJENATA NA
KRONIČNOJ HEMODIJALZI

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivan Jakopčić

HIPOMAGNEZEMIJA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE U PACIJENATA NA
KRONIČNOJ HEMODIJALZI

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

Mentor rada: doc.dr.sc. Lidija Orlić, dr. med.

Komentor rada: prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži 26 stranica, 0 slika, 2 tablice, 23 literaturna navoda.

Na temelju istraživanja iz kojeg je nastao ovaj diplomski rad objavljen je jedan znanstveni rad i jedan znanstveni članak:

1. Znanstveni rad u časopisu *European Journal of Internal Medicine* pod nazivom:

Mikolasevic I, Milic S, Stimac D, Zaputovic L, Lukenda Zanko V, Gulin T, Jakopcic I, Klaric D, Gulin M, Orlic L. Is there a relationship between hypomagnesemia and proton-pump inhibitors in patients on chronic hemodialysis? *Eur J Intern Med.* 2016, 30: 99-103

2. Znanstveni članak u časopisu *Medicina Fluminensis* pod nazivom:

Mikolašević, Ivana; Orlić, Lidija; Mavrinac, Vojko; Štimac, Davor; Ostojić, Daniela; Rački, Valentino; Jakopčić, Ivan; Carović, Franjo; Prskalo, Mila; Milić, Sandra.
SIGURNOST DUGOTRAJE PRIMJENE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE.
// *Medicina-Fluminensis.* 52 (2016): 148-156.

Zahvala

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Lidiji Orlić, dr. med., komentorici prof. dr. sc. Sandri Milić, dr. med. i dr. sc. Ivani Mikolašević, dr. med. na savjetima, poticanju i pomoći u izradi ovog rada. Zahvaljujem i svojim roditeljima te bratu na bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog studija.

Sadržaj rada

1. Uvod.....	1
1.1. Kemijska svojstva i farmakokinetika	1
1.2. Farmakodinamika.....	2
1.3. Klinička primjena.....	3
1.4. Štetni učinci.....	5
2. Svrha rada.....	8
3. Ispitanici i postupci	8
4. Rezultati.....	10
5. Rasprava	14
6. Zaključci.....	19
7. Sažetak.....	20
8. Summary	21
9. Literatura	23
10. Životopis.....	26

Popis kratica i akronima

IPP – inhibitori protonske pumpe

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

ECL stanice – enterokromafilne stanice

FDA – engl. *US Food and Drug Administration*

HD – hemodijaliza

KVB – kardiovaskularne bolesti

PTH – paratireoidni hormon

iPTH – slobodni PTH

1. Uvod

Od kasnih 1980-ih inhibitori protonske pumpe (IPP) su široko upotrebljavani lijekovi u općoj populaciji, namijenjeni liječenju stanja povezanih s nepravilnim lučenjem želučane kiseline. Radi se o bolestima poput vrieda duodenuma i želuca, gastritisa, gastroezofagealne refluksne bolesti. Također, koriste se i za liječenje dispeptičkih simptoma s urednim endoskopskim nalazom (1).

1.1. Kemijska svojstva i farmakokinetika

Za kliničku primjenu dostupno je pet IPP-a: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol. Svi su supstituirani benzimidazoli koji kemijskom strukturom podsjećaju na H₂-antagoniste. IPP se primjenjuju kao neaktivni predlijekovi. Oralni su pripravci formulirani za oslobađanje s odgodom, kao želučano-otporne kapsule ili tablete, kako bi se acidolabilni lijek zaštitio od brzog uništenja unutar želučanog lumena. Nakon prolaska kroz želudac u alkalni medij crijevnog lumena, ovojnica se otapa i predlijek se apsorbira. Za djecu i bolesnike s disfagijom, ili bolesnike na enteralnoj prehrani pomoću sonde, kapsule se mogu otvoriti i mikrogranule pomiješati sa sokom od jabuke, naranče ili s kašastom hranom. Lansoprazol je dostupan i kao tableta koja se razgrađuje u ustima, a može se pomiješati s vodom i primijeniti oralnom štrcaljkom ili u enteralnu sondu. Omeprazol je dostupan i u obliku praška za oralnu primjenu. Prašak sadrži i natrijev bikarbonat, kako bi se goli lijek zaštitio od razgradnje kiselinom. Kad se primijeni na prazan želudac, na usta ili u enteralnu sondu, ova suspenzija sa svojevrsnim „trenutačnim otpuštanjem“ rezultira brзом apsorpcijom omeprazola i bržom inhibicijom želučane kiseline.

Rabeprazol ili omeprazol u formulacijama s trenutačnim otpuštanjem imaju malo brži nastup djelovanja od drugih oralnih pripravaka. Razlika u farmakokinetičkom profilu može

utjecati na brzinu nastupa i trajanja inhibicijskog učinka na želučanu kiselinu u prvih nekoliko dana terapije, ali nastavkom svakodnevne primjene lijeka ta se razlika gubi. U prisutnosti hrane bioraspoloživost svih IPP-a smanjuje se za oko 50%, stoga se ovi lijekovi trebaju uzimati na prazan želudac. Kada je želudac prazan, samo 10% protonskih crpki aktivno izlučuje kiselinu i osjetljivo je na inhibiciju. Inhibitore protonske pumpe trebalo bi primijeniti oko 1 sat prije obroka, tako da im se vršna serumska koncentracija poklapa s maksimalnom aktivnošću protonske pumpe. Ovi lijekovi imaju kratak poluvijek eliminacije (oko 1,5 sati), ali inhibicija kiseline traje do 24 sata zbog ireverzibilne inaktivacije protonske pumpe. Najmanje 18 sati potrebno je za sintezu novih molekula $H^+/K^+ - ATP$ -aze. Budući da sve molekule protonske pumpe nisu inaktivirane prvom dozom lijeka, potrebna su tri-četiri dana svakodnevnog uzimanja prije nego se ostvari puni potencijal za inhibiciju kiseline. Isto tako, nakon prestanka uzimanja lijeka, potpuna sekrecija želučane kiseline uspostavlja se za tri do četiri dana.

Inhibitori protonske pumpe imaju izražen učinak prvoga prolaska kroz jetra i sistemski metabolizam u jetrima uz neznatni bubrežni klirens. Smanjenje doze nije potrebno u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ili blagom do umjerenom jetrenom bolesti, ali ga treba razmotriti u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Iako u organizmu postoje i druge protonske pumpe, čini se da $H^+/K^+ - ATP$ -aze postoje samo u parijetalnim stanicama i da se strukturno i funkcionalno razlikuju od drugih enzima koji transportiraju H^+ .

1.2. Farmakodinamika

Za razliku od H_2 -antagonista, IPP inhibiraju bazalnu i hranom stimuliranu sekreciju želučane kiseline, zato što blokiraju zajednički završni mehanizam za sekreciju kiseline, a to je protonska pumpa. U standardnim dozama inhibiraju 90-98% kiseline izlučene tijekom 24

sata. Kada se primijene u ekvivalentnim dozama, različiti IPP pokazuju malu razliku u kliničkoj djelotvornosti.

1.3. Klinička primjena

a) GERB. Inhibitori protonske pumpe najefikasnija su sredstva za liječenje refluksa s erozijama i bez njih, ezofagealnih komplikacija refluksne bolesti (peptična striktura ili Barrettov jednjak) i ekstraesofagealnih manifestacija refluksne bolesti. Jednodnevno doziranje omogućuje učinkovito olakšanje simptoma i ozdravljenje tkiva u 85-90% bolesnika, a u 15% bolesnika nužno je doziranje dvaput na dan.

Simptomi GERB-a vraćaju se u više od 80% bolesnika u roku od 6 mjeseci nakon prestanka uzimanja IPP-a. Za bolesnike s erozivnim ezofagitisom i ezofagealnim komplikacijama, obično je potrebno dugotrajno, svakodnevno održavanje terapije punom ili polovicom doze. U mnogih bolesnika s GERB-om bez erozija rekurentni simptomi mogu se uspješno liječiti povremenom primjenom IPP-a ili H₂-antagonista.

b) Peptični ulkus. U usporedbi s H₂-antagonistima, IPP omogućuju brže olakšanje simptoma, brže cijeljenje duodenalnog ulkusa i, u manjoj mjeri, želučanog ulkusa. Svi IPP omogućuju cijeljenje više od 90% duodenalnih ulkusa za četiri tjedna. Sličan postotak vrijedi i u slučaju želučanih ulkusa u roku 6-8 tjedana.

1. Ulkusi povezani s *H. pylori*. Za ulkuse povezane s *H. pylori* postoje dva terapijska cilja: izliječiti ulkus i iskorijeniti uzročnika. Najučinkovitije liječenje za iskorjenjivanje *H. pylori* jest kombinacija dvaju antibiotika i IPP-a. IPP pospješuju eradikaciju *H. pylori* na nekoliko načina: izravnim antimikrobnim svojstvima i snižavanjem minimalne inhibicijske koncentracije antibiotika zbog povećanja vrijednosti pH u želucu. „Trostruka terapija“ tijekom 14 dana je najbolja. Tijekom tog razdoblja IPP se primjenjuje dvaput na dan. Kako bi

se osiguralno potpuno cijeljenje ulkusa, nakon završetka primjene trostruke terapije treba nastaviti s primjenom IPP-a jedanput na dan tijekom ukupno 4-6 tjedana.

2. Peptični ulkus povezan s NSAID-ima. U bolesnika s ulkusom uzrokovanim aspirinom ili drugim lijekovima iz ove skupine, H₂-antagonisti i IPP omogućuju brzo cijeljenje ulkusa sve dok je obustavljeno uzimanje NSAID-a. Međutim, nastavak primjene NSAID-a narušava cijeljenje ulkusa. U bolesnika s ulkusom koji je izazvan NSAID-ima, a kojima je nužan nastavak liječenja tim lijekovima, terapija inhibitorom protonske pumpe jednom ili dvaput na dan pouzdanije potiče cijeljenje ulkusa.

IPP primijenjeni jedanput na dan učinkovito snizuju incidenciju ulkusa i njihovih komplikacija u bolesnika koji uzimaju aspirin ili druge NSAID-e.

3. Prevenција opetovanoga krvarenja iz peptičnog ulkusa. U bolesnika s akutnim krvarenjem iz probavnoga trakta zbog peptičnog ulkusa, veći je rizik od ponovnog krvarenja iz ulkusa u kojem su vidljivi krvna žila ili ugrušak. Opetovano krvarenje u ovoj skupini bolesnika s visokim rizikom znatno se smanjuje primjenom inhibitora protonske pumpe. Rabe se tijekom 3-5 dana u visokim oralnim dozama ili kao kontinuirana infuzija. Vjeruje se da pH vrijednost veća od 6 može povećati koagulaciju i agregaciju trombocita. Nije poznata optimalna intravenska doza IPP-a potrebna za postizanje i održavanje ove razine gotovo potpune inhibicije želučane kiseline.

c) Dispepsija (bez erozija ili ulkusa). IPP imaju skromnu djelotvornost u liječenju dispepsije bez ulkusa. Korisnost im je tek 10-20% veća u odnosu na placebo.

d) Prevenција krvarenja povezanog sa stresom. IPP se mogu upotrijebiti u svrhu smanjivanja rizika od stresom izazvanih, klinički značajnih krvarenja iz sluznice kritično bolesnih bolesnika. Jedini IPP odobren za ovu indikaciju jest oralni pripravak omeprazola s trenutnim otpuštanjem. Prvog dana primjenjuje se dvaput, a nakon toga jednom dnevno.

e) Gastrinom i druga hipersekrecijska stanja. Najbolje liječenje za bolesnike s izoliranim gastrinomom je kirurška resekcija. U bolesnika s metastatskim ili neoperabilnim gastrinomima masivna hipersekrecija želučane kiseline rezultira peptičnim ulkusom, erozivnim ezofagitisom i malapsorpcijom. IPP-om se može postići jaka supresija želučane kiseline u svih bolesnika. Učinak se postiže titiranjem do doze koja smanjuje bazalnu sekreciju kiseline na ispod 5-10 mEq/sat. (2)

1.4. Štetni učinci

Iako su IPP široko primjenjivani lijekovi, posljednjih godina pažnja se pridaje i njihovim štetnim učincima, npr. respiratornim infekcijama, zatajivanju bubrega, kolitisu uzrokovanom *Clostridium difficile*, osteoporozi i frakturi kuka te različitim interakcijama s drugim lijekovima. (3).

1. Općenito. Proljev, glavobolja i bol u trbuhu pojavljuju se u 1-5% bolesnika. Učestalost ovih zbivanja neznatno je veća u usporedbi s placebom. IPP nemaju teratogenih učinaka na pokusne životinje. Međutim, njihova sigurnost tijekom trudnoće nije jasno utvrđena.

2. Nutritivni učinci. Želučana je kiselina važna u otpuštanju vitamina B₁₂ iz hrane. Manje smanjenje oralne apsorpcije cijanokobalamina pojavljuje se tijekom inhibicije protonske pumpe, što, u slučaju dugotrajne terapije, može dovesti do subnormalnih razina vitamina B₁₂. Također, kiselina potiče apsorpciju minerala iz hrane (željezo, kalcij, cink). Nedavnim kliničkim studijama uočen je blagi porast rizika od prijeloma kuka u bolesnika koji, u odnosu na odgovarajuću kontrolnu skupinu, uzimaju IPP dulje vrijeme. IPP mogu smanjiti apsorpciju kalcija iz probavnog sustava.

3. Infekcije dišnog i probavnog sustava. Želučana je kiselina važna zapreka za kolonizaciju i infekciju želuca i crijeva bakterijama koje dopijevaju u probavni sustav. U bolesnika na terapiji IPP-om otkriveno je povećanje koncentracija bakterija u želucu. Nije jasno kliničko značenje ovoga nalaza, no neke su studije pokazale povećan rizik od domicilnih infekcija dišnog sustava i nozokomijalnih upala pluća u hospitaliziranih bolesnika koji su uzimali IPP.

U bolesnika koji uzimaju IPP blago je povećan rizik od crijevnih infekcija, pogotovo ako putuju u zemlje u razvoju. Hospitalizirani bolesnici mogu imati povećan rizik od infekcija koje uzrokuje *Clostridium difficile*.

4. Mogući problemi zbog povećane razine gastrina u serumu. Kiselost u želucu regulira razine gastrina. Suzbijanje lučenja želučane kiseline mijenja normalnu inhibiciju povratnom spregom, tako da u bolesnika koji uzimaju IPP srednje razine gastrina u serumu rastu 1,5 do 2 puta. Iako kod većine bolesnika razine gastrina ostaju u normalnim granicama, u 3% slučajeva premašuju 500 pg/mL (normalno <100 pg/mL). Nakon prestanka uzimanja lijeka razina se gastrina normalizira u roku od 4 tjedna.

Povećana razina gastrina može stimulirati hiperplaziju ECL stanica. U ženki štakora kojima su IPP primjenjivani dulje vrijeme, razvio se karcinoidni tumor želuca u područjima ECL hiperplazije. Iako ljudi koji uzimaju IPP dulje vrijeme mogu pokazivati ECL hiperplaziju u odgovoru na hipergastrinemiju, formiranje karcinoida nije dokumentirano. Trenutno se u bolesnika na produljenoj terapiji IPP ne preporučuje rutinsko praćenje razine gastrina u serumu.

5. Ostali potencijalni problemi zbog smanjene kiselosti želučanog sadržaja. U bolesnika s infekcijom *H. pylori* dugotrajna supresija lučenja želučane kiseline dovodi do jače kronične upale u tijelu želuca, a smanjuje upalu u antrumu. Bitno je naglasiti da dugotrajnost

upale želuca može ubrzati atrofiju želučanih žlijezda (atrofični gastritis) i intestinalnu metaplaziju, a one su poznati rizični čimbenici adenokarcinoma. Kod manjeg broja bolesnika, dugotrajna terapija IPP-ima povezana je s razvojem malenih, benignih želučanih polipa. Oni mogu nastati nakon prestanka uzimanja lijeka, a njihovo je kliničko značenje nejasno. (2)

6. Hipomagnezemija. Uzroci stečene hipomagnezemije su proljev, malapsorpcijski sindrom, primarni aldosteronizam i konzumacija većih količina alkohola. Osim navedenog, uzroci mogu biti i neki lijekovi poput diuretika Henleove petlje, diuretici tiazidnog tipa, aminoglikozidi, citostatici (cisplatina), amfotericin B i ciklosporini (4).

Prvi slučajevi hipomagnezemije uzrokovane dugom primjenom IPP-a i kasnijim poboljšanjem nakon prekida terapije opisani su 2006. godine (5). Slijedeći te slučajeve, nekoliko studija potvrdilo je da su IPP povezani s hipomagnezemijom u općoj populaciji. Usto, istodobna upotreba diuretika kroz dulji period povezana je s većim rizikom od hipomagnezemije (6-9). Magnezij (Mg) je drugi najčešći unutarstanični kation i uključen je u mnoge biokemijske i fiziološke procese u ljudskom organizmu. Teška hipomagnezemija povezuje se s tetanijom, konvulzijama, bradikardijom, hipotenzijom i smrti. Važno je naglasiti da već i blaga hipomagnezemija može imati značajan utjecaj. Prema prijašnjim opažanjima, blaga hipomagnezemija povezana je s kardiovaskularnim mortalitetom i moratalitetom općenito, pretpostavlja se, zbog utjecaja koji ima na veličinu lijeve klijetke, hipertenziju, funkciju endotela te inzulinsku rezistenciju (3,4,9).

Slijedom navedenoga, 2011. godine američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *US Food and Drug Administration*, FDA) objavila je smjernice za sigurnu primjenu lijekova s obzirom na rizik za hipomagnezemiju uzrokovanu IPP. Savjetuje se redovito praćenje serumске koncentracije magnezija u pacijenata na kroničnoj terapiji IPP (3,10).

2. Svrha rada

Ovim ispitivanjem istražili smo prevalenciju i povezanost upotrebe IPP-a sa serumskom koncentracijom Mg u pacijenata na hemodijalizi, a također i moguću povezanost IPP-a i povećanog rizika od smrti uzrokovane kardiovaskularnim bolestima (KVB) u pacijenata na HD. Osim toga, htjeli smo ispitati utječe li duljina uzimanja IPP-a na hipomagnezemiju.

Primarni cilj ove analize bio je utvrditi razliku u prosječnoj vrijednosti koncentracije Mg pri uzimanju ili neuzimanju IPP-a. Sekundarni ciljevi bili su:

- utvrditi postoji li povezanost između perioda uzimanja IPP-a i koncentracije Mg
- utvrditi proporciju pacijenata na HD s razinom Mg ispod normalne u prisutstvu ili odsutstvu IPP-a
- utvrditi povezanost između preostale bubrežne funkcije i razine Mg te posljedično s upotrebom IPP-a
- utvrditi postoji li povezanost između primjene IPP-a i broja hospitalizacija zbog teških kardiovaskularnih stanja i broja hospitalizacija zbog drugih indikacija

3. Ispitanici i postupci

Pacijenti u završnom stadiju bubrežne bolesti u potpunosti ne gube Mg ili ga gube u vrlo maloj količini zbog odsutne ili minimalne bubrežne funkcije čime slabo mogu utjecati na serumsku koncentraciju Mg. Stoga su odgovarajuća populacija za proučavanje povezanosti IPP-a i serumske razine Mg pacijenti na kroničnoj hemodijalizi (HD) (11,12).

U ovu studiju bilo je uključeno 418 pacijenata na kroničnoj hemodijalizi, s petim stupnjem kronične bubrežne bolesti. Od 418 pacijenata, 136 ih je isključeno zbog nepotpune

medicinske dokumentacije, trajanja HD kraćeg od 12 mjeseci, upotrebe vezača fosfata baziranih na Mg ili drugih lijekova i laksativa baziranih na Mg, kao i zbog prisutnog povećanog gubitka Mg putem probavnog trakta. Također, iz daljnje analize isključeni su i pacijenti dijalizirani dijalizatom od [Mg] 0.75 mEq/l.

Elektrolitski sastav upotrebljavanog dijalizata bio je kako slijedi (u mmo/l): natrij 138, klor 105-109, acetat 4, bikarbonati 32, kalcij 2-2,5 te magnezij 0,5. Svi pacijenti bili su dijalizirani tri puta tjedno po četiri sata sintetskom biokompatibilnom polisulfonskom membranom tijekom najmanje 12 mjeseci. S obzirom na terapiju IPP, bili su podijeljeni u dvije grupe. Od 282 pacijenta uključena u studiju, 170 pacijenata je primalo IPP tijekom srednjeg perioda od $27 \pm 9,6$ mjeseci (raspon od 12 do 108 mjeseci). Podaci o upotrebi IPP dobiveni su iz baze podataka Zavoda za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega KBC-a Rijeka.

Laboratorijski nalazi uključivali su: krvnu sliku te vrijednosti kreatinina, serumskih albumina, fosfora, kalcija i magnezija dobivene standardnim kliničkim kemijskim metodama. Osim navedenoga, svim pacijentima izmjerena je koncentracija paratireoidnog hormona (PTH). PTH u plazmi izmjeren je komercijalnom metodom kemoluminiscencije (engl. *Chemoluminescence method. DPC; Diagnostic Products, Los Angeles, USA*). Raspon normalnih vrijednosti bio je 1,1-7,3 pmol/l. Također, ispitivali smo adekvatnost dijalize (Kt/V) i preostalu bubrežnu funkciju u svih pacijenata (dnevnu diurezu u ml/24 h). Navedeni podaci izmjereni su u najkraćem mogućem vremenu nakon mjerenja plazmatskog Mg.

Kao komorbiditete gledali smo prisutstvo šećerne bolesti, dislipidemiju i arterijsku hipertenziju. Ovi podaci prikupljeni su standardnim anketnim ispitivanjem. Šećernu bolest definirali smo razinom glukoze natašte $\geq 5,6$ mmol/l ili, ako su korišteni antidijabetici, dislipidemiju razinom triglicerida $\geq 1,7$ mmol/l, ili prisutstvom terapije, ili, ako je vrijednost

HDL < 1 mmol/l u muškaraca i < 1,29 u žena. Krvni tlak mjereno je standardnim živinim tlakomjerom. Kriteriji za postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije bili su sistolički krvni tlak (SKT) > 140 mm Hg i dijastolički krvni tlak (DKT) > 90 mm Hg ili upotreba antihipertenziva. Vrijednosti SKT-a i DKT-a dobivene su mjerenjem prije početka HD.

Za svakog pacijenta zabilježen je podatak o broju hospitalizacija zbog KVB ili nekih drugih indikacija (poput infekcije, otežanog vaskularnog pristupa, itd.). Kao ozbiljan kardiovaskularni slučaj u obzir smo uzeli sljedeća stanja: moždani infarkt, perifernu vaskularnu bolest, ishemičnu bolest srca s akutnim infarktom miokarda te ishemičnu bolest srca bez prisutnog akutnog infarkta miokarda. Ovi podaci uzeti su u korelaciji s primjenom IPP-a. Svi navedeni podaci prikupljeni su za jednogodišnji period, od 01.06.2014. do 01.06.2015.

Statistička analiza napravljena je korištenjem deskriptivne statistike. Kategoričke varijable testirane su χ^2 testom Fisherovog egzaktnog testa. Ispitivanje značajne razlike između dviju nezavisnih skupina izvedeno je korištenjem t testa ili ANOVA-e. Pearsonov ili Spearmanov koeficijent korelacije korišten je za izražavanje korelacije između varijabli. Vrijednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Statistička obrada napravljena je korištenjem MedCalc statističkog programa, verzija 10 (*MedCalc, Mariakerke, Belgium*).

4. Rezultati

Upotreba IPP-a bila je učestala, s udjelom od preko polovice pacijenata (60,3%) kojima su propisani ovi lijekovi. Najčešće propisivani IPP je bio pantoprazol (67,5%). Demografski podaci analiziranih bolesnika stratificirani prema upotrebi IPP-a prikazani su u tablici 1A. Nije bilo značajne razlike između dviju grupa u starosti, duljini trajanja HD i prisustvu komorbiditeta. Otprilike jedna trećina pacijenata u obje grupe primala je diuretike,

ali razlika u uzimanju diuretika između dvije grupe nije bila značajna (29,4% vs. 34,3%; p=0,483). Najčešća etiologija kroničnog bubrežnog zatajivanja bila je dijabetička nefropatija.

Tablica 1A. Demografski podaci analiziranih pacijenata

Karakteristike	Svi ispitanici (n=282)	Korisnici IPP-a (n=170)	Bez IPP-a (n=112)	P
Dob (godine)	68,6±12,6	68,3±12,8	69,2±12,3	NS
Spol				
Muški, n (%)	157 (55,7%)	92 (54,1%)	65 (58%)	NS
Ženski, n (%)	125 (44,3%)	78 (45,9%)	47 (42%)	NS
Vrijeme na HD (mjeseci)	62,9±66,4	68,3±74,2	54,9±51,9	NS
Etiologija bubrežne bolesti				
Kronični GN, n (%)	70 (24,8%)	41 (24,1%)	29 (25,9%)	
Dijabetička nefropatija, n (%)	88 (31,2%)	52 (30,6%)	36 (32,1%)	
Nedijabetička nefropatija, n (%)	65 (23%)	35 (20,6%)	30 (26,8%)	
Policistična bolest bubrega, n (%)	20 (7,1%)	13 (7,6%)	7 (6,3%)	
Nepoznata, n (%)	13 (4,6%)	8 (4,7%)	5 (4,5%)	
Ostale, n (%)	26 (9,2%)	21 (12,4%)	5 (4,5%)	
Komorbidity				
Arterijska hipertenzija, n (%)	40 (39,2%)	117 (68,8%)	74 (66,1%)	NS
Šećerna bolest, n (%)	20 (19,6%)	58 (34,1%)	37 (33%)	NS
Dislipidemija, n (%)	31(30,4%)	48 (28,2%)	31(27,7%)	NS
Korištenje diuretika	104 (36,9%)	61 (35,9%)	43 (38,4%)	NS

*Bolesnici koji su primali inhibitore protonske pumpe (Korisnici IPP-a); bolesnici koji nisu primali inhibitore protonske pumpe (Bez IPP-a)

U tablici 1B prikazani su laboratorijski i klinički nalazi ispitivanih pacijenata. Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima hemoglobina, serumskih albumina, kalija, natrija, kalcija, fosfata i iPTH (engl. *intact PTH*), kao ni u Kt/V vrijednostima te preostaloj bubrežnoj funkciji u ispitivanih grupa. Serumaska razina magnezija bila je značajno niža u pacijenata koji su primali IPP, u usporedbi s pacijentima koji ih nisu uzimali ($0,94 \pm 0,2$ vs. $1,03 \pm 0,2$ mmol/l, $p < 0,0001$). Iako su serumske razine natrija bile više u grupi pacijenata koji nisu primali IPP, ta razlika nije bila značajna.

Tablica 1b. Klinički i laboratorijski nalazi analiziranih pacijenata

	Svi ispitanici (n=282)	Korisnici IPP-a (n=170)	Bez IPP-a (n=112)	P
Hemoglobin (g/l)	104,7±12,9	104,7±12,4	104,6±13,6	NS
Serumski albumini (g/l)	37,9±2,7	37,5±4,3	38±2,6	NS
Kalcij (mmol/l)	2,3±0,2	2,3±0,2	2,3±0,3	NS
Fosfati (mmol/l)	1,8±0,4	1,8±0,3	1,8±0,4	NS
iPTH (pmol/l)	60±162,3	56,5±163,1	65,5±162,1	NS
Serumski magnezij (mmol/l)	0,97±0,2	0,94±0,2	1,03±0,2	<0,0001
Serumski natrij (mmol/l)	138,1±3,3	137,8±3,3	138,5±3,3	0,07
Serumski kalij (mmol/l)	5,5±3,1	5,3±0,7	5,7±4,8	NS
Kt/V	1,3±0,2	1,4±0,2	1,3±0,2	NS
Preostala bubrežna funkcija (dnevna diureza, ml/dan)	330,3±470,3	300±442,7	375,7±507,9	NS

*Bolesnici koji su primali inhibitore protonske pumpe (Korisnici IPP-a); bolesnici koji nisu primali inhibitore protonske pumpe (Bez IPP-a)

Nadalje, dnevna doza IPP-a nije pokazala značajnu korelaciju s vrijednostima Mg-a ($r=0,106$; $p=0,167$). Srednja vrijednost trajanja uzimanja IPP-a bila je $27\pm 9,6$ mjeseci (od 12 do 108) i nije bila značajno povezana s razinama Mg ($r=0,116$; $p=0,167$).

Postotak pacijenata s razinom Mg između 0,5 – 0,8 mmol/l bio je veći u grupi pacijenata koji su primali IPP. Suprotno tome, postotak pacijenata sa serumskom razinom Mg između 1,01 – 1,2 mmol/l i između 1,21-1,6 mmol/l bio je veći u grupi pacijenata koji nisu primali IPP.

Proučavajući povezanost između preostale bubrežne funkcije i koncentracije Mg nismo našli nikakvu statistički značajnu povezanost u razinama Mg i preostale bubrežne funkcije u korisnika IPP-a ($r=-0,102$; $p=NS$), kao ni u onih pacijenata koji nisu upotrebljavali IPP ($r=-0,163$; $p=NS$).

Sljedeće što nas je zanimalo bilo je (ne)postojanje veze između korištenja IPP-a i broja hospitalizacija zbog kardiovaskularnih incidenata, kao i zbog drugih indikacija. Iako su korisnici IPP-a imali višu stopu teških kardiovaskularnih stanja tijekom perioda praćenja od godinu dana, ta razlika nije bila statistički značajna (17,6% vs. 10,7%; $p=0,110$), tablica 2.

Tablica 2. Broj hospitalizacija zbog težih kardiovaskularnih stanja

Indikacija	Korisnici IPP-a (n=170)	Bez IPP-a (n=112)	p
KVB	30 (17,6%)	12 (10,7%)	0,153
Ostale indikacije	55 (32,4%)	29 (25,9%)	0,304

*Bolesnici koji su primali inhibitore protonske pumpe (Korisnici IPP-a); bolesnici koji nisu primali inhibitore protonske pumpe (Bez IPP-a); kardiovaskularne bolesti (KVB)

5. Rasprava

IPP su široko primjenjivani lijekovi u terapiji gastrointestinalnih bolesti povezanih s lučenjem želučane kisline. U pravilu su ovi lijekovi sigurni, no postoje neki štetni učinci zamijećeni od uvođenja tih lijekova u svakodnevnu praksu (13).

Nedavne studije naglasile su hipotezu da upotreba IPP-a može uzrokovati hipomagneziju, kao i hipomagnezuriju, hipoparatiroidizam, hipokalcemiju i hipokalemiju. Ova tendencija poglavito je naglašena u pacijenata koji istodobno uzimaju citostatike i diuretike, odnosno u onih sa slabom bubrežnom funkcijom (1, 3).

Homeostaza magnezija primarno je regulirana putem dva procesa: gastrointestinalnom apsorpcijom i bubrežnim lučenjem magnezija. Godine 2011. FDA je izdala upozorenje da niska razina Mg može biti povezana s dugotrajnom upotrebom IPP-a. Bitno je reći da je u ovim slučajevima IPP-ima izazvane hipomagnezije bubrežna ekskrecija Mg izuzetno niska. Hipoteza da je ova etiologija povezana s gastrointestinalnim gubitkom Mg još nije u potpunosti jasna (9, 10). Nedavno je dokazano da je korištenje IPP-a povezano s poremećenom crijevnom apsorpcijom Mg unesenog hranom prekidanjem aktivnog transporta putem TRPM 6/7 kanala. Time se utječe na adaptivni crijevni odgovor na smanjeno unošenje Mg. Upotreba H₂-antagonista je također povezana sa sniženim pH želučanog epitela. Međutim, prema podacima, korištenje H₂-antagonista nije povezano s hipomagnezijom pretpostavljajući da je to mehanizam djelovanja sam za sebe (3,12,13,14).

U ovoj presječnoj studiji o pacijentima na HD otkrili smo da je razina Mg u pacijenata koji primaju IPP značajno niža nego u pacijenata koji ne uzimaju IPP. Dijalizirani pacijenti su interesantna skupina za ovakvo istraživanje, budući da pacijenti na dijalizi gube malu količinu ili uopće ne gube Mg urinom. Dakle, gubitak Mg-a bubrežnim putem ne utječe na ovu studiju (11). U našoj analizi nije bilo značajne razlike u preostaloj bubrežnoj funkciji između dvije

grupe ispitanika. Nadasve, nismo našli značajnu statističku povezanost između razine Mg i preostale bubrežne funkcije u korisnika IPP-a, kao ni u onih koji ne koriste IPP.

Sukladno praksi u većini država (11), u našoj studiji svi ispitivani pacijenti na HD bili su tipično dijalizirani prema ioniziranom Mg koncentracije 0,5 mmol/l u dijalizatu (što odgovara koncentraciji Mg od približno 0,7 mmol/l ili manje). Drugim riječima, ni koncentracija Mg u dijalizatu ne utječe na studiju. Osim navedenoga, iz istraživanja smo isključili sve pacijente koji su koristili vezače fosfata bazirane na Mg ili druge lijekove ili laksative bazirane na Mg. Također, isključili smo sve pacijente koji su imali prisutne znakove kroničnog gubitka tvari putem gastrointestinalnog trakta. To je glavni razlog zašto smo od početnih 418 pacijenata na HD u ovo istraživanje uključili samo njih 282. Iako diuretici mogu uzrokovati niske razine Mg u kombinaciji s IPP (11, 13) nije bilo značajne razlike između pacijenata koji su uzimali i pacijenata koji nisu uzimali IPP zbog uzimanja diuretika.

Zamijećeno je da se hipomagnezija uglavnom razvija nakon kronične primjene IPP-a tijekom više godina neovisno o dozi (11, 12). U našoj analizi, trajanje terapije, kao i dnevna doza IPP-a, nisu bili značajno povezani s vrijednostima Mg. Slični rezultati dobiveni su i u dvije nedavne studije (11, 12).

Mg u plazmi postoji u nevezanom (ioniziranom) obliku i u vezanom, uglavnom za albumine. Ionizirana frakcija obično čini oko 30% od ukupnog Mg (12). U našoj analizi nije bilo značajne razlike u vrijednostima plazmatskih albumina između dvije grupe pacijenata. Prema tome, sumnjamo u mogućnost pojave eventualno većeg gradijenta koncentracije između plazme i dijalizata, uzrokovane smanjenim vezivanjem Mg za albumine u našoj studiji. Slična zapažanja imali su i Alhosaini i suradnici (12). Mg je većinom unutarstanični kation. Iako neki autori sumnjaju u to da vrijednost serumskog Mg odražava koncentraciju

unutarstaničnog Mg, općenito se smatra da je niska koncentracija plazmatskog Mg dovoljna za potvrdu dijagnoze hipomagnezemije u pacijenata s deficitom Mg (12,15).

Većina opservacijskih studija istraživala je povezanost IPP-a s niskim vrijednostima Mg u općoj populaciji ili u hospitaliziranih bolesnika (6-9, 16, 17). Međutim, postoje samo dvije studije koje su istraživale utjecaj IPP-a na vrijednosti serumskog Mg u pacijenata na HD (10, 11). Te dvije studije, kao i ova naša, uočile su značajnu povezanost između upotrebe IPP-a i sniženih vrijednosti Mg. Studija, koju su izradili Alhosaini i suradnici (12), uključivala je 62 pacijenta, dok je studija Misre i suradnika (11) uključivala 155 pacijenata na HD. Naši rezultati, kao i rezultati gore navedenih, pokazuju da apsolutna vrijednost Mg ostaje snižena u korisnika IPP-a. Stoga, za pretpostaviti je da IPP imaju konstantan utjecaj na snižavanje vrijednosti Mg u većine pacijenata (6-9, 11, 12, 16, 17).

Nedavne meta-analize iz 2015. godine (1) ukazale su da je u nekim opservacijskim studijama hipomagnezemija često bila praćena i hipoparatiroidizmom i hipokalemijom. S druge strane, pretpostavlja se da snižene vrijednosti Mg u pacijenata na HD mogu biti povezane s hipoparatiroidizmom, kalcifikacijom žila i smrtnošću. U nekim opservacijskim studijama otkriveno je da su razine Mg u pacijenata na HD obrnuto proporcionalne vrijednostima iPTH (18, 19). U našoj analizi nije bilo značajne razlike u markerima koštanog metabolizma (kalcij, fosfor i iPTH) između dviju grupa pacijenata. Poznato je da Mg ima važnu ulogu u metabolizmu kosti, iako njegova točna uloga u bolesnika na hemodijalizi ostaje nepoznata (12). Uz to, zabilježeno je da je dugotrajna upotreba IPP-a povezana s osteoporozom u općoj populaciji (20). Očito, potrebne su dodatne studije koje će nam dati odgovor na pitanje je li dugotrajna primjena IPP-a u bolesnika na hemodijalizi uistinu povezana s nižim vrijednostima Mg i ima li posljedično negativni utjecaj na metabolizam koštanih minerala u pacijenata na HD.

Uz navedeno, osim povezanosti IPP-a i koncentracije Mg u pacijenata na HD, ispitivali smo i učestalost hospitalizacije zbog težih oblika KVB s obzirom na upotrebu IPP-a. Iako su u usporedbi s pacijentima koji ih nisu uzimali, pacijenti na IPP imali višu stopu težih oblika KVB tijekom perioda praćenja od godinu dana, ta razlika nije bila statistički značajna. Ovi nalazi značajni su zbog nedavnih otkrića o povezanosti sniženih razina Mg i kardiovaskularnog rizika u pacijenata na HD, kao i u općoj populaciji. Na primjer, u japanskoj studiji rađenoj na 515 pacijenata na HD, otkriven je veći rizik za smrt u pacijenata s nižim razinama Mg nego u pacijenata s višim vrijednostima serumskog Mg (21). Ovi nalazi potvrđeni su i drugim nedavnim studijama (22). Iako je većina istraživanja o povezanosti IPP-a i sniženih vrijednosti Mg, kao i o povezanosti sniženih vrijednosti Mg i smrtnosti, opservacijske naravi, ona ukazuju na mogućnost da i suptilne razlike u vrijednostima Mg, čak i u granicama normale, u pacijenata na HD mogu imati utjecaja na klinički značajan ishod (11). Valjalo bi naglasiti, da se ne može potvrditi da zaključci naše studije o povezanosti IPP-a, snižene vrijednosti Mg i rizika za KVB, ne mogu biti slučajni budući da je naša studija u formatu poprečnog presjeka.

Glavna odlika ove studije je u činjenici da je analiza izvršena pomoću skupine pacijenata na HD čija je preostala bubrežna funkcija minimalna (izuzetak su bili pacijenti koji su koristili magnezijски bazirane vezače fosfata ili druge lijekove ili laksative bazirane na Mg). Osim ovih, isključili smo i pacijente sa znakovima akutnog gastrointestinalnog krvarenja, kao i one koji su bili dijalizirani dijalizatom [Mg] od 0,75 mEq/l. Ovo je učinjeno kako bi eliminirali potencijalne čimbenike deformacije rezultata. Srednje trajanje metode nadomjesne funkcije bubrega bilo je 62 mjeseca te nije bilo značajne razlike u preostaloj bubrežnoj funkciji između dvije grupe pacijenata. Slijedom ovoga, može se reći da je količina bubrežnim putem izgubljenog Mg bila minimalna te je malo vjerojatno da je mogla utjecati na rezultate (11, 23).

Od nedostataka ove studije, valja istaknuti sljedeće. Prvo, budući da je u formatu poprečnog presjeka, ona ne može utvrditi je li veza između upotrebe IPP-a i sniženih razina Mg, kao i veza između korištenja IPP-a, nižih vrijednosti Mg i rizika od KVB slučajna. Literatura te dodatni podaci o potencijalnoj vezi između nižih vrijednosti Mg i rizika za kalcifikaciju, hipoparatiroidizam i smrt od KVB tek su u nastajanju, tako da su potrebna dodatna istraživanja na ovu temu. Drugo, analizirali smo serumsku vrijednost Mg, no nismo specifično analizirali frakciju ioniziranog Mg (doduše, vjeruje se da je već snižena razina plazmatskog Mg dovoljna za potvrdu dijagnoze hipomagnezemije u pacijenata s deficitom Mg) (12, 15).

6. Zaključci

Ova studija došla je do nekoliko zaključaka. Prvo, zdravstveni djelatnici moraju biti svjesni potencijalnog učinka kronične upotrebe IPP-a na serumske vrijednosti Mg u pacijenata na HD te prepoznati mogućnost štetnog učinka IPP-a. To je poglavito važno u pacijenata koji primaju IPP, a imaju srčane aritmije, priležecu bolest srca i sl. Ti pacijenti bi trebali biti pobliže nadzirani, uz redovnu kontrolu serumske koncentracije Mg. U KBC-u Rijeka kod pacijenata se redovito nadziru vrijednosti Mg te bi to trebalo postati dio rutinskih laboratorijskih pretraga u svih pacijenata na HD koji uzimaju IPP. Nadalje, pacijenti na HD uz priležecu malapsorpciju ili druge probavne smetnje vjerojatno imaju još veći rizik od IPP-ima izazvane hipomagnezemije. Slijedom ovoga, trebalo bi razmotriti upotrebu H₂-antagonista u ovih pacijenata. Treće, veliki udio naših pacijenata je bio adekvatno dijaliziran, a oko 60% njih ima propisane IPP kao dio standardne terapije. U većini slučajeva se s upotrebom IPP-a započne kad i s nadomještanjem bubrežne funkcije, pri čemu se terapija s vremenom nastavlja. Pitanje je, imaju li svi ti pacijenti doista potrebu ili indikaciju za kroničnu upotrebu IPP-a, ako se adekvatno dijaliziraju i nemaju dispeptičnih simptoma?

7. Sažetak

U ovoj studiji istraživali smo prevalenciju i povezanost upotrebe IPP-a i vrijednosti serumskog Mg u pacijenata na kroničnoj HD, kao i moguću vezu između IPP-a i povećanog rizika od KVB i njima uzrokovanog mortaliteta. Nadalje, zanimalo nas je i je li hipomagnezemija povezana s duljinom uzimanja IPP-a.

Od 480 pacijenata koje smo planirali uključiti u istraživanje 136 ih je isključeno zbog nepotpune medicinske dokumentacije, trajanja nadomjesne bubrežne terapije kraće od 12 mjeseci, upotrebe vezača fosfata baziranih na Mg ili drugih na Mg baziranih lijekova ili laksativa. Od 282 pacijenta uključena u studiju, 170 ih je uzimalo IPP, pri čemu je srednje vrijeme uzimanja IPP-a bilo 26 ± 20 mjeseci.

Nije bilo značajne razlike između dviju grupa u dobi, trajanju nadomjesne bubrežne terapije, prisutnosti komorbiditeta, upotrebi diuretika, preostaloj bubrežnoj funkciji, hemoglobinu, serumskim albuminima, kaliju, natriju, kalciju, fosfatima, kao ni u vrijednostima iPTH i Kt/V. Vrijednosti serumskog Mg bile su značajno niže u pacijenata koji primaju IPP, u usporedbi s drugom grupom pacijenata koja ih nije primala ($0,94 \pm 0,2$ vs. $1,03 \pm 0,2$ mmol/l; $p < 0,0001$). Dnevna doza IPP-a nije pokazala značajnu povezanost s vrijednostima Mg ($r = 0,106$; $p = 0,167$), kao ni srednja duljina njegova uzimanja. Preostala bubrežna funkcija također nije pokazala značajnu povezanost s razinom Mg ($r = -0,102$; $p = \text{NS}$) u obje grupe pacijenata. Međutim, tijekom perioda praćenja od godinu dana, u usporedbi s pacijentima koji nisu primali IPP, korisnici IPP-a imali su višu stopu težih KVB, iako ta razlika nije bila statistički značajna ($17,6\%$ vs. $10,7\%$; $p = 0,110$).

Pronašli smo značajnu povezanost između upotrebe IPP-a i sniženih vrijednosti serumskog Mg u pacijenata na kroničnoj HD.

Ključne riječi: inhibitori protonske pumpe, serumski magnezij, kronična hemodijaliza

8. Summary

We hereby investigated the prevalence and the association among long-proton-pump inhibitors (PPIs) use with serum magnesium (Mg) levels in chronic hemodialysis (HD) patients, as well as possible association among PPIs use and increased risk of cardiovascular (CVD) morbidity in HD patients. Additionally, we were interested in exploring if hypomagnesemia in HD patients was associated with the 'time on PPIs'.

Of 418 HD patients that were screened for inclusion, 136 had been excluded due to either incomplete medical data, duration of renal replacement therapy (RRT) for less than 12 months, use of Mg-based phosphate binders or other Mg-based medications or stool softeners, as well as because of the presence of chronic increased gastrointestinal losses. Among 282 patients included in the study, 170 patients were on PPIs. Median time on the PPIs was 26 ± 20 months.

There were no significant differences between the two groups in age, duration of RRT, presence of co-morbid conditions, diuretic use, residual renal function, hemoglobin, serum albumins, potassium, sodium, calcium, phosphate and iPTH levels, as well as in Kt/V. Serum Mg levels were significantly lower among PPI users vs. non-users (0.94 ± 0.2 vs. 1.03 ± 0.2 mmol/l $p < 0.0001$). The daily PPIs dose did not show significant correlation to Mg levels ($r = 0.106$; $p = 0.167$), and neither did median duration of PPIs use. Residual renal function did not show significant correlation to Mg concentration ($r = -0.102$; $p = \text{NS}$) in both groups of patients. However, PPI users had higher rate of adverse CVD events during one year of follow-up, in comparison to non-PPIs users. Noticed difference was not statistically significant (17.6% vs. 10.7%; $p = 0.110$).

We have found a significant association between PPIs use and lower serum Mg levels in chronic HD patients.

Key words: proton-pump inhibitors, serum magnesium, chronic hemodialysis

9. Literatura

1. Janett S, Camozzi P, Peeters GG, Lava SA, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, et al. Hypomagnesemia induced by long-term treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:951768.
2. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*, 11.izadnje. Medicinska naklada, 2011., 1071-74
3. Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int.* 2013;83:692-699.
4. Matsuyama J, Tsuji K, Doyama H, Kim F, Takeda Y, Kito Y, et al. Hypomagnesemia associated with a proton pump inhibitor. *Intern Med.* 2012;51:2231-2234.
5. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006;355:1834-1836.
6. Kieboom BC, Kiefte-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015 Jun 26. [Epub ahead of print]
7. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015 Jun 25. [Epub ahead of print]
8. Markovits N, Loebstein R, Halkin H, Bialik M, Landes-Westerman J, Lomnický J, et al. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *J Clin Pharmacol.* 2014;54:889-895.
9. Gau JT, Yang YX, Chen R, Kao TC. Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:553-559.

10. US Department of Health and Human Services F, Drug Safety Communication. Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs): Drug Safety Communication—Low Magnesium Levels Can Be Associated With Long-Term Use. (updated 03 March 2011; cited); Available at:
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm>.
11. Misra PS, Alam A, Lipman ML, Nessim SJ. The relationship between proton pump inhibitor use and serum magnesium concentration among hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2015;16:136.
12. Alhosaini M, Walter JS, Singh S, Dieter RS, Hsieh A, Leehey DJ. Hypomagnesemia in hemodialysis patients: role of proton pump inhibitors. *Am J Nephrol.* 2014;39:204-209.
13. Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int* 2013;83:553–556.
14. Bai J, Hausman E, Lionberger R, Zhang X. Modeling and simulation of the effect of proton pump inhibitors on magnesium homeostasis. Oral absorption of magnesium. *Mol Pharm* 2012;9:3495–3505.
15. Pham PC, Pham P-MT, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:366–373.
16. Koulouridis I, Alfayez M, Tighiouart H, Madias NE, Kent DM, Paulus JK, et al. Out-of-hospital use of proton pump inhibitors and hypomagnesemia at hospital admission: a nested case–control study. *Am J Kidney Dis.*2013;62:730–737.
17. Lindner G, Funk GC, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Eleftheriadis T, et al. Impact of proton pump inhibitor use on magnesium homeostasis: a cross-sectional study in a tertiary emergency department. *Int J Clin Pract* 2014;68:1352-1357.

18. Guh JY, Chen HC, Chuang HY, Huang SC, Chien LC, Lai YH. Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients. *AmJ Kidney Dis.* 2002;39:1245–1254.
19. Gohda T, Shou I, Fukui M, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I, et al. Parathyroid hormone gene polymorphism and secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1255–1260.
20. Yang SD, Chen Q, Wei HK, Zhang F, Yang DL, Shen Y, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:4899-4910.
21. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res* 2007;20:237–244.
22. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Isaka Y. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and noncardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2014;85:174–181.
23. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:556–564.

10. Životopis

Ivan Jakopčić rođen je u Varaždinu 30. ožujka 1992. godine. Osnovnu školu pohađa u Zagrebu nakon čega upisuje X. gimnaziju „Ivan Supek“ u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci upisuje 2010. godine. Od početka studija sudjeluje u studentskim projektima i udrugama, od 2013.-2014. godine obnaša dužnost Lokalnog dužnosnika za profesionalne razmjene, a od 2014. do danas predsjednika Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska. Od 2011. do 2015. obnaša dužnost demonstratora na Zavodu za kemiju i biokemiju, a od 2013. do danas na Katedri za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju. Tijekom studija uključuje se u znanstveni rad na Katedri za Internu medicinu u sklopu kojeg je sudjelovao u izradi te je koautor nekoliko objavljenih znanstvenih radova. Aktivno je sudjelovao u nekoliko domaćih i stranih kongresa pri čemu je na nekima od njih osvojio prva mjesta za najbolje izlaganje. Godine 2012. bio je na znanstvenoj razmjeni u Španjolskoj, a 2014. na profesionalnoj u Indoneziji.