

**Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami**



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Aneta Czarnik

Ocena dynamiki gospodarki wapniowo-fosforanowej ze  
szczególnym uwzględnieniem parathormonu u  
pacjentów krytycznie chorych poddanych ciągłej terapii  
nerkozastępczej

Promotor:

**Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski**

Wrocław, 2021

*Składam najszczerze podziękowania mojemu wspaniałemu  
Promotorowi prof. dr hab. n. med. Markowi Bolanowskiemu  
za niebywałą życzliwość, dobre serce, inspirację a przede wszystkim za pomoc  
na każdym etapie powstawania niniejszej pracy.*

## Spis treści:

I.	Wykaz publikacji stanowiący rozprawę doktorską	4
II.	Streszczenie	5
III.	Summary	7
IV.	Wprowadzenie	9
V.	Założenia i cele projektu badawczego	16
VI.	Publikacje:	
	• <b>Czarnik A</b> , Czarnik T, Kapłon R, Bolanowski M. Trends in parathyroid hormone plasma concentration in critically ill patients: prospective observational study. Wiad Lek 2019;72:40-46. Pkt MEiN: 20	18
	• Czarnik T, <b>Czarnik A</b> , Gawda R, Piwoda M, Marszalski M, Czuczwar M. Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies. Anaesthesiol Intensive Ther 2020;52:359-365. Pkt MEiN: 70	20
	• <b>Czarnik A</b> , Gawda R, Piwoda M, Marszalski M, Molsa M, Pietka M, Bolanowski M, Czarnik T. Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: a prospective observational study. Endokrynol Pol 2021;72:329-335. IF: 1,582, Pkt MEiN: 40	21
	łączny IF: 1,582 Pkt MEiN: 130	
VII.	Wnioski końcowe	24
VIII.	Piśmiennictwo	25
IX.	Prace oryginalne	28
X.	Oświadczenia autorów	59

## Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

1. **Czarnik A**, Czarnik T, Kapłon R, Bolanowski M. Trends in parathyroid hormone plasma concentration in critically ill patients: prospective observational study. *Wiad Lek* 2019;72:40-46. Pkt MEiN: 20
2. Czarnik T, **Czarnik A**, Gawda R, Piwoda M, Marszałski M, Czuczwar M. Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020;52:359-365. Pkt MEiN: 70
3. **Czarnik A**, Gawda R, Piwoda M, Marszałski M, Molsa M, Pietka M, Bolanowski M, Czarnik T. Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: a prospective observational study. *Endokrynol Pol* 2021;72:329-335. IF: 1,582, Pkt MEiN: 40

## Streszczenie

**Wstęp:** Rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech publikacji dotyczących oceny dynamiki gospodarki wapniowo-fosforanowej ze szczególnym uwzględnieniem parathormonu u pacjentów krytycznie chorych poddanych ciągłej terapii nerkozastępczej. Celem podstawowym pracy była prospektywna ocena zmian stężeń parathormonu w czasie u pacjentów poddanych ciągłej terapii nerkozastępczej. Celami dodatkowymi były: prospektywna ocena zmian stężeń parathormonu i witaminy D w czasie w populacji ogólnej pacjentów intensywnej terapii oraz witaminy D u pacjentów poddanych ciągłej terapii nerkozastępczej.

**Materiał i Metody:** Do badań zakwalifikowano łącznie 70 pacjentów oddziału intensywnej terapii z cechami niewydolności wielonarządowej, w tym 50 z cechami ostrego uszkodzenia nerek z koniecznością zastosowania ciągłej terapii nerkozastępczej. Pomiary stężeń parathormonu i witaminy D w surowicy wykonywano w odstępach 12 godzinnych. Minimalna ilość pomiarów wynosiła 4, maksymalna – 8. Pierwszy pomiar stężenia parathormonu i witaminy D wykonywany był przed włączeniem ciągłej terapii nerkozastępczej. Stosowano ciągłą terapię nerkozastępczą metodą żyłno-żyłnej hemodiafiltracji z regionalną antykoagulacją cytrynianową. Poziomy wapnia zjonizowanego we krwi utrzymywano w granicach normy laboratoryjnej zgodnie z protokołem oddziału intensywnej terapii.

**Wyniki:** W grupie pacjentów poddanych ciągłej terapii nerkozastępczej mediana stężeń parathormonu dla pomiaru pierwszego wyniosła 180,5 pg/ml, dla pomiaru drugiego 166,5 pg/ml, dla pomiaru trzeciego 71 pg/ml, dla pomiaru czwartego 55,5 pg/ml, dla pomiaru piątego 57,5 pg/ml, dla pomiaru szóstego 64,5 pg/ml, dla pomiaru siódmego 57,5 pg/ml, dla pomiaru ósmego 62 pg/ml. Stwierdzono istotnie statystycznie zmiany stężenia parathormonu w czasie ( $p=0,0001$ ). Analiza post-hoc wykazała istotne statystycznie spadki stężenia parathormonu: w pomiarach 5-8 w stosunku do pomiaru 1 oraz w pomiarach 4-8 w stosunku do pomiaru 2 ( $p<0,05$ ). Nie wykazano istotnych korelacji między wartościami stężeń parathormonu w surowicy a rokowaniem pacjenta, ciężkim niedoborem witaminy D, wiekiem pacjentów, diagnozą, punktacją SOFA. U pacjentów, u których zdiagnozowano w czasie okresu monitorowania sepsę/wstrząs septyczny stężenia parathormonu w pomiarach

od 3 do 8 były istotnie większe ( $p < 0,05$ ). W grupie pacjentów niepoddanych ciągłej terapii nerkozastępczej dynamika zmian stężeń parathormonu nie była tak wyraźnie zaznaczona. U większości pacjentów tej grupy poziomy stężeń parathormonu były stabilne przez cały okres obserwacji. Jedynie u 6 pacjentów tej grupy obserwowano bardziej zaznaczone fluktuacje stężeń, aczkolwiek nie tak dynamiczne jak w grupie terapii nerkozastępczej oraz o charakterze nieuporządkowanym. W grupie niepoddanej ciągłej terapii nerkozastępczej mediana stężeń witaminy D obniżała się między pomiarem 1 i 4, następnie ulegała stabilizacji między pomiarami 4 i 5, a następnie wzrastała. W grupie poddanej ciągłej terapii nerkozastępczej mediana stężeń witaminy D obniżała się aż do osiągnięcia stabilizacji około pomiaru 3. Jednakże nie obserwowano tu wzrostów stężeń w końcowym okresie pomiarów, a raczej stabilizację stężeń. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami, jeśli chodzi o stężenie witaminy D w surowicy ( $p > 0,05$ ).

**Wnioski:** Krytycznie chorzy pacjenci z ostrym uszkodzeniem nerek, poddani ciągłej terapii nerkozastępczej mają początkowo znacznie podwyższone stężenia PTH w surowicy, które następnie ulegają gwałtownemu obniżeniu u większości pacjentów co ma najprawdopodobniej związek z eliminacją parathormonu w mechanizmie konwekcji. W sytuacji, kiedy przebieg leczenia wikłany jest sepsą/wstrząsem septycznym stężenia parathormonu w surowicy pozostają znacznie podwyższone co może mieć związek z nasiloną, ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną, a wydaje się nie mieć związku z stężeniem wapnia zjonizowanego oraz witaminy D. Pacjenci poddani ciągłej terapii nerkozastępczej wykazują się tendencją niedoboru witaminy D oraz obniżania się jej stężenia w surowicy w trakcie przebiegu choroby krytycznej i procesu leczenia, aczkolwiek nie wykazano statystycznie istotnych różnic w porównaniu a grupą, u której terapii nerkozastępczej nie stosowano.

**Słowa kluczowe:** parathormon, witamina D, ciągła terapia nerkozastępcza, intensywna terapia, ostre uszkodzenie nerek, niewydolność wielonarządowa

## Summary

**Background:** The PhD thesis consists of 3 articles concerning calcium and phosphate metabolism dynamics with special emphasis on parathormone in critically ill patients undergoing renal replacement therapies. The primary objective of the PhD thesis was a prospective analysis of trends in parathormone serum concentration in patients undergoing renal replacement therapies. The secondary objectives were as follows: a prospective analysis of trends in parathormone and vitamin D serum concentration in a general intensive care population and trends in vitamin D serum concentration in patients undergoing renal replacement therapies.

**Material and Methods:** A total of 70 multi-organ failure, critically ill patients were included. In 50 of them the acute kidney injury was diagnosed and they were treated with continuous renal replacement therapy. The parathormone and vitamin D serum levels were measured in 12-hour time intervals. The minimum necessary number of measurements was 4 and the maximum was 8. The first serum PTH and vitamin D level was measured before the initiation of continuous renal replacement therapy. In every patient the continuous veno-venous hemodiafiltration mode of continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation was implemented. The phosphate and ionized calcium blood levels were kept within normal hospital laboratory reference values in line with the intensive care unit specific protocol.

**Results:** In the group of patients undergoing continuous renal replacement therapies the median serum concentration of parathormone (first measurement) was 180.5 pg/ml, for the second measurement was 166.5 pg/ml, for the third measurement was 71 pg/ml, for the fourth measurement was 55.5 pg/ml, for the fifth measurement was 57.5 pg/ml, for sixth measurement was 64.5 pg/ml, for the seventh measurement was 57.5 pg/ml, and finally for the eighth measurement was 62 pg/ml. The statistical test (Friedman ANOVA) showed a statistically significant change in parathormone over time ( $p=0.0001$ ). The post hoc test showed a statistically significant decrease in PTH: measurements 5-8 relative to measurement 1, and measurements 4-8 relative to measurement 2 ( $p<0.05$ ). The relationships between parathormone serum levels and outcomes, severe vitamin D deficiency, age, diagnosis, SOFA score did not reach statistical significance. In patients who

became or stayed septic during the measurement period the parathormone serum concentrations between measurements 3 and 8 were significantly higher ( $p < 0.05$ ). In patients not undergoing continuous renal replacement therapies changes in parathormone serum concentrations were not so marked. In the vast majority of patients in this group parathormone serum concentrations were stable during the measurement period. Only in 6 patients in this group minor fluctuations were observed, not so dynamic compare to continuous renal replacement therapy group and rather unordered. The median serum vitamin D concentrations in patients not undergoing continuous renal replacement therapies decreased until the fourth measurement, then stabilized around the fourth and the fifth measurements, and then increased unevenly. In the continuous renal replacement therapy group median serum vitamin D concentrations decreased considerably, and then stabilized around the third measurement. There was not subsequent increase in serum vitamin D concentrations in this group. The differences between both groups did not reach statistical significance ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** Critically ill patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapies initially have elevated parathormone serum concentrations. The parathormone levels decrease rapidly during the course of continuous renal replacement therapy in the majority of patients, which can be linked with the convection mechanism of blood purification. When the course of the disease starts to be complicated by sepsis, parathormone serum levels then remain high. The most probable reason for this phenomenon could be the existence of the inflammatory state triggered by sepsis. However, this phenomenon seems not to be associated with ionized calcium and vitamin D concentration changes. Critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies are highly prone to severe vitamin D deficiency. The vitamin D serum concentrations decrease rapidly during the course of disease in these patients. However, we did not observe statistically significant differences between the continuous renal replacement therapy group and non-continuous renal replacement therapy group with respect to the serum levels of vitamin D.

**Key-words:** parathormone, vitamin D, continuous renal replacement therapy, intensive care, acute kidney injury, multiorgan failure



## Wprowadzenie

Parathormon (PTH) to polipeptyd powstający w przytarczycach, który razem z witaminą D3 pełni fundamentalną rolę w regulacji procesów odpowiedzialnych za gospodarkę wapniowo-fosforową organizmu ludzkiego. Zbudowany jest on z 84 aminokwasów, a jego masa cząsteczkowa wynosi w przybliżeniu 9300 Daltonów. Zwyczajowo przyjmuje się, że PTH uzyskuje aktywność dzięki N-końcowemu fragmentowi zbudowanemu z aminokwasów od 1 do 34, aczkolwiek wykazano, że fragment środkowy i karboksy-końcowy także wykazują się aktywnością biologiczną. Cała, kompletna cząsteczka PTH zawierająca 84 aminokwasy (1 – 84 PTH) charakteryzująca się pełną aktywnością określana jest mianem PTH aktywującego cyklazę adenylową (CAP, cyclase activating PTH) lub alternatywnie nienaruszonym PTH (iPTH, intact PTH). Należy tutaj odróżnić formę PTH hamującą cyklazę adenylową (CIP, cyclase inhibiting PTH) pozbawioną sześciu pierwszych aminokwasów (7 – 84 PTH). Proces syntezy PTH jest procesem enzymatycznego rozkładu cząsteczki białkowej. Prekursorem PTH jest prepro PTH, cząsteczka zbudowana ze 115 aminokwasów. Z prepro PTH powstaje 90-cio aminokwasowy prohormon (pro PTH). Wydzielanie PTH przez przytarczycę zależy od stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy (hipokalcemia pobudza, a hiperkalcemia hamuje jego wydzielanie na zasadzie sprzężenia zwrotnego) oraz stężenia 1,25 dihydroksywitaminy D, która hamuje jego wydzielanie. Za regulację wydzielania PTH przez przytarczycę odpowiada receptor wapniowy (CaSR) działający poprzez kaskadę białka G i wykrywający zmiany osoczowego stężenia wapnia. Pobudzenie receptora CaSR w warunkach hiperkalcemii zmniejsza wydzielanie PTH, sytuacja odwrotna ma miejsce w warunkach hipokalcemii. PTH jest eliminowany z organizmu człowieka drogą metabolizmu wątrobowego oraz nerkowego, a jego okres półtrwania jest zmienny i wynosi od 30 minut do 4 godzin. Dominującym mechanizmem wątrobowego metabolizmu PTH jest rozkład do wolnych aminokwasów lub małych fragmentów peptydowych w komórkach Browicza-Kupffera. Dodatkowo niewielkie ilości PTH wychwytyują hepatocyty. W nerkach z kolei tylko niewielka część PTH jest metabolizowana. Większość iPTH oraz fragmentów C-końcowych eliminowane jest w mechanizmie filtracji kłębuszkowej. W sytuacji znacznego upośledzenia funkcji nerek istotnie wzrasta stężenie osoczowe PTH hamującego cyklazę adenylową oraz w drugiej kolejności iPTH. Wynika to z różnych okresów półtrwania tych frakcji PTH oraz faktu, że CIP eliminowany jest tylko i wyłącznie przez nerki.

Co istotne nie stwierdzono istnienia mechanizmu wchłaniania zwrotnego iPTH oraz jego fragmentów (1-3).

Biologicznym efektem działania PTH jest zwiększenie stężenia osoczowego wapnia poprzez nasilenie jego reabsorpcji z kości, zwiększenie wchłaniania z przewodu pokarmowego oraz zmniejszenie utraty z moczem. Dodatkowo PTH zmniejsza stężenie osoczowe fosforanów. PTH stymuluje nerkową hydroksylację 25-hydroksywitaminy D w pozycji 1-alfa przy udziale enzymu 1-alfa hydroksylazy czego efektem jest powstanie kalcitriolu czyli 1,25-dihydroksywitaminy D – formy witaminy D najbardziej aktywnej biologicznie, odpowiedzialnej za stymulację jelitowego wchłaniania wapnia. Reakcja ta nasila się przy niskim poziomie wapnia we krwi. PTH działa na swoiste receptory w nerkach zwiększając reabsorpcję wapnia, fosforanów, dwuwęglanów w kanalikach krętych dystalnych, zaś w kanalikach proksymalnych hamuje reabsorpcję fosforanów zmniejszając tempo wbudowywania kotransporterów sodowo-fosforanowych do błony szczytowej komórki nabłonka kanalika. Parathormon w kościach ma działanie zarówno kataboliczne jak i anaboliczne, pobudza różnicowanie, tworzenie i aktywność dojrzałych osteoklastów oraz jest podstawowym hormonem regulującym czynność osteoblastów. W sytuacji, gdy PTH wydzielany jest pulsacyjnie dochodzi do uwalniania przez osteoblasty insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1). Dodatkowymi, kostnymi mechanizmami anabolicznymi PTH są: wydzielanie transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-beta), dekarboksylazy ornityny, prostaglandyn, metaloproteaz. PTH ma właściwości hamowania mechanizmu apoptozy osteoblastów i osteocytów. W sytuacji zaniku pulsacyjnego wyrzutu PTH (nadczynność przytarczyc) z zahamowaniem hiperkalcemicznego mechanizmu regulacji wydzielania PTH istotnie nasila się resorpcja kości (1-3).

Witamina D przyswajana przez człowieka ma 2 formy: pochodzenia roślinnego ergokalcyferol oraz cholekalcyferol. Ta ostatnia produkowana jest w skórze pod wpływem działania promieniowania UVB z 7-dihydrocholesterolu lub dostarczana z pokarmem wchłania się w końcowej części jelita krętego. Odpowiednia ilość witaminy D<sub>3</sub> gwarantuje właściwy poziom wchłaniania wapnia dostarczanego enteralnie. Witamina D<sub>3</sub> łączy się w większości we krwi z białkiem nośnikowym DBP (monomeryczną glikoproteiną należącą do albumin, Vitamin D Binding Protein) oraz w mniejszym stopniu z albuminami i trafia do

wątroby, gdzie ulega enzymatycznej reakcji hydroksylacji w mitochondriach do aktywnego prohormonu 25-hydroksywitaminy D<sub>3</sub> (25(OH)D), którego okres półtrwania wynosi 2-3 tygodni. Kolejnym etapem metabolizmu jest nerkowa hydroksylacja w pozycji 1-alfa (za pomocą enzymu 1-alfa hydroksylazy) czego efektem jest powstanie kalcitriolu czyli 1,25-dihydroksy witaminy D (1,25[OH]<sub>2</sub>D) – formy najbardziej aktywnej biologicznie. Jest to proces regulowany głównie przez parathormon (PTH) i czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23), ale także przez insulinę i estrogeny. Reakcja ta nasila się przy niskim poziomie wapnia i fosforu we krwi. Stwierdzono, że reakcja ta może zachodzić w innych tkankach (gruczoł krokowy, sutkowy, keratynocyty, makrofagi, komórki nabłonka jelitowego i przytarczyc). W przypadku wysokiego stężenia 25(OH)D, wapnia i fosforu we krwi przewagę zyskuje enzym 24-hydroksylaza (stymulowany stężeniem 1,25[OH]<sub>2</sub>D i FGF-23, hamowany za pomocą PTH) czego efektem jest powstawanie 24,25[OH]<sub>2</sub>D – formy nieaktywnej metabolicznie wydalanej z żółcią. Witamina D w organizmie człowieka działa poprzez receptor VDR należący do grupy receptorów jądrowych. Jedną z charakterystycznych cech tego receptora jest tak zwany polimorfizm odpowiedzialny za plejotropowe działanie witaminy D [4-10].

Plejotropizm czyli równoległy wpływ na wiele biologicznych mechanizmów wtórnych tłumaczony jest polimorfizmem receptora VDR oraz jego powszechnym występowaniem w całym organizmie człowieka. Przykładem jest pozanerkowa synteza 1,25(OH)<sub>2</sub>D przez komórki układu immunologicznego oraz tkanki obwodowe co jest łączone z efektami immunomodulacyjnymi podobnymi do działania aktywnych lokalnie cytokin. Podejrzewa się, że efektami plejotropowego działania witaminy D mogą być:

1. Hamowanie proliferacji komórek nowotworowych – wykazano związek działania witaminy D z hamowaniem powstawania wielu nowotworów.
2. Modulowanie funkcji układu immunologicznego czego efektem może być zapobieganie chorobom autoimmunologicznym jak i ciężkim infekcjom.
3. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy – wykazano związek niedoboru witaminy D ze zwiększoną częstością zachorowania na nadciśnienie tętnicze i chorobę niedokrwinną serca.

Uznaje się, że stężenie osoczowe 25(OH)D odzwierciedla całkowite zasoby witaminy D w organizmie. Ze względu na stabilność i stosunkowo długi okres półtrwania (2-3 tygodni) ta forma witaminy D uważana jest także za marker zasobów witaminy D w ustroju. Pomiar stężenia 1,25[OH]<sub>2</sub>D są utrudnione ze względu na jej krótki okres półtrwania oraz bardzo niskie stężenia w osoczu. Obecnie metoda pomiaru stężenia osoczowego 1,25[OH]<sub>2</sub>D nie jest szeroko dostępna. Stężenie osoczowe 25(OH)D poniżej 30 ng/ml określa się mianem obniżonego, poniżej 20 ng/ml określa się jako niedobór witaminy D, zaś stężenie równe lub mniejsze niż 12 ng/ml określa się jako ciężki niedobór [4-10].

W populacji ludzi zdrowych niedobór witaminy D jest zjawiskiem dość częstym. Wynika to z faktu, że endogenna produkcja witaminy D jest zależna od wieku, pory roku, szerokości geograficznej, koloru skóry. W krajach leżących poza strefą równikową i zwrotnikowymi obserwuje się sezonowe niedobory witaminy D w populacji ogólnej związane z mniejszym nasłonecznieniem w okresach jesienno-zimowych. Problem jest o tyle istotny, że niedobór witaminy D predysponuje do licznych schorzeń układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, nerwowego, immunologicznych, ciężkich infekcji.

Pacjenci oddziałów intensywnej terapii są szczególnie narażeni na niedobór witaminy D. Wynika to z ciężkości choroby zasadniczej, rodzaju prowadzonej terapii, niedożywienia przed hospitalizacją, nieadekwatnego żywienia w trakcie hospitalizacji poprzedzającej przyjęcie do oddziału intensywnej terapii, zaawansowanego wieku pacjentów. Stwierdzono ponadto, że stężenia osoczowe 25(OH)D podlegają systematycznemu obniżaniu w trakcie leczenia w oddziale intensywnej terapii. Interwencje terapeutyczne stosowane w oddziałach intensywnej terapii jak resuscytacja płynowa czy terapie pozaustrojowe są przyczyną niedoboru witaminy D, zaś ostra niewydolność wątroby czy ostre uszkodzenie nerek powodują upośledzenie szlaku metabolicznego witaminy D. Częstość niedoboru u pacjentów krytycznie chorych może dochodzić nawet do 90%, niewykrywalne poziomy w osoczu mogą dotyczyć 30% populacji pacjentów oddziałów intensywnej terapii. Stosując tradycyjne schematy leczenia żywieniowego zarówno drogą enteralną jak i parenteralną u pacjentów krytycznie chorych nie jest możliwe odbudowanie zasobów witaminy D ze względu na zbyt małe dawki tej witaminy w preparatach żywieniowych [11].

Niedobór witaminy D u pacjentów krytycznie chorych łączy jest z ostrym uszkodzeniem nerek, ostrą niewydolnością oddechową, sepsą, wstrząsem septycznym oraz zwiększoną śmiertelnością ogólną w oddziałach intensywnej terapii. Pomimo to oznaczanie stężenia osoczowego 25(OH)D u pacjentów oddziałów intensywnej terapii nie jest praktyką rutynową [12-20].

U około 35-65% pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii stwierdza się ostre uszkodzenie nerek (AKI). Około 5-10% pacjentów w tej grupie wymaga wdrożenia terapii nerkozastępczej na różnych etapach leczenia. Śmiertelność pacjentów z niewydolnością wielonarządową, u których współistnieje AKI może sięgać nawet 70%. Wśród czynników ryzyka AKI wymagającego zastosowania terapii nerkozastępczej w populacji pacjentów intensywnej terapii należy wymienić: zaawansowany wiek, płeć męską, rasę czarną, ciężkość choroby zasadniczej, sepsę, zdekompensowaną niewydolność serca, chirurgię serca, niewydolność wątroby, stosowanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Podstawowym leczeniem u pacjenta krytycznie chorego, u którego wystąpiły objawy ostrego uszkodzenia nerek (oprócz skutecznego leczenia choroby podstawowej) jest terapia nerkozastępcza. W warunkach intensywnej terapii stosuje się najczęściej trzy rodzaje terapii nerkozastępczej: przerywaną hemodializę (IHD, Intermittent Hemodialysis), ciągłą terapię nerkozastępczą (CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy), formy pośrednie, przerywane: przedłużoną terapię nerkozastępczą (PIRRT, Prolonged Intermittent Renal Therapy) oraz powolną niskoprzepływową dializę (Slow Low Efficiency Dialysis). Ogólne zasady działania tych technik pozostają zbliżone, różni je jedynie czas stosowania sesji terapeutycznej oraz tempo ultrafiltracji. Przerywana hemodializa trwa z reguły od 3 do 5 godzin i doprowadza do relatywnie dużych przesunięć płynowych w krótkim okresie czasu stwarzając spore ryzyko hipotensji u predysponowanych pacjentów. CRRT to obecnie podstawowa metoda protezowania funkcji uszkodzonych nerek w warunkach intensywnej terapii, stosowana jest przede wszystkim u pacjentów w stanie krytycznym z objawami niewyrównanej niewydolności krążenia, u których zabieg klasycznej hemodializy byłby niewskazany z powodu ryzyka pogłębienia istniejących już zaburzeń hemodynamicznych. CRRT umożliwia bardziej stopniowe usuwanie płynu i oczyszczanie krwi w dłuższym okresie czasu (24 godziny na dobę). Przepływy krwi stosowane w trakcie CRRT z reguły nie przekraczają 200 ml/min. Aktualne zalecenia Kidney Disease Improving Global Outcomes

(KDIGO) rekomendują zastosowanie CRRT u pacjentów krytycznie chorych niestabilnych hemodynamicznie. Jednak wskazania do wdrożenia CRRT w warunkach intensywnej terapii dzieli się zwyczajowo na nerkowe i pozanerkowe. Do wskazań nerkowych należą: ciężka mocznica, ciężkie przewodnienie z dysfunkcją narządową odporne na leczenie diuretykami, ciężkie zaburzenia elektrolitowe, ciężka kwasica metaboliczna. Do wskazań pozanerkowych należą: wstrząs septyczny bez AKI, konieczność pilnej termoregulacji (ciężka hipertermia, kontrola temperatury ciała po nagłym zatrzymaniu krążenia), zespół zmiążdżenia z rhabdmiolizą, ostre zapalenie trzustki, ostra niewydolność wątroby, niewydolność serca z objawami ciężkiego przewodnienia, patologie śródczaszkowe ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego i AKI, płynna regulacja wolemii u pacjenta w stanie krytycznym. Wyróżniamy 3 typy CRRT ze względu na stosowane mechanizmy oczyszczania krwi: ciągłą żylną-żylną hemofiltrację (CVVHF, Continuous Veno-Veno Hemofiltration), ciągłą żylną-żylną hemodializę (CVVHD, Continuous Veno-Veno Hemodialysis) oraz ciągłą żylną-żylną hemodiafiltrację (CVVHDF, Continuous Veno-Veno Hemodiafiltration). Obecnie w intensywnej terapii najczęściej stosuje się CVVHD oraz CVVHDF. W trakcie CRRT stosowane mogą być 2 mechanizmy oczyszczania krwi: dyfuzja i konwekcja. W mechanizmie dyfuzji następuje przepływ małych cząsteczek przez błonę półprzepuszczalną zgodnie z gradientem stężeń między krwią a płynem dializacyjnym. Gradient stężeń ulega maksymalizacji dzięki przeciwpłomowemu przepływowi płynu dializacyjnego. W mechanizmie konwekcji następuje przepływ wody oraz małych i średnich cząsteczek przez błonę półprzepuszczalną zgodnie z gradientem ciśnienia hydrostatycznego. Mianem ultrafiltracji określamy przepływ wody przez błonę półprzepuszczalną zgodnie z gradientem ciśnienia hydrostatycznego. W trakcie CVVHF stosuje się konwekcję i ultrafiltrację, w CVVHD ma zastosowanie dyfuzja i ultrafiltracja, w CVVHDF wszystkie wspomniane mechanizmy. Ilość płynu odprowadzającego w trakcie CRRT jest ekwiwalentem dawki terapii i wynosi najczęściej 25 ml/kg/h (dawka osiągnięta realnie) (21,22).

Przepływ krwi przez obwód pozaustrojowy prowadzi do aktywowania procesu krzepnięcia, dlatego stosuje się różne metody hamowania krzepnięcia krwi (antykoagulacji). W praktyce mają zastosowanie: systemowa antykoagulacja heparynowa lub regionalna antykoagulacja cytrynianowa. Pierwsza polega na ciągłej podaży heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej, która zapobiega wykrzepianiu krwi, przy czym

blokada dotyczy zarówno krwi w obwodzie pozaustrojowym jak i u pacjenta. Regionalna antykoagulacja cytrynianowa polega na zastosowaniu cytrynianu, który podaje się wyłącznie do obwodu pozaustrojowego. Cytrynian łączy się (chelatuje) z wapniem zjonizowanym i tworzy z nim kompleksy co prowadzi do zahamowania wykrzepiania w obwodzie pozaustrojowym. By nie dopuścić do obniżenia stężenia wapnia u chorego suplementuje się wapń w sposób ciągły drogą dożylną. Z tego powodu regionalna antykoagulacja cytrynianowa uznawana jest za bezpieczniejszą metodę antykoagulacji.

## Założenia i cele projektu badawczego

Stężenie PTH w surowicy może ulegać zmianom z pominięciem klasycznego mechanizmu regulacyjnego opartego na detekcji zmian stężenia wapnia zjonizowanego. Stężenia PTH może wzrosnąć proporcjonalnie do ciężkości choroby krytycznej, nasilenia infekcji czy ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (23). Zaobserwowano związek między znacząco podniesionymi stężeniami PTH w surowicy a ciężkością choroby krytycznej, długością leczenia w szpitalu oraz śmiertelnością szpitalną (24,25). Uważa się, że PTH może być traktowany jako marker hipoperfuzji narządowej oraz ryzyka zgonu u pacjentów po ciężkich urazach (26). Jednakże w chwili obecnej niejasne jest czy podwyższone stężenia PTH w surowicy w przebiegu choroby krytycznej wynikają z rozregulowania osi PTH - 25(OH)D, czy może są zjawiskiem niezależnym, wywołanym innymi mechanizmem (27). Rzeczywista rola PTH w złożonej patofizjologii choroby krytycznej pozostaje niezbadana. Wyraźnie zaznacza się u tych pacjentów wspólny trend. Pacjenci oddziałów intensywnej terapii mają ciężkie niedobory 25(OH)D oraz znacząco podwyższone stężenia PTH w ostrej fazie choroby krytycznej (11). Ciężki niedobór 25(OH)D (stężenie w surowicy poniżej 12 ng/ml) łączony jest ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii (28).

Podwyższone stężenia PTH w surowicy obserwowane są u pacjentów, u których doszło do ostrego uszkodzenia nerek. Zjawisko to tłumaczone jest rozregulowaniem metabolizmu w zakresie osi wapniowo-fosforanowej, zmniejszoną lub zahamowaną zupełnie nerkową produkcją 1,25(OH)<sub>2</sub>D, zaburzeniem nerkowego usuwania PTH lub innymi niezależnymi mechanizmami, o których wspomniano powyżej (29,30,31). Brak jest danych w literaturze medycznej dotyczących oceny zmian stężeń PTH i 25(OH)D u pacjentów krytycznie chorych poddanych CRRT. Konwekcja jest jednym z dwóch mechanizmów oczyszczania krwi w trakcie CRRT. Umożliwia ona eliminację cząsteczek o masie do 30 kDa. Wydaje się więc, że zarówno PTH (masa cząsteczkowa: 9,3 kDa) jak i witamina D (masa cząsteczkowa kompleksu 25(OH)D-białko wiążące witaminę D: 10 kDa) powinny być z łatwością eliminowane w tym mechanizmie oczyszczania krwi (32). Możliwe jest także, że dodatkowe czynniki mogą wpływać na kinetykę PTH oraz 25(OH)D w trakcie CRRT.



Zasadniczym celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest przede wszystkim ocena trendów stężeń PTH oraz dodatkowo 25(OH)D w surowicy u pacjentów krytycznie chorych, z rozpoznaną niewydolnością wielonarządową, leczonych w oddziale intensywnej terapii oraz poddanych CRRT.

Celami dodatkowymi rozprawy jest oszacowanie czy czynniki niezwiązane bezpośrednio z ostrym uszkodzeniem nerek takie jak ciężkość choroby zasadniczej, diagnoza podstawowa, wiek, przebieg choroby krytycznej mogą wpływać na zmiany stężeń PTH i 25(OH)D w surowicy. Kolejnym celem badania jest porównanie zmian stężeń PTH i 25(OH)D w grupie pacjentów poddanych CRRT z grupą pacjentów krytycznie chorych, u których CRRT nie stosowano.

## Opis publikacji

W pierwszym artykule składającym się na rozprawę doktorską: **Czarnik A, Czarnik T, Kapłon R, Bolanowski M.: Trends in parathyroid hormone plasma concentration in critically ill patients: prospective observational study. Wiad Lek 2019;72:40-46** oceniono prospektywnie zmiany stężenia PTH w surowicy, w początkowym okresie choroby krytycznej, u pacjentów leczonych w oddziale intensywnej terapii z powodu niewydolności wielonarządowej. Do badania włączono pacjentów, u których stężenie witaminy 25(OH)D w surowicy wynosiło minimum 10 ng/ml oraz współistniała niewydolność wielonarządowa obejmująca co najmniej układ oddechowy i krążenia. W grupie badanej znaleźli się także pacjenci poddani CRRT. Kryteriami wyłączenia były: ostra niewydolność wątroby, hiperkalcemia rozumiana jako stężenie wapnia całkowitego w surowicy >10,6 mg/dl oraz stężenie wapnia zjonizowanego w osoczu > 1,35 mmol/l, choroba przytarczyc w wywiadzie, schyłkowa niewydolność nerek, leczenie na innym oddziale intensywnej terapii bezpośrednio przed przyjęciem, wiek poniżej 18 lat, brak zgody rodziny pacjenta na włączenie do badania. Kolejni pacjenci przyjmowani do oddziału intensywnej terapii oceniani byli pod kątem kryteriów włączenia i wyłączenia. U każdego pacjenta zakwalifikowanego do badania pierwszy pomiar stężenia PTH wykonywany był nie później niż 12 godzin od przyjęcia do oddziału. Kolejne pomiary wykonywano w odstępach 12 godzinnych. Minimalna, akceptowalna liczba pomiarów PTH u jednego pacjenta wynosiła 4, maksymalna – 8.

Łącznie oceniono 388 pacjentów pod kątem włączenia do badania. Nie zakwalifikowano do badania 358 pacjentów z powodu: braku cech niewydolności oddechowej i/lub krążenia, niewykonania oznaczeń stężeń witaminy D i PTH, schyłkowej niewydolności nerek, przyjęcia pacjenta bezpośrednio z innego oddziału intensywnej terapii, ostrej niewydolności wątroby, wieku poniżej 18 lat. Ostatecznie 30 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania. Wśród nich 10 pacjentów miało cechy ostrego uszkodzenia nerek z koniecznością stosowania CRRT. U wszystkich pacjentów włączonych do badania pierwsze zmierzone stężenia PTH w surowicy wynosiły od 20 do 462 pg/ml (norma laboratoryjna 14,9-56,9 pg/ml). U 18 pacjentów (60% badanej grupy) początkowe stężenia PTH przekraczały normę laboratoryjną (57-462 pg/ml). Wyniki pierwszych pomiarów PTH charakteryzują się dużą dyspersją, a mediany przekraczają górną granicę normy laboratoryjnej. W grupie pacjentów poddanych CRRT wyjściowe stężenia PTH powyżej

normy laboratoryjnej zanotowano u 80% z nich, zaś wartość bezwzględna tych stężeń (75-462 pg/ml) była większa niż w grupie pacjentów, w której CRRT nie stosowano (stężenia PTH nie przekroczyły 106 pg/ml). Analizując trendy pomiarowe PTH zauważono, że w grupie pacjentów poddanych CRRT dochodzi do bardzo szybkiego spadku stężenia PTH w surowicy po włączeniu terapii szczególnie między pomiarem drugim a trzecim. Zaobserwowano również duże zróżnicowanie wyników dla pierwszych dwóch pomiarów w tej grupie (duży rozstęp międzykwartylowy). W grupie pacjentów poddanych CRRT widoczna jest tendencja do dynamicznego spadku stężenia PTH w surowicy w kolejnych pomiarach. Jedynie u 3 pacjentów tej grupy stężenia PTH pozostawały stabilne przez cały okres monitorowania. U 2 pacjentów po wstępnym spadku stężenia PTH obserwowano ponowny, dynamiczny wzrost. Tylko u jednego pacjenta tej grupy stężenia PTH pozostawały w granicach normy laboratoryjnej przez cały okres monitorowania (8 pomiarów). W grupie pacjentów nie leczonych metodą CRRT dynamika zmian stężeń PTH nie była tak wyraźnie zaznaczona. U większości pacjentów tej grupy poziomy stężenie PTH były stabilne przez cały okres obserwacji. Jedynie u 6 pacjentów tej grupy obserwowano bardziej zaznaczone fluktuacje stężeń PTH, aczkolwiek nie tak dynamicznej jak w grupie poddanej CRRT oraz o charakterze nieuporządkowanym. U wszystkich pacjentów w grupie badanej wyjściowe stężenia witaminy D<sub>3</sub> w surowicy mieściły się w przedziale od 10,6 do 39 ng/ml. U 29 osób stwierdzono obniżone stężenie lub niedobór witaminy D (stężenia w przedziale od 10 do 30 ng/ml). Tylko u jednego pacjenta w grupie badanej stwierdzono prawidłowy poziom witaminy D w surowicy (39 ng/ml).

We wnioskach stwierdzono, że stężenia PTH w surowicy u pacjentów krytycznie chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii podlegają większym lub mniejszym fluktuacjom polegającym na wzrostach stężeń z następczym spadkiem. W grupie pacjentów nie leczonych metodą CRRT wzrosty stężeń PTH nie są bardzo wysokie, a fluktuacje charakteryzują się stosunkowo niewielką dynamiką i są mniej przewidywalne. W grupie pacjentów poddanych CRRT obserwowano u większości pacjentów bardzo wysokie, początkowe stężenia PTH z następczym dynamicznym spadkiem w kolejnych pomiarach wynikającym najprawdopodobniej z procesu eliminacji w mechanizmie konwekcji. Mała przewidywalność trendów stężeń PTH w grupie nie poddanej CRRT może mieć związek z przebiegiem choroby krytycznej i wymaga dalszych badań.

W kolejnej pracy: **Czarnik T, Czarnik A, Gawda R, Piwoda M, Marszalski M, Czuczwar M.: Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020;52:359-365** prospektywnej analizie poddano trendy stężeń witaminy D (25(OH)D) w surowicy pacjentów krytycznie chorych, z cechami niewydolności wielonarządowej, hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii, poddanych CRRT. Pomiarów dokonywano w ostrej fazie choroby krytycznej. Uzyskane wyniki porównano z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci krytycznie chorzy, hospitalizowani w oddziale intensywnej terapii, u których nie stosowano CRRT. Kryteriami włączenia w grupie kontrolnej były: stężenie witaminy D w surowicy > 10 ng/ml w chwili przyjęcia do oddziału intensywnej terapii oraz współistnienie niewydolności oddechowej i krążenia. Kryteriami wyłączenia w tej grupie były: ostre uszkodzenie nerek z koniecznością stosowania CRRT, ostra niewydolność wątroby, hiperkalcemia rozumiana jako stężenie wapnia całkowitego w surowicy >10,6 mg/dl oraz stężenie wapnia zjonizowanego w osoczu > 1,35 mmol/l, choroby przytarczyc, schyłkowa niewydolność nerek, leczenie na innym oddziale intensywnej terapii bezpośrednio przed przyjęciem lub ponowne przyjęcie, wiek poniżej 18 lat, brak zgody rodziny pacjenta na włączenie do badania. Kryteriami włączenia w grupie badanej były: stężenie witaminy D w surowicy > 10 ng/ml w chwili przyjęcia do oddziału intensywnej terapii oraz współistnienie niewydolności oddechowej, krążenia, ostrego uszkodzenia nerek z koniecznością stosowania CRRT metodą żyłno-żyłnej hemodiafiltracji (CVVHDF) z regionalną antykoagulacją cytrynianową. Kryteriami wyłączenia w tej grupie były: ostra niewydolność wątroby, hiperkalcemia rozumiana jako stężenie wapnia całkowitego w surowicy >10,6 mg/dl oraz stężenie wapnia zjonizowanego w osoczu > 1,35 mmol/l, choroby przytarczyc, schyłkowa niewydolność nerek, leczenie na innym oddziale intensywnej terapii bezpośrednio przed przyjęciem lub ponowne przyjęcie, wiek poniżej 18 lat, brak zgody rodziny pacjenta na włączenie do badania. Kolejni pacjenci przyjmowani do oddziału intensywnej terapii oceniani byli pod kątem kryteriów włączenia i wyłączenia do obu grup. Pomiar stężeń witaminy D w surowicy wykonywano w odstępach 12 godzinnych. Minimalna ilość pomiarów wynosiła 4, maksymalna – 8. W grupie badanej pierwszy pomiar stężenia witaminy D wykonywany był przed włączeniem CRRT.

łącznie oceniono 1166 pacjentów pod kątem włączenia do badania. Ostatecznie 40 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania (20 w grupie kontrolnej i 20 w grupie

badanej). W grupie kontrolnej mediana stężeń witaminy D obniżała się między pomiarem 1 i 4, następnie ulegała stabilizacji między pomiarami 4 i 5, a następnie wzrastała. Średnia wartość stężenia witaminy D dla pomiaru pierwszego wyniosła 18,57 ng/ml. Największe spadki stężenia notowano w pierwszych pomiarach. W grupie badanej mediana stężeń witaminy D obniżała się aż do osiągnięcia stabilizacji około pomiaru 3. W przeciwieństwie do grupy kontrolnej nie obserwowano wzrostów stężeń w końcowym okresie pomiarów, a raczej stabilizację stężeń. Średnia wartość stężenia witaminy D dla pomiaru pierwszego wyniosła 20 ng/ml. Podobnie jak w grupie kontrolnej największe spadki stężenia witaminy D notowano w pierwszych pomiarach. Porównując obie grupy pacjentów stwierdzono co następuje: nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami, jeśli chodzi o stężenie witaminy D w surowicy ( $p > 0,05$ ). Statystycznie istotne korelacje wykazano między okresem pomiaru a stężeniem witaminy D w grupie badanej ( $R = -0,31$ ,  $p = 0,0002$ ) oraz grupie kontrolnej ( $R = -0,18$ ,  $p = 0,0341$ ). Biorąc pod uwagę współczynnik korelacji ( $p = 0,6886$ ) nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Pomimo iż różnice między grupami stopniowo wzrastały dla 3 ostatnich pomiarów, nie uzyskały one istotności statystycznej.

We wnioskach stwierdzono, że pacjenci krytycznie chorzy leczeni w oddziale intensywnej terapii, z niewydolnością wielonarządową, poddani CRRT są bardzo narażeni na ciężkie niedobory witaminy D. Wykazano, że stężenia witaminy D w surowicy tych pacjentów gwałtownie obniżają się w trakcie przebiegu choroby krytycznej i procesu leczenia. Aczkolwiek nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupą pacjentów poddanych CRRT a grupą, u której CRRT nie stosowano, jeśli chodzi o stężenia witaminy D w surowicy. Należy jednak zaznaczyć, że różnice między grupami wzrastały dla 3 ostatnich pomiarów wskazując na prawdopodobny, ogólny trend.

W ostatnim artykule składającym się na rozprawę doktorską: **Czarnik A, Gawda R, Piwoda M, Marszalski M, Molsa M, Pietka M, Bolanowski M, Czarnik T.: Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: a prospective observational study. Endokrynol Pol 2021;72:329-335** analizie prospektywnej poddano trendy stężeń PTH w surowicy pacjentów krytycznie chorych, z cechami niewydolności wielonarządowej, hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii, poddanych CRRT. Celem dodatkowym pracy była ocena czy czynniki bezpośrednio niezwiązane z ostrym uszkodzeniem nerek takie jak ciężkość choroby

krytycznej, diagnoza w chwili przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, stężenie witaminy D w surowicy oraz przebieg choroby krytycznej mogą wpływać na zmianę stężeń PTH w surowicy. Pacjenci spełniający wszystkie następujące kryteria byli włączani do badania: niewydolność oddechowa, niewydolność krążenia, ostre uszkodzenie nerek leczone CRRT metodą CVVHDF (rozpoczętą nie później niż 48 godzin od chwili przyjęcia do oddziału intensywnej terapii), punktacja w skali niewydolności narządowej (SOFA) co najmniej 5. Kryteriami wyłączenia były: ostra niewydolność wątroby, hiperkalcemia rozumiana jako stężenie wapnia całkowitego w surowicy  $>10,6$  mg/dl oraz stężenie wapnia zjonizowanego w osoczu  $> 1,35$  mmol/dl, choroby przytarczyc, schyłkowa niewydolność nerek, stosowanie terapeutycznej wymiany osocza, stosowanie terapii ECMO, wiek poniżej 18 lat, ciąża, małe prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta przez okres 72 godzin od chwili przyjęcia. Kolejni pacjenci przyjmowani do oddziału intensywnej terapii oceniani byli pod kątem kryteriów włączenia i wyłączenia do badania. Pomiar stężeń PTH w surowicy wykonywano w odstępach 12 godzinnych. Minimalna ilość pomiarów wynosiła 6, maksymalna – 8. Pierwszy pomiar stężenia PTH wykonywany był przed włączeniem CRRT.

Łącznie oceniono 79 pacjentów pod kątem włączenia do badania z czego 30 spełniło kryteria włączenia. U pacjentów włączonych do badania zlecona dawka CRRT mieściła się w przedziale od 30 do 42 ml/kg/h. Pozostałe parametry CRRT były następujące: przepływ krwi 120-160 ml/min., przepływ dializatu 1000-1500 ml/h, przepływ płynu substytucyjnego 600-1500 ml/h, podaż cytrynianów 2,6-3,6 mmol/l, utrata płynu netto 0-200 ml/h. Stężenia wapnia zjonizowanego utrzymywano w granicach normy zgodnie z protokołem stosowania regionalnej antykoagulacji cytrynianowej. Mediana stężeń PTH dla pomiaru pierwszego wyniosła 180,5 pg/ml (5-668), dla pomiaru drugiego 166,5 pg/ml (15-3470, dla pomiaru trzeciego 71 pg/ml (16-182), dla pomiaru czwartego 55,5 pg/ml (16-196), dla pomiaru piątego 57,5 pg/ml (15-127), dla pomiaru szóstego 64,5 pg/ml (15-205), dla pomiaru siódmego 57,5 pg/ml (15-296), dla pomiaru ósmego 62 pg/ml (17-199). Stwierdzono istotnie statystycznie zmiany stężenia PTH w czasie ( $p=0,0001$ ). Analiza post-hoc wykazała istotne statystycznie spadki stężenia PTH: w pomiarach 5-8 w stosunku do pomiaru 1 oraz w pomiarach 4-8 w stosunku do pomiaru 2 ( $p<0,05$ ). Nie wykazano istotnych korelacji między wartościami stężeń PTH a rokowaniem. U 21 pacjentów w grupie badanej (70%) stwierdzono ciężki niedobór witaminy D. Nie stwierdzono istotnych korelacji między ciężkim niedoborem

witaminy D a stężeniami PTH w surowicy. Podobnie nie zanotowano istotnych korelacji między stężeniami PTH a wiekiem pacjentów, diagnozą, punktacją SOFA. U 10 pacjentów (33,3%) zdiagnozowano w czasie okresu monitorowania stężenia PTH sepsy/wstrząs septyczny. Stężenia PTH w pomiarach od 3 do 8 w tej grupie pacjentów były istotnie większe ( $p < 0,05$ ) w porównaniu z pacjentami, u których nie zdiagnozowano sepsy/wstrząsu septycznego w czasie okresu monitorowania.

We wnioskach stwierdzono, że krytycznie chorzy pacjenci z ostrym uszkodzeniem nerek, poddani CRRT mają początkowo znacznie podwyższone stężenia PTH w surowicy. Stężenia PTH ulegają gwałtownemu obniżeniu u większości pacjentów w trakcie prowadzonej CRRT. W sytuacji, kiedy przebieg leczenia wikłany jest dorzutem lub wystąpieniem sepsy/wstrząsu septycznego de-novo stężenia PTH w surowicy pozostają znacznie podwyższone. Najbardziej prawdopodobną przyczyną tego zjawiska może być nasiloną odpowiedź zapalną wyzwolona sepsą/wstrząsem septycznym.

## Wnioski końcowe

- Stężenia PTH w surowicy u pacjentów krytycznie chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii podlegają większym lub mniejszym fluktuacjom polegającym na wzrostach stężeń z następczym spadkiem
- W grupie pacjentów nieleczonych metodą CRRT wzrosty stężeń PTH nie są bardzo wysokie, a fluktuacje charakteryzują się stosunkowo niewielką dynamiką i są mniej przewidywalne co może mieć związek z przebiegiem choroby krytycznej
- Pacjenci z niewydolnością wielonarządową, poddani CRRT są bardzo narażeni na ciężkie niedobory witaminy D. Wykazano, że stężenia witaminy D w surowicy tych pacjentów obniżają się w trakcie przebiegu choroby krytycznej i procesu leczenia, aczkolwiek nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupą pacjentów poddanych CRRT a grupą, u której CRRT nie stosowano
- Krytycznie chorzy pacjenci z ostrym uszkodzeniem nerek, poddani CRRT mają początkowo znacznie podwyższone stężenia PTH w surowicy, które następnie ulegają gwałtownemu obniżeniu u większości pacjentów co ma najprawdopodobniej związek z eliminacją PTH w mechanizmie konwekcji
- W sytuacji, kiedy przebieg leczenia wikłany jest sepsą/wstrząsem septycznym stężenia PTH w surowicy pozostają znacznie podwyższone co może mieć związek z nasiloną, ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną, a wydaje się nie mieć związku z stężeniem wapnia zjonizowanego oraz witaminy D



## **Piśmiennictwo:**

1. Bolanowski M. Regulacja hormonalna metabolizmu mineralnego i kostnego. W: Endokrynologia pod. red. W. Zgliczyńskiego. Wyd. 2. Warszawa 2020.
2. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):743-758.
3. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2018;379(11):1050-9.
4. Quraishi SA, Camargo CA. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15: 625-634.
5. Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front Physiol*. 2014; 5: 248.
6. Amrein K, Christopher KB, McNally JD. Understanding vitamin D deficiency in intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 1961-1964.
7. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1912-1914.
8. McKinney TJ, Patel JJ, Bennis MV, Nash NA, Miller KR. Vitamin D status and supplementation in the critically ill. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18: 18.
9. Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011; 364: 248-254.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-281.
11. Czarnik T, Czarnik A, Gawda R et al. Vitamin D kinetics in the acute phase of critical illness: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2018; 43: 294-299.
12. Rech MA, Hunsaker T, Rodriguez J. Deficiency in 25-hydroxyvitamin D and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Crit Care*. 2014; 23: 72-79.
13. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB et. al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med*. 2014; 42: 97-107.

14. de Haan K, Groeneveld AB, de Geus HR, Egal M, Struijs A. Vitamin d deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014; 18: 660.
15. Amrein K, Papinutti A, Mathew E, Vila G, Parekh D. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa. *Endocr Connect*. 2018; 7: R304-315.
16. Leaf DE, Croy HE, Abrahams SJ, Raed A, Waikar SS. Cathelicidin antimicrobial protein, vitamin D, and risk of death in critically ill patients. *Crit Care*. 2015; 19: 80.
17. Amrein K, Quraishi SA, Litonjua AA et al. Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 1461-1469.
18. Amrein K, Litonjua AA, Moromizato T et al. Increases in pre-hospital serum 25(OH)D concentrations are associated with improved 30-day mortality after hospital admission: a cohort study. *Clin Nutr*. 2016; 35: 514-521.
19. Moraes RB, Friedman G, Wawrzyniak IC et al. Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015; 70: 326-332.
20. Amrein K, Zajic P, Schnedl C et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care*. 2014; 18: R47.
21. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous renal replacement therapy. Who, when, why, and how. *Chest* 2019;155:626-38.
22. Tolwani A. Continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 2012;367:2505-14.
23. Lind L, Carlstedt F, Rastad J et al. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000;28:93-9.

24. Carlstedt F, Lind L, Wide L et al. Serum levels of parathyroid hormone are related to the mortality and severity of illness in patients in the emergency department. *Eur J Clin Invest* 1997;27:977-81.
25. Burchard KW, Gann DS, Colliton J et al. Ionized calcium, parathormone, and mortality in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1990;212:543-9.
26. Fligor SC, Love KM, Collier BR et al. Parathyroid hormone as a marker for hypoperfusion in trauma. A prospective observational study. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83:1142-7.
27. Nair P, Lee P, Reynolds C et al. Significant perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2013;39:267-74.
28. Amrein K, Schnedl C, Holl A et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1520-30.
29. Pietrek J, Kokot F, Kuska J. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1978;13:178-85.
30. Kokot F, Mleczko Z, Pazera A. Parathyroid hormone, prolactin, and function of the pituitary-gonadal axis in male patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1982;21:84-9.
31. Fuss M, Bagon J, Dupont E et al. Parathyroid hormone and calcium blood levels in acute renal failure. *Nephron* 2008;20:196-202.
32. Honore PM, Mugisha A, Kugener L et al. Who may benefit most from future vitamin D intervention trials: do not forget patients on continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2020;24:180.

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**ZMIANY OSOCZOWEGO STĘŻENIA PARATHORMONU  
U PACJENTÓW KRYTYCZNIE CHORYCH: BADANIE  
PROSPEKTYWNE, OBSERWACYJNE****TRENDS IN PARATHYROID HORMONE PLASMA CONCENTRATION  
IN CRITICALLY ILL PATIENTS: PROSPECTIVE OBSERVATIONAL  
STUDY****Aneta Czarnik<sup>1</sup>, Tomasz Czarnik<sup>2</sup>, Robert Kapłon<sup>3</sup>, Marek Bolanowski<sup>4</sup>**<sup>1</sup>ODDZIAŁ ENDOKRYNOLOGII, SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU, OPOLE, POLSKA<sup>2</sup>ODDZIAŁ ANESTEZJOLOGII I INTENSywNEJ TERAPII, UNIwersYTECKI SZPITAL KLINICZNY W OPOLU, OPOLE, POLSKA<sup>3</sup>WYDZIAŁ INFORMATYKI I ZARZĄDZANIA, POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, WROCŁAW, POLSKA<sup>4</sup>KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII I LECZENIA IZOTOPAMI, UNIwersYTET MEDYCZNY WE WROCŁAWIU, WROCŁAW, POLSKA**STRESZCZENIE****Wstęp:** W piśmiennictwie brak jest danych dotyczących oceny zmian stężenia osocznego parathormonu u pacjentów krytycznie chorych.**Cel pracy:** Ocena stężeń osoczkowych oraz kinetyki parathormonu w reprezentatywnej populacji pacjentów krytycznie chorych, z niewydolnością wielonarządową, leczonych na oddziale intensywnej terapii.**Materiał i metody:** Do badania włączono 30 pacjentów z niewydolnością wielonarządową, obejmującą co najmniej układ oddechowy i krążenia. Kryteriami wyłączenia były: ostra niewydolność wątroby, hiperkalcemia, choroba przytarczyc w wywiadzie, schyłkowa niewydolność nerek, znaczny niedobór witaminy D, leczenie na innym oddziale intensywnej terapii bezpośrednio przed przyjęciem, wiek poniżej 18 lat, brak zgody rodziny pacjenta. Pomiar osoczkowego stężenia parathormonu wykonywano w odstępach 12-godzinnych.**Wyniki:** Rozkład osoczkowych stężeń parathormonu dla wszystkich 30 pacjentów włączonych do badania pokazuje, że wyniki pierwszych pomiarów są bardzo zróżnicowane, a mediany przekraczają górną granicę referencyjnej normy laboratoryjnej. Szczególnie jest to widoczne w grupie pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek leczonych za pomocą ciągłych technik nerkozastępczych. Dla niej wyjściowe stężenia osoczkowe parathormonu powyżej normy laboratoryjnej zaobserwowano u 8 pacjentów, co stanowiło 80% tej grupy. Sama wartość tych stężeń była bardzo wysoka. Grupa pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek wykazuje tendencję do bardzo szybkiego spadku stężenia osoczkowego parathormonu, który następuje między pomiarem drugim a trzecim. Również zróżnicowanie wyników w tej grupie dla pierwszych dwóch pomiarów jest bardzo duże.**Wnioski:** Osoczkowe stężenia parathormonu u pacjentów krytycznie chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii podlegają większym lub mniejszym fluktuacjom. W grupie pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek leczonych ciągłą terapią nerkozastępczą obserwowano u większości chorych bardzo wysokie wyjściowe stężenia osoczkowe parathormonu z następczym dynamicznym spadkiem.**SŁOWA KLUCZOWE:** parathormon; niewydolność wielonarządowa; intensywna terapia; ostre uszkodzenie nerek; ciągła terapia nerkozastępcza**ABSTRACT****Introduction:** There is no data in the literature regarding trends in parathormone serum concentration assessment in critically ill patients.**The aim:** To assess the parathyroid hormone plasma concentrations and kinetics in critically ill patients admitted to the intensive care unit due to multiorgan failure.**Materials and methods:** Thirty multiorgan failure (at least circulatory and respiratory failure) patients were included. Patients who met any of the following criteria were excluded: acute liver failure, end stage renal disease, hypercalcemia, parathyroid gland disease, severe vitamin D deficiency, admission from another ICU or readmission, age younger than 18 years, or lack of consent from relatives. We performed the parathyroid hormone plasma measurements in 12-hour time intervals.**Results:** The initial parathyroid hormone plasma concentration levels in the study group were rather variable and medians exceeded laboratory reference values. Especially in the acute kidney injury subpopulation treated with continuous renal replacement therapy these trends were emphasized. The initial parathyroid hormone plasma concentration levels in this group significantly exceeded laboratory reference values in 80% of patients. After initial spike we observed subsequent drop between second and third measurement. The distribution of plasma levels was rather variable between second and third measurement in this group of patients.**Conclusions:** The parathyroid hormone plasma concentration levels in the critically ill patients are variable. In the acute kidney injury subpopulation treated with continuous renal replacement therapy after initial significant spike we observed subsequent drop between second and third measurement.**KEY WORDS:** parathyroid hormone, multiorgan failure, intensive therapy, acute kidney injury, continuous renal replacement therapy

**WSTĘP**

Parathormon (PTH) to polipeptyd powstający w przytarczycach, który razem z witaminą D pełni fundamentalną rolę w regulacji procesów odpowiedzialnych za gospodarkę wapniowo-fosforową organizmu ludzkiego. Wydzielanie PTH przez przytarczycę zależy od stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy (hipokalcemia pobudza, a hiperkalcemia hamuje jego wydzielanie na zasadzie sprzężenia zwrotnego) oraz stężenia 1,25 dihydroksywitminy D<sub>3</sub>, która hamuje jego wydzielanie. Za regulację wydzielania PTH przez przytarczycę odpowiada receptor wapniowy (CaSR) działający poprzez kaskadę białka G i wykrywający zmiany osoczkowego stężenia wapnia. Pobudzenie receptora CaSR w warunkach hiperkalcemii zmniejsza wydzielanie PTH, sytuacja odwrotna ma miejsce w warunkach hipokalcemii [1–3].

Biologicznym efektem działania PTH jest zwiększenie stężenia osoczkowego wapnia poprzez nasilenie jego reabsorpcji z kości, zwiększenie wchłaniania z przewodu pokarmowego oraz zmniejszenie utraty z moczem. Dodatkowo PTH zmniejsza stężenie osoczkowe fosforanów. PTH stymuluje nerkową hydroksylację 25-hydroksywitminy D<sub>3</sub> w pozycji 1-alfa przy udziale enzymu 1-alfa hydroksylazy czego efektem jest powstanie kalcitriolu czyli 1,25-dihydroksywitminy D<sub>3</sub> – formy witaminy D najbardziej aktywnej biologicznie, odpowiedzialnej za stymulację wchłaniania jelitowego wapnia. Reakcja ta nasila się przy niskim poziomie wapnia we krwi. PTH działa na swoiste receptory w nerkach zwiększając reabsorpcję wapnia, fosforanów, dwuwęglanów w kanalikach krętych, dystalnych, zaś w kanalikach proksymalnych hamuje reabsorpcję fosforanów. Parathormon pobudza różnicowanie, tworzenie i aktywność dojrzałych osteoklastów oraz jest podstawowym hormonem regulującym czynność osteoblastów [1–3].

W piśmiennictwie medycznym brak jest danych dotyczących oceny zmian stężeń osoczkowych parathormonu u pacjentów krytycznie chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii z powodu niewydolności wielonarządowej. Brak jest także danych dotyczących stężeń PTH u pacjentów krytycznie chorych poddanych zabiegom ciągłej terapii nerkozastępczej z powodu ostrego uszkodzenia nerek.

Celem niniejszej pracy była ocena zmian stężenia osoczkowego PTH w czasie, w początkowym okresie choroby krytycznej, u pacjentów leczonych na oddziale intensywnej terapii z powodu niewydolności wielonarządowej.

**MATERIAŁ I METODA**

Badanie jednośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne prowadzono od września 2015 roku do stycznia 2017 roku w wieloprofilowym, jedenastołóżkowym oddziale intensywnej terapii (Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu). Pisemna zgoda na włączenie do badania uzyskiwana była od członków najbliższej rodziny pacjenta. Projekt badawczy został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Opolu (numer protokołu:

214/2015 z dnia 25/03/2015 roku), zarejestrowany przed rozpoczęciem procesu rekrutacji pacjentów w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov (NCT02414386) oraz prowadzony zgodnie z założeniami Deklaracji Helsińskiej. Prezentowana praca jest częścią większego projektu badawczego oceniającego kinetykę stężeń witaminy D u pacjentów krytycznie chorych z ostrym uszkodzeniem nerek, poddanych zabiegowi ciągłej terapii nerkozastępczej z regionalną antykoagulacją cytrynianową. Celem prowadzonych badań była ocena zmian stężeń osoczkowych PTH w czasie w reprezentatywnej populacji pacjentów krytycznie chorych, z niewydolnością wielonarządową, leczonych na oddziale intensywnej terapii.

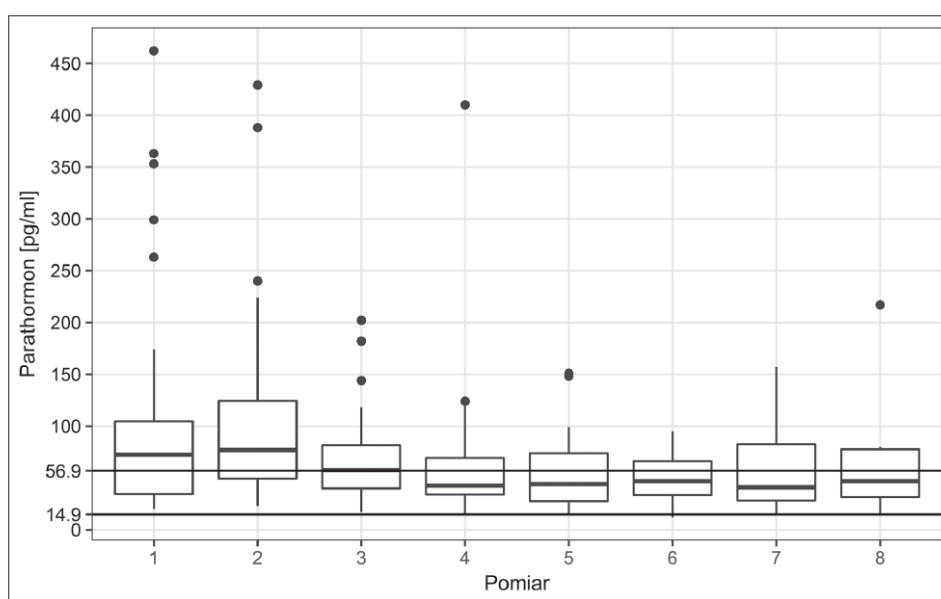
Do badania włączeni zostali pacjenci, u których wyjściowe stężenie witaminy D w osoczu wyniosło minimum 10 ng/ml oraz współistniała niewydolność wielonarządowa obejmująca co najmniej układ oddechowy i krążenia. Osoczkowe stężenie witaminy D na poziomie 10 ng/ml i mniejszym definiowane jest w piśmiennictwie jako ciężki niedobór i wiązane jest ze zwiększoną śmiertelnością w grupie pacjentów krytycznie chorych [4, 5]. Niewydolność oddechową zdefiniowano jako stan jednoznaczny z koniecznością wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej dowolnym trybem, a niewydolność krążenia jako stan jednoznaczny z koniecznością wdrożenia dożylnego leczenia lekiem inotropowym i/lub wazopresyjnym. Kryteriami wyłączenia były: ostra niewydolność wątroby, hiperkalcemia (stężenie wapnia całkowitego w osoczu >10,6 mg/dL, stężenie wapnia zjonizowanego w osoczu >1,35 mmol/L), choroba przytarczyc w wywiadzie, schyłkowa niewydolność nerek, leczenie na innym oddziale intensywnej terapii bezpośrednio przed przyjęciem, wiek poniżej 18 lat, brak zgody rodziny pacjenta.

Procedura pomiarów osoczkowego stężenia PTH była zgodna ze standardem wypracowanym przez Centralne Laboratorium Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu. Krew na badanie pobierano z linii tętniczej, żyłnej centralnej lub drogą bezpośredniej punkcji żyły obwodowej wprowadzając ją bezpośrednio do monowet EDTA. Monowety chroniono przed dostępem światła i dostarczano do laboratorium analitycznego w czasie do 30 minut od pobrania, następnie wirowano przez 10 minut (3500 rpm), a następnie poddawane były obróbce przez techników laboratoryjnych. Pomiar osoczkowego stężenia parathormonu prowadzono metodą elektrochemiluminescencyjną ECLIA z użyciem apartów Cobas e411 lub Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Niemcy).

Kolejni pacjenci przyjmowani na Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu byli oceniani pod kątem kryteriów włączenia i wyłączenia. W przypadku włączenia pacjenta do badania pierwsze próbki krwi pobierano nie później niż po 12 godzinach. Kolejne próbki krwi pobierano w odstępach 12-godzinnych (dwa razy na dobę, o godzinie 6:00 i 18:00). Minimalna, akceptowana liczba pobranych próbek u jednego pacjenta wynosiła 4, maksymalna – 8. Wszystkie niezbędne dane demograficzne pacjentów oraz wyniki badań laboratoryjnych były zapisywane i archiwiz-

**Tabela I.** Podstawowa statystyka opisowa pacjentów grupy badanej.

	Średnia	Mediana	IQR	Zakres
Charakterystyka pacjentów (n=30)				
Punkcja SOFA przy przyjęciu	13,2	13	3	8–16
Stężenie PTH przy przyjęciu	112,2	72,5	70	20–462
Główna diagnoza przy przyjęciu (n=30)				
Zatrzymanie krążenia, (n=15)				
Ostra niewydolność oddechowa, (n=5)				
Wstrząs kardiogeny, (n=3)				
Wstrząs septyczny, (n=4)				
Uraz mnogi, (n=2)				
Wstrząs krwotoczny, (n=1)				

**Ryc. 1.** Wykres zbiorczy stężenia osoczowego parathormonu dla wszystkich pacjentów grupy badanej.

Linią pogrubiałą zaznaczono wartość mediany stężenia PTH, kropkami wartości odstające. Norma laboratoryjna stężenia PTH: 14,9–56,9 pg/ml.

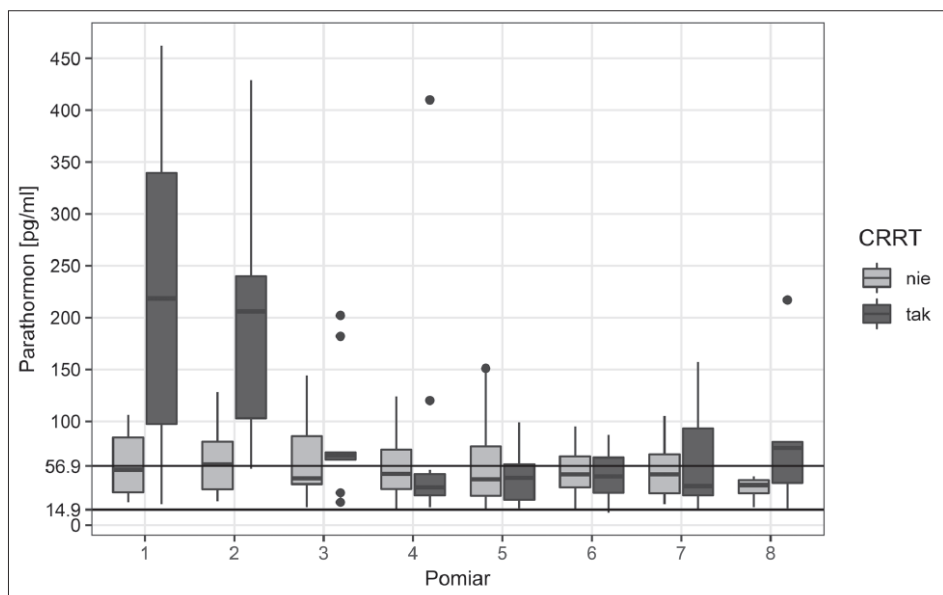
zowane w formie elektronicznej w szpitalnym systemie informatycznym. Po zakończonym procesie rekrutacji wszystkie dane elektroniczne pacjentów odczytywano, dane mogące posłużyć przypadkowej identyfikacji pacjenta zaślepiano oraz przesyłano profesjonalnemu statystykowi w celu przeprowadzenia analizy. Statystykę opisową przedstawiono w formie mediany, rozstępu kwartyłowego (IQR), zakresów.

## WYNIKI

Oceniono łącznie 388 pacjentów pod kątem włączenia do badania. Po wstępnej ocenie 358 pacjentów nie zostało zakwalifikowanych. Przyczynami wyłączenia były: brak

niewydolności oddechowej, brak niewydolności krążenia, niewykonanie oznaczeń osoczowych stężeń witaminy D i PTH, schyłkowa niewydolność nerek, przyjęcie pacjenta z innego oddziału intensywnej terapii, ostra niewydolność wątroby, wiek poniżej 18 lat.

Ostatecznie 30 pacjentów spełniło kryteria włączenia i zostało zakwalifikowanych do oceny zmian osoczowych stężeń PTH w czasie. Podstawowe dane demograficzne pacjentów zawarto w tabeli I. U 20 pacjentów w grupie badanej współistniała niewydolność oddechowa i krążenia w momencie przyjęcia na oddział intensywnej terapii, zaś u pozostałych 10 pacjentów istniały dodatkowo cechy ostrego uszkodzenia nerek z koniecznością wdrożenia ciągłego leczenia nerko-



**Ryc. 2.** Wykres zbiorczy stężeń osoczowego parathormonu dla wszystkich pacjentów grupy badanej z rozróżnieniem na pacjentów poddanych ciągłej terapii nerkozastępczej (CRRT) lub niepoddanych tej terapii. Linia pogrubiałą zaznaczono wartość mediany stężenia PTH, kropkami wartości odstające. Norma laboratoryjna stężenia PTH: 14,9–56,9 pg/ml.

zastępczego. U wszystkich pacjentów początkowe stężenia osoczowe PTH (pierwsze pomiary) wynosiły od 20 do 462 pg/ml przy normie laboratoryjnej przyjętej przez Centralne Laboratorium Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu wynoszącej 14,9 do 56,9 pg/ml. Nie stwierdzono wyjściowych stężeń osoczowych PTH poniżej referencyjnej normy laboratoryjnej, jednakże u 18 pacjentów początkowe stężenia PTH przekraczały normę laboratoryjną (zakres od 57 do 462 pg/ml), co stanowiło 60% badanej grupy.

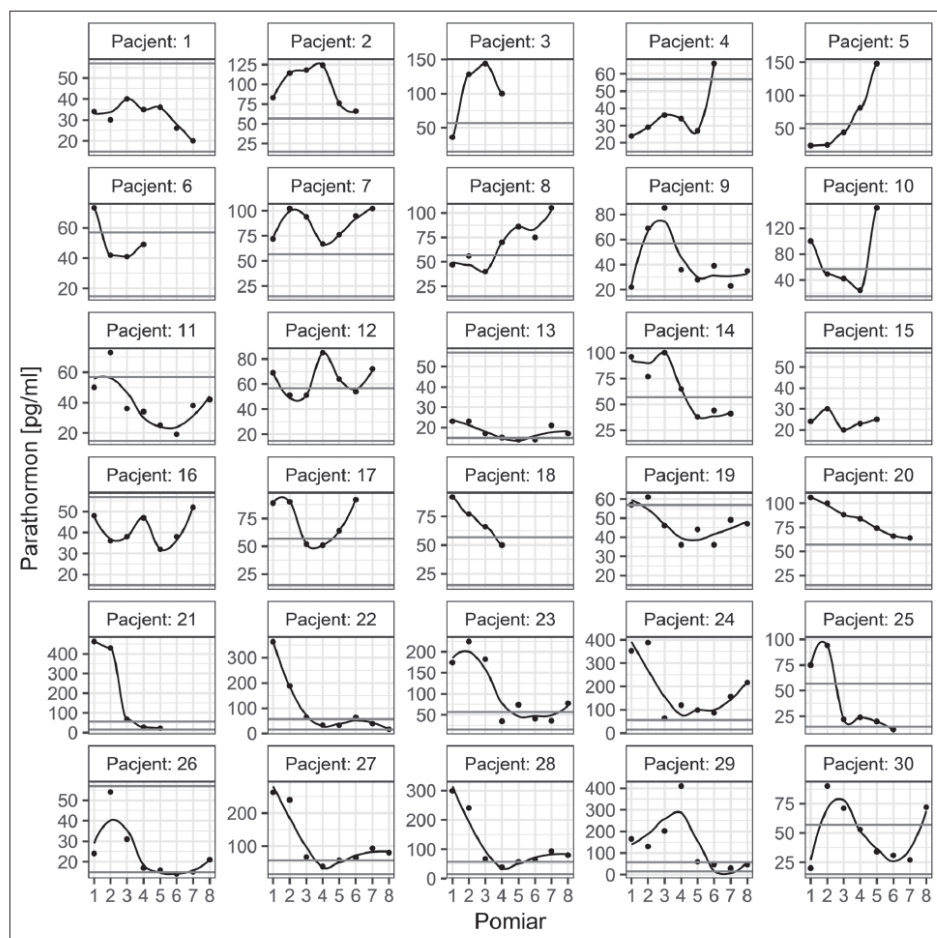
U wszystkich pacjentów zanotowano wyjściowe stężenia osoczowe witaminy D w zakresie od 10,6 do 39 ng/ml. U 29 pacjentów stężenia witaminy D wyniosły od 10 do 30 ng/ml, co jest jednoznaczne z obniżonym jej stężeniem lub niedoborem, zaś tylko u 1 pacjenta zanotowano normalny osoczowy poziom witaminy D (39 ng/ml).

Rozkład osoczowych stężeń PTH dla wszystkich pacjentów przedstawiono na rycinie 1. Jego analiza pokazuje, że wyniki pierwszych pomiarów są bardzo zróżnicowane (duża dyspersja, obserwacje odstające), a mediany przekraczają górną granicę referencyjnej normy laboratoryjnej. W grupie pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek wyjściowe stężenia osoczowe PTH powyżej normy laboratoryjnej zaobserwowano u 8 pacjentów, co stanowiło 80% tej grupy. Sama wartość tych stężeń była bardzo wysoka (zakres od 75 do 462 pg/ml). Dla porównania w grupie bez ostrego uszkodzenia nerek wyjściowa wartość osoczowego stężenia PTH nie przekroczyła 106 pg/ml.

W kontekście powyższych ustaleń dokonano analizy trendów pomiarowych osoczowych stężeń PTH z uwzględ-

nieniem ostrego uszkodzenia nerek. Rozkład stężeń PTH w kolejnych pomiarach przedstawiono na rycinie 2. Grupa z ostrym uszkodzeniem nerek wykazuje tendencję do bardzo szybkiego spadku stężenia osoczowego PTH, który następuje między pomiarem drugim a trzecim. Również zróżnicowanie wyników w tej grupie, dla pierwszych dwóch pomiarów, jest bardzo duże (duży rozstęp międzykwartyłowy).

Rycina 3 dostarcza bardziej szczegółowych wyjaśnień, gdyż przedstawiono na niej zmiany stężeń PTH dla każdego pacjenta. Nanieśono również krzywą tendencji tychże zmian. W grupie pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek (pacjenci: 21–30) widoczna jest tendencja do dynamicznego spadku stężenia osoczowego PTH w kolejnych pomiarach – odnosi się to do 7 pacjentów. U pozostałych 3 pacjentów tej grupy stężenia PTH pozostawały stabilne lub fluktuacje były stosunkowo niewielkie. U 2 pacjentów tej grupy z początkowym, wysokim stężeniem PTH, po wstępnym spadku stężenia zaobserwowano ponowny dynamiczny wzrost poziomu PTH. Tylko u jednego pacjenta tej grupy osoczowe stężenie PTH pozostawało w granicach normy w kolejnych 8 pomiarach. W grupie pacjentów bez niewydolności nerek (pacjenci: 1–20) dynamika zmian osoczowego stężenia PTH nie była tak wyraźnie zaznaczona. U większości pacjentów tej grupy poziomy stężenie PTH można określić jako stabilne przez cały okres monitorowania (14 pacjentów). Jedynie u 6 pacjentów tej grupy obserwowano nieco bardziej zaznaczone zmiany stężeń PTH, jednakże nie tak dynamiczne, jak w grupie z ostrą niewydolnością nerek oraz o charakterze raczej nieuporządkowanym.



Ryc. 3. Wykresy zmian stężenia osocznego parathormonu dla wszystkich pacjentów grupy badanej.

Linia pogrubiałą zaznaczono wartość mediany stężenia PTH, kropkami wartości odstające. Norma laboratoryjna stężenia PTH: 14,9–56,9 pg/ml.

## DYSKUSJA

Prezentowane badanie pokazało, że u pacjentów krytycznie chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii osocowe stężenia parathormonu podlegają większym lub mniejszym fluktuacjom. W głównej mierze fluktuacje te polegają na wzrostach stężeń osocowych PTH z następczym spadkiem. W grupie pacjentów bez ostrego uszkodzenia nerek wzrosty wartości stężeń osocowych PTH nie są ekstremalnie wysokie, a fluktuacje charakteryzują się stosunkowo niewielką dynamiką i są mniej przewidywalne. Zupełnie inną tendencję obserwowano w grupie pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek leczonych ciągłą terapią nerkozastępczą. Obserwowano tam u większości pacjentów bardzo wysokie wyjściowe stężenia osocowe PTH. Co charakterystyczne, w kolejnych pomiarach obserwowano tendencję do dynamicznego spadku stężenia PTH

u większości pacjentów z tej grupy. Nigdy nie obserwowano wyjściowych stężeń osocowych PTH poniżej referencyjnej normy laboratoryjnej.

Wyniki prezentowanego badania są niemożliwe do oceny z perspektywy innych badań o podobnym charakterze, gdyż takowe nie istnieją. Analiza wyników badania rodzi pytanie o przyczynę wzrostów i fluktuacji stężenia osocowego PTH u pacjentów krytycznie chorych. Jedną z hipotez jest potencjalny związek ciężkiego zaburzenia homeostazy organizmu, jakim jest niewątpliwie choroba krytyczna z dysregulacją wydzielania PTH przez przytarczycę. Należy podkreślić, że fluktuacjom stężenia osocowego PTH nie towarzyszyły zmiany stężenia osocowego witaminy D (25 hydroksywitaminy D3) i wapnia zjonizowanego – głównych regulatorów jego wydzielania. Jednakże stężenia osocowe 1,25 dihydroksywitaminy D3 nie były oznaczane,



gdyż nie jest to standard laboratoryjny (duża labilność tego związku). Poczynione obserwacje rodzą pytanie, czy podwyższone stężenia osoczowe PTH nie są markerem nasilenia (ciężkości) choroby, a stopniowy spadek stężenia PTH odbiciem procesu stabilizacji (zdrowienia). Należy się także zastanowić, czy istnieje jakiś specyficzny czynnik wpływający na wyrzut PTH z przytarczyc w warunkach choroby krytycznej.

Przyczyny przetrwałych, wysokich stężeń osoczowych PTH u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek są powszechnie znane (hipokalcemia, hipowitaminoza D oraz hiperfosfatemia) z następczą zwiększoną ekspresją genów PTH oraz proliferacją komórek przytarczyc [6]. W przypadku pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek przyczyny nie są tak jasne [7–11]. W grupie badanych pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek obserwowano wyjściowo normalne stężenia osoczowe wapnia całkowitego i zjonizowanego oraz hiperfosfatemię. Osoczowe stężenia witaminy D3 były obniżone, ale jest to regułą dla całej populacji pacjentów intensywnej terapii, także tych bez ostrego uszkodzenia nerek [12]. Podwyższone stężenia osoczowe PTH u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek mogą więc być związane z hiperfosfatemią lub upośledzonym klirensem nerkowym tej substancji. Należy jednak pamiętać, że główny szlak metaboliczny PTH wiedzie przez wątrobę, a testy laboratoryjne mogą hipotetycznie wykrywać także metabolity PTH krążące we krwi. Następne, dynamiczne spadki stężenia osoczowego PTH związane mogą być z wdrożeniem ciągłej terapii nerkozastępczej i eliminacją tego związku oraz jego metabolitów drogą układu pozaustrajowego [13]. Nie należy wykluczać również związku dysregulacji wydzielania PTH z chorobą krytyczną, gdyż nie zbadano funkcjonowania przytarczyc w warunkach wstrząsu, hipoperfuzji narządowej, uogólnionej odpowiedzi zapalnej itd. Niewątpliwie temat związku osoczowych stężeń PTH z chorobą krytyczną pozostawia wiele niewiadomych i wymaga dalszych badań klinicznych.

Prezentowane badanie ma kilka ograniczeń. Pierwszym jest brak użycia wnioskowania statystycznego ze względu na niewielką grupę badanych pacjentów. Trudno jest więc jednoznacznie stwierdzić, czy nasze obserwacje można uogólnić na całą populację pacjentów leczonych na oddziale intensywnej terapii. Drugim ograniczeniem badania pozostaje jego obserwacyjny charakter. Nie można wobec tego stwierdzić, czy istotnie zaznaczone fluktuacje stężenia osoczowego PTH w grupie pacjentów z niewydolnością nerek mają związek z charakterem choroby, prowadzoną terapią nerkozastępczą oraz czy ma to znaczenie rokownicze. Ostatnim ograniczeniem pozostaje fakt, że tylko 7,7 % pacjentów leczonych w tym czasie na oddziale intensywnej terapii włączono do badania. Związane jest to ze zróżnicowanym przekrojem pacjentów przyjmowanych do wieloprofilowego oddziału intensywnej terapii oraz zastosowaniem kryterium minimalnego stężenia witaminy D (ekstremalnie niskie stężenia D są niemal regułą u pacjentów krytycznie chorych). Naszą intencją było włączenie do badania pacjentów w stanie zagrożenia życia będących grupą reprezentacyjną dla ogólnej populacji intensywnej

terapii stąd współlistniejąca niewydolność układu oddechowego i krążenia stanowiły minimalne warunki włączenia do badania (typowe cechy choroby krytycznej).

## WNIOSKI

Osoczowe stężenia parathormonu u pacjentów krytycznie chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii podlegają większym lub mniejszym fluktuacjom. W głównej mierze fluktuacje te polegają na wzrostach stężeń z następczym spadkiem. W grupie pacjentów bez ostrego uszkodzenia nerek wzrosty wartości stężeń osoczowych PTH nie są ekstremalnie wysokie, a fluktuacje charakteryzują się stosunkowo niewielką dynamiką i są mniej przewidywalne. W grupie pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek leczonych ciągłą terapią nerkozastępczą obserwowano u większości pacjentów bardzo wysokie wyjściowe stężenia osoczowe PTH z następczym dynamicznym spadkiem w kolejnych pomiarach. Związek osoczowych stężeń PTH z chorobą krytyczną pozostaje niejasny i wymaga dalszych badań klinicznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bolanowski M. Regulacja hormonalna metabolizmu mineralnego i kostnego. In: Zgliczyński W (ed). Endokrynologia. 1st edn. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2012.
2. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):743-758.
3. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2018;379(11):1050-1059.
4. Amrein K, Schnedl C, Holl A et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(15):1520-1530.
5. Brook K, Camargo CA, Christopher KB, Quraishi SA. Admission vitamin D status is associated with discharge destination in critically ill surgical patients. *Ann Intensive Care* 2015;5(1):23.
6. Guillaume J, Souberbielle JC, Zaoui E et al. Analysis of the kinetics of the parathyroid hormone, and of associated patient outcomes, in a cohort of haemodialysis patients. *BMC Nephrology* 2016;17:153.
7. Akmal M, Goldstein DA, Kletzkly OA, Massry SG. Hyperparathyroidism and hypotestosteronemia of acute renal failure. *Am J Nephrol* 1988;8:166-169.
8. Fuss M, Bagon J, Dupont E, Manderlier T, Brauman H, Corvilain J. Parathyroid hormone and calcium blood levels in acute renal failure. *Nephron* 1978;20:196-202.
9. Ozmen S, Danis R, Akin D. Parathyroid hormone as a marker for the differential diagnosis of acute and chronic failure. *Ren Fail* 2007;29:509-512.
10. Pietrek J, Kokot F, Kuska J. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1978;13:178-185.
11. Kokot F, Mleczko Z, Pazera A. Parathyroid hormone, prolactin, and function of the pituitary-gonadal axis in male patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1982;21:84-89.
12. Czarnik T, Czarnik A, Gawda R et al. Vitamin D kinetics in the acute phase of critical illness – a prospective observational study. *J Crit Care* 2018;43:294-299.

13. Bellomo R, McGrath B, Boyce N. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on hormone and catecholamine clearance in critically ill patients with acute renal failure. Crit Care Med 1994;22:833-837.

**Konflikt interesów:**

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

---

**AUTOR KORESPONDUJĄCY:**

**Tomasz Czarnik**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii,

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu,

Al. Witosa 26, 45-401 Opole, Polska.

tel. 669906333

e-mail: [tczarnik@mac.com](mailto:tczarnik@mac.com)

**Nadesłano:** 11.12.2018

**Zaakceptowano:** 21.01.2019

# Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies

Tomasz Czarnik<sup>1</sup>, Aneta Czarnik<sup>2</sup>, Ryszard Gawda<sup>1</sup>, Maciej Piwoda<sup>3</sup>, Maciej Marszałski<sup>3</sup>, Mirosław Czuczwar<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Anaesthesiology, Intensive Care, and Regional ECMO Centre, Institute of Medical Sciences, University of Opole, Poland

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Voivodeship Hospital in Opole, Poland

<sup>3</sup>Department of Anaesthesiology, Intensive Care, and Regional ECMO Centre, Opole University Hospital, Poland

<sup>4</sup>Department of Anaesthesiology and Critical Care, Medical University of Lublin, Poland

## Abstract

**Introduction:** Severe vitamin D deficiency in critically ill patients is linked to mortality. There are no scientific data regarding vitamin D status in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies.

**Methods:** We aimed to measure vitamin D serum levels in critically ill patients with multiorgan failure undergoing continuous renal replacement therapies. Vitamin D serum measurements in 12-hour time intervals were performed in 20 patients undergoing continuous renal replacement therapies through continuous veno-venous haemodiafiltration (the study group). The results were then compared with the historical control group (20 patients without renal replacement therapy).

**Results:** In the control group the median vitamin D level initially decreased, then stabilised around the fourth and fifth measurement, after which it appeared to increase unevenly. In the study group the median vitamin D level decreased considerably, and then stabilised around the third measurement. Although the differences between groups gradually increased for the last three measurements, there was insufficient evidence to indicate that they were statistically significant ( $P > 0.05$ ). Significant correlations were found between the time of measurement and the level of vitamin D in the study ( $R = -0.31$ ,  $P = 0.0002$ ) and control groups ( $R = -0.18$ ,  $P = 0.0341$ ).

**Conclusions:** Vitamin D serum levels decline rapidly during the course of critical illness in patients undergoing continuous renal replacement therapies. No statistically significant differences in the levels of vitamin D between the study and control groups were found.

**Key words:** vitamin D, intensive care, acute kidney injury, continuous renal replacement therapy, critical illness.

Anaesthesiol Intensive Ther 2020;52, 5: 359–365

Received: 26.06.2020, accepted: 06.08.2020

## CORRESPONDING AUTHOR:

Tomasz Czarnik, Anaesthesiology, Intensive Care, Regional ECMO Centre, Institute of Medical Sciences, University of Opole, Alcaja Wilosa 26, 45-401 Opole, Poland, e-mail: [tczarnik@mac.com](mailto:tczarnik@mac.com)

Vitamin D is recognised as having two main functions in humans. In the classic function, vitamin D is responsible for extracellular calcium metabolism, namely intestinal absorption and musculoskeletal milieu homeostasis [1–3]. In the pleiotropic (non-skeletal) function, it resembles a hormonal mechanism of action. Vitamin D binds to genomic sequences, known as vitamin D response elements, that are scattered in the body, and subsequently regulates gene expression. Specific vitamin D receptors are omnipresent in most human tissues. Vitamin D response elements are capable of subsequently modifying cellular processes such as proliferation, differentiation, apoptosis, angiogenesis, hor-

mone secretion, and membrane stabilisation [3–9]. The above-mentioned modifications potentially influence physiological interactions such as anti-inflammatory processes, blood pressure regulation, glycaemic control, as well as the modification of innate and adaptive immunity [1, 3–9].

Vitamin D deficiency is very common in critically ill patients [9]. Severe deficiency is a risk factor for acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, multiorgan failure, and morbidity in critically ill septic shock patients [9–17].

The characteristic deficiency and decline in vitamin D serum concentrations shortly after admission have been observed in intensive care patients [9, 17].

Several studies have reported a relationship in critically ill patients between severe deficiency and mortality and length of ICU stay [12, 18–28]. However, most of these trials were retrospective, and the vitamin D kinetics was not measured. Although vitamin D deficiency is a potentially modifiable factor that can be corrected by intensive oral supplementation in the ICU [29], surprisingly there are only a few prospective observational or interventional clinical trials studying vitamin D serum concentration changes over time [9, 17, 26, 30–36]. Moreover, there are no scientific data regarding vitamin D serum concentration changes in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies.

The primary objective of this study was to assess the vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing regional citrate anticoagulation continuous renal replacement therapies (study group) by performing periodic serum vitamin D measurements in short time intervals. The second objective was to compare the data obtained with the general intensive care population (control group, no renal replacement therapy group). We hypothesised that critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies are particularly prone to severe vitamin D deficiency during the course of critical illness.

## METHODS

This was a prospective observational cohort study conducted from September 2015 to November 2018 in a single, 11-bed, mixed ICU. Written informed consent was obtained from the patients' relatives. The study was approved by the Regional Ethics Committee (protocol number: 214/2015; date of approval: 25/03/2015), registered before the recruitment of participants (clinicaltrials.gov; Identifier: NCT02414386) and carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki. The vitamin D serum concentration changes in a general population of intensive care patients (control group) were presented in our previous publication and used here as the historical control [9].

### Control group

We included consecutive critically ill patients with vitamin D levels above 10 ng mL<sup>-1</sup> at admission and with respiratory and circulatory failure. We defined respiratory failure as the need for invasive mechanical ventilation, and we defined circulatory failure as the need for inotrope and/or vasopressor administration [9].

Patients who met any of the following criteria were excluded: acute liver failure, acute kidney injury treated with renal replacement therapy, hyper-

calcaemia at admission (total calcium plasma level > 10.6 mg dL<sup>-1</sup>, total ionised calcium plasma level > 1.35 mmol L<sup>-1</sup>), parathyroid gland disease at admission, serum vitamin D level < 10 ng mL<sup>-1</sup> at admission, end-stage renal disease, admission from another ICU or readmission, age under 18 years, or lack of consent from relatives. We established a cut-off value for serum vitamin D level of 10 ng mL<sup>-1</sup> as extremely low. We assumed that below this level, vitamin D status assessment was pointless [9].

### Study group

We included critically ill patients with vitamin D levels above 10 ng mL<sup>-1</sup> at admission, with respiratory and circulatory failure and acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy by continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF), which was started no later than 48 hours after admission. CVVHDF was performed in each patient using regional citrate anticoagulation, Prismaflex system, and an ST150 set (Prismaflex, Gambro Lundia AB, Lund, Sweden). The CVVHDF dose was set between 30 and 40 mL kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>.

Patients who met any of the following criteria were excluded: acute liver failure, hypercalcaemia at admission (total calcium plasma level > 10.6 mg dL<sup>-1</sup>, total ionised calcium plasma level > 1.35 mmol L<sup>-1</sup>), parathyroid gland disease at admission, serum vitamin D level < 10 ng mL<sup>-1</sup> at admission, end-stage renal disease, admission or readmission from another ICU, age under 18 years, or lack of consent from relatives. As in the control group, we established a cut-off value for serum vitamin D level of 10 ng mL<sup>-1</sup> as extremely low.

Vitamin D (25-hydroxy-vitamin D) was measured in exactly the same way for both groups. Blood samples were taken from an arterial line or central venous line, or by direct peripheral venous puncture, and were collected in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes. Blood samples were protected from exposure to light, transported to the hospital laboratory within 30 minutes, centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes, and processed by laboratory technicians. The vitamin D serum level was measured using an electrochemiluminescence binding assay on Cobas e411 or Cobas 6000 immunoassay analysers (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The coefficient of variation (the amount of variability relative to the mean) of the method was estimated to be 0.8–5.8%.

Consecutive patients admitted to the ICU were assessed in terms of study participation (inclusion and exclusion criteria). In the majority of patients, the first vitamin D serum level was measured at the time of admission to the ICU. If the first vitamin D serum level was higher than 10 ng mL<sup>-1</sup>, the patient was included in the study. The first vitamin D mea-

measurements in the study group were performed before starting renal replacement therapies. The next set of vitamin D serum levels were taken in 12-hour time intervals (twice daily, at 6 a.m. and 6 p.m.). The minimum number of vitamin D measurements was four and the maximum was eight per patient [9].

All demographic data (date, name, hospital documentation number, sex, age, diagnosis at admission, comorbidities, Sequential Organ Failure Assessment Score [SOFA], and additional laboratory tests) were recorded in the hospital's electronic database. After the recruitment process, patient data were extracted from the electronic database, the patient's identification was blinded, and the data were transferred to the statistician for analysis [9].

**Statistical methods**

The quantitative variables were characterised by the arithmetic mean of standard deviation, median, and max/min (range). The qualitative variables were presented with the use of count and percentage. In order to check whether a quantitative variable derived from a population with a normal distribution, the *W* Shapiro-Wilk test was used. To prove the hypotheses on homogeneity of variances, the Leven (Brown-Forsythe) test was used. Statistical significance of differences between the two groups was tested with Student's *t*-test or *U* Mann-Whitney test. The significance of differences between more than two groups was assessed with the *F* test. In the case of statistically significant differences between two groups, post hoc tests were used (Tukey test for *F* or Dunn for Friedman).  $\chi^2$  tests for independence were used for qualitative variables. In order to determine dependence, strength, and direction between variables, correlation analysis was used by determining the Pearson or Spearman correlation coefficients. In all the calculations a statistical significance level of  $\alpha = 0.05$  was used. Statistical analyses were performed using TIBCO (Software Inc., 2017), Statistica v. 13 (Palo Alto, CA, USA, 2017, <http://statistica.io>), and Excel.

**RESULTS**

A total of 1166 patients were evaluated for participation in the study. Reasons for exclusion in the control group were the following: no coexisting circulatory and respiratory failure, vitamin D measurement not performed, end-stage renal disease, vitamin D serum level below 10 ng mL<sup>-1</sup>, acute kidney injury treated with renal replacement therapy, admission from another ICU or readmission, acute liver failure, and age under 18 years [9]. Reasons for exclusion in the study group were the following: no coexisting circulatory, respiratory failure and acute kidney injury treated with CVVHDF, vitamin D measurement not performed, end-stage renal disease,

TABLE 1. Descriptive statistics of patients

Parameter	Study group (n = 20)	Control group (n = 20)	P-value
<b>Age (years)</b>			
Mean (SD)	67.2	64.2	0.7785 <sup>1</sup>
Range (min–max)	27–84	47–84	
Median	68	64	
<b>SOFA at admission</b>			
Mean (SD)	11.6	12.9	0.0179 <sup>2</sup>
Range (min–max)	7–18	8–16	
Median	11	12.5	
<b>Primary diagnosis at admission, n (%)</b>			
Cardiac arrest	9 (45.0)	10 (50.0)	0.7515 <sup>3</sup>
Multiorgan failure	5 (25.0)	0 (0.0)	0.0168 <sup>3</sup>
Septic shock	3 (15.0)	1 (5.0)	0.2918 <sup>3</sup>
Multi trauma	2 (10.0)	1 (5.0)	0.5483 <sup>3</sup>
Cardiogenic shock	1 (5.0)	3 (15.0)	0.2918 <sup>3</sup>
Respiratory failure	0 (0.0)	5 (25.0)	0.0168 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Student's *t*-test, <sup>2</sup>Mann-Whitney *U* test, <sup>3</sup> $\chi^2$  test

vitamin D serum level below 10 ng mL<sup>-1</sup>, admission from another ICU or readmission, acute liver failure, and age under 18 years. Finally, 40 patients met the inclusion criteria, 20 patients were included in the control group, and 20 patients were included in the study group. The baseline demographics for both groups are shown in Table 1.

**Control group**

Figure 1 shows the distribution of vitamin D levels in the control group. The median vitamin D level decreased until the fourth measurement. This level stabilised around the fourth and fifth measurement, and then increased unevenly. In a sizable majority of time points, the distributions were skewed. The vari-

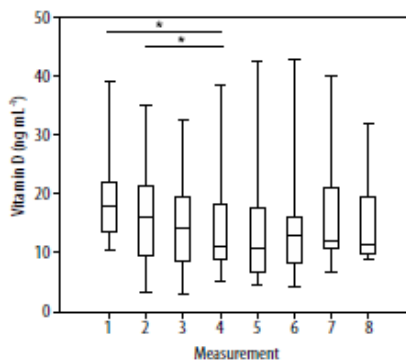


FIGURE 1. The distribution of the level of vitamin D in the control group (\*statistically significant differences)

ability in observations was not constant over time, and there was no apparent trend [9].

The vector of fixed effect coefficients determines the shape of the curve that describes changes in the level of vitamin D for an average patient. For the first measurement, the average level was 18.57 ng L<sup>-1</sup>. This value changed over time, which is summarised by another two coefficients. Rather than considering a discrete rate of change in time, instead the change in the average level of vitamin D per small change of time could be investigated. This change can be derived by calculating the first derivative, which yields a linear function of time, i.e.  $-2.49 + 0.61 t$ . Substituting the time with the consecutive values (the first measurement at  $t = 0$ ), the following change rates are obtained:  $-2.49, -1.88, -1.27, -0.66, -0.05, 0.56, 1.17, \text{ and } 1.78$ . It is clear that the greatest decrease in the level of vitamin D was at the beginning. Subsequently, there was a minor decline, which could be considered a stabilisation; then, the final phase reflects a slight increase [9].

The analysis also demonstrates the importance of the patient effect, which is significant not only in terms of the average level of vitamin D but also the rate of change. This significance means that each patient's intercept differs from the average value of 18.57 ng L<sup>-1</sup> by the random effect of 7 ng L<sup>-1</sup>. There was a clear shift from an average-level curve to a patient-level curve. This variability is attributed to a different initial level of vitamin D. Similarly, each patient's slope (rate of change) differed from the average value of  $-2.49 \text{ ng L}^{-1}$  due to the random effect of  $0.72 \text{ ng L}^{-1}$  [9].

### Study group

Figure 2 shows the distribution of the vitamin D level in the study group. Initially, the median vitamin D level decreased considerably and then stabilised around the third measurement. Unlike the control group, there was no subsequent increase.

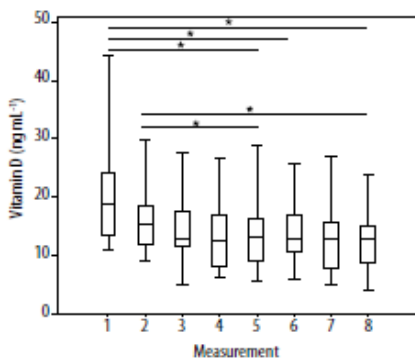


FIGURE 2. The distribution of the level of vitamin D in the study group (\*statistically significant differences)

At most of the time points, the distributions were also skewed. The variability in observations was not constant over time, and there was no apparent trend.

The vector of fixed effect coefficients determines the shape of the curve that describes changes in the level of vitamin D for an average patient. For the first measurement, the average level was approximately 20 ng L<sup>-1</sup>. This value changed over time, which is summarised by another two coefficients. Rather than considering a discrete rate of change in time, the change in the average level of vitamin D per small change of time could be investigated. This change can be derived by calculating the first derivative, which yields a linear function of time, i.e.  $-8.45 t^2$ . Substituting the time for the consecutive values, the following change rates are obtained:  $-8.45, -2.11, -0.94, -0.53, -0.34, -0.23, -0.17, \text{ and } -0.13$ . The greatest drop in the level of vitamin D was at the very beginning. Subsequently, there was a minor decline and, finally, a stabilisation.

The analysis also highlights the patient effect, which was significant not only in terms of the average level of vitamin D but also the rate of change. This finding means that each patient's intercept differs from the average value of 20 ng L<sup>-1</sup> by the random effect of 5.45 ng L<sup>-1</sup>. There was a shift from an average-level curve to a patient-level curve. This variability can be attributed to a different initial level of vitamin D. Similarly, each patient's slope (rate of change) differs from the average value of  $-8.45 \text{ ng L}^{-1}$  by the random effect of  $7.43 \text{ ng L}^{-1}$  at admission and  $0.93 \text{ ng L}^{-1}$  at the last measurement. Thus, the patient effect rapidly diminishes over time.

### Comparative statistics

Table 2 shows the mean vitamin D levels for all measurements for both groups. There were no significant differences between the groups with respect to the level of vitamin D ( $P > 0.05$ ). To compare both groups, analysis of mean values of the vitamin D levels in the study and control groups are depicted in Figure 3. Statistically significant correlations were found between the time of measurement and the level of vitamin D in the study (correlation coefficient  $R = -0.31, P = 0.0002$ ) and control groups (correlation coefficient  $R = -0.18, P = 0.0341$ ) (Figure 4). There were no significant differences between the groups with respect to correlation coefficient ( $P = 0.6886$ ). Although the differences between groups gradually increased for the last three measurements, there was insufficient evidence to indicate that they were statistically significant.

### DISCUSSION

A serum vitamin D concentration of less than 20 ng mL<sup>-1</sup> is defined as a deficiency, a level between

TABLE 2. Tabular summary of mean/median values of the level of vitamin D in groups: study and control (mean, SD – standard deviation, minimum, maximum, and median)

Parameter	Study group (n = 20)	Control group (n = 20)	P-value
<b>Measurement 1</b>			
Mean (SD)	20.0 (8.0)	18.7 (7.0)	0.5885 <sup>†</sup>
Range (min–max)	11.0–44.5	10.6–39.0	
Median	18.9a	17.9	
<b>Measurement 2</b>			
Mean (SD)	16.1 (5.4)	16.3 (8.5)	0.9052 <sup>†</sup>
Range (min–max)	9.0–30.0	3.4–35.0	
Median	15.4	16.2	
<b>Measurement 3</b>			
Mean (SD)	14.3 (5.4)	14.6 (7.6)	0.8839 <sup>†</sup>
Range (min–max)	4.9–27.7	3.2–32.5	
Median	12.8	14.1	
<b>Measurement 4</b>			
Mean (SD)	13.2 (5.4)	13.9 (8.1)	0.8924 <sup>†</sup>
Range (min–max)	6.1–26.8	5.0–38.5	
Median	12.7	11.3	
<b>Measurement 5</b>			
Mean (SD)	13.2 (5.7)	13.6 (9.4)	0.6578 <sup>†</sup>
Range (min–max)	5.7–29.0	4.6–42.5	
Median	13.2	10.8	
<b>Measurement 6</b>			
Mean (SD)	13.2 (5.1)	14.8 (10.2)	0.9503 <sup>†</sup>
Range (min–max)	5.9–25.6	4.3–42.8	
Median	12.9	13.0	
<b>Measurement 7</b>			
Mean (SD)	12.9 (5.7)	16.3 (9.7)	0.5441 <sup>†</sup>
Range (min–max)	5.1–27.0	6.6–40.0	
Median	13.0	12.1	
<b>Measurement 8</b>			
Mean (SD)	12.7 (5.4)	15.3 (8.8)	0.9692 <sup>†</sup>
Range (min–max)	4.1–24.0	8.8–31.9	
Median	12.9	11.6	

<sup>†</sup>Mann-Whitney U-test, <sup>‡</sup>Student's t-test

20 and 30 ng mL<sup>-1</sup> as an insufficiency, and a serum concentration of more than 30 ng mL<sup>-1</sup> as a normal vitamin D level [7, 9, 37]. For our study, we defined severe deficiency as less than 10 ng mL<sup>-1</sup>. Our results reveal that critically ill patients are especially prone to initial severe vitamin D deficiency, and critical illness escalates this phenomenon.

We performed 200 initial vitamin D measurements during the study period (as part of the assessment for eligibility), 130 (65%) of which had serum vitamin D concentrations below 10 ng mL<sup>-1</sup>. We assume that the real severe deficiency rate could

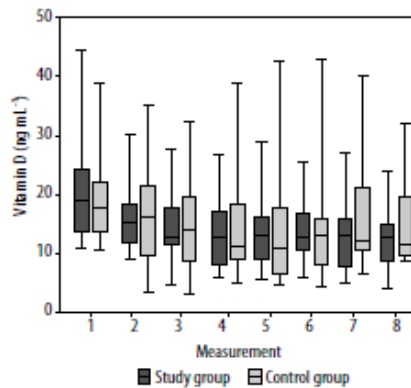


FIGURE 3. Comparative analysis of mean values of the level of vitamin D in groups: study and control. There were no significant differences between the groups with respect to the level of vitamin D value

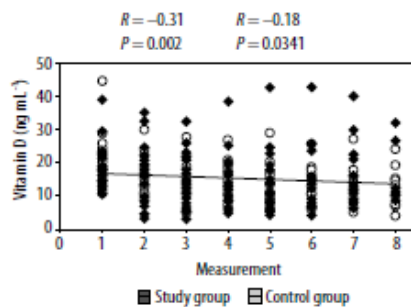


FIGURE 4. Correlation between vitamin D level and time of measurement in study and control groups

be even higher because for most patients excluded from the study, we did not perform measurements. A severe vitamin D deficiency is common in critically ill patients (estimated prevalence of 40–99%); however, the mechanism responsible has not been definitively identified [9, 18, 38, 39].

In our study, summary statistics of the vitamin D status in both groups revealed that the vitamin D serum levels were unstable during critical illness. The potential mechanisms responsible for this finding may be as follows: the serum vitamin D status mirrors the severity of illness, i.e. a hypoalbuminaemia, which is a typical feature of critical illness; low serum concentration of vitamin D binding protein during the course of critical illness; decreased synthesis of vitamin D binding protein; renal wasting of vitamin D; interstitial extravasation caused by increased vascular permeability; lack of sun exposure in the ICU; malnutrition; decreased renal production of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; and increased tissue conversion of 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> to 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [1, 9, 29].

In the control group, we observed a rapid decrease in vitamin D levels followed by stabilisation and then a small increase. We hypothesise that the observed trend could be consistent with the effect of therapy introduced after the patient's admission to the ICU (clinical instability before treatment then stabilisation and improvement after the treatment implementation).

In the study group, the initial trends were similar to the control group, and stabilisation occurred around the third measurement. However, unlike the control group, there was no subsequent increase. We also hypothesise that the lack of a subsequent increase in the study group could have been influenced by CVVHDF (washout during convection process) or could be related to the fact that multiorgan failure patients with acute kidney injury are generally sicker and have an increased risk of mortality compared to patients without AKI.

Poor vitamin D status in critically ill patients raises the question of whether early and rapid supplementation in the initial phase of a critical illness could influence the outcome measures. In a randomised study, which assessed the effect of two doses of intramuscular cholecalciferol on serial serum vitamin D levels, Nair *et al.* found that correction of a vitamin D deficiency is possible in critically ill patients, but no statistically significant difference in mortality and hospital length of stay was observed [35]. In a randomised, placebo-controlled trial, Quraishi *et al.* investigated the changes in vitamin D status in septic ICU patients who were treated with a placebo versus cholecalciferol. They found that supplementation raises vitamin D serum concentrations in patients with sepsis and septic shock [34]. In the VITdAL-ICU study, Amrein *et al.* reported that the administration of a high oral dose of vitamin D versus placebo did not reduce the hospital length of stay, hospital mortality, and six-month mortality in the study group. However, the subgroup analysis revealed a trend towards lower hospital mortality in the severe vitamin D deficiency subgroup of patients in whom supplementation was performed [32].

A multicentre, randomised, placebo-controlled trial (VIOLET-NCT03096314) studying an early high-dose vitamin D supplementation in the critically ill revealed no apparent benefit [40]. The authors of the trial established a cut-off value of 20 ng mL<sup>-1</sup> for vitamin D supplementation. However, it is known from the VITdAL-ICU study that a trend towards lower hospital mortality was observed when supplementation was performed exclusively in the severe vitamin D deficiency subgroup of patients (the cut-off value of less than 12 ng mL<sup>-1</sup>) [32].

Finally, another large, multicentre, randomised, placebo-controlled study (VITDALIZE-NCT03188796) investigating the relationship between intensive

oral vitamin D supplementation and outcome in critically ill patients is underway. The recent European Society for Clinical Nutrition and Metabolism guidelines on clinical nutrition in the intensive care unit recommends a single high oral dose of 500,000 UL vitamin D within one week of admission in critically ill patients with vitamin D plasma levels below 12.5 ng mL<sup>-1</sup> [29]. We still do not know if the recommended dose of 500,000 UL is suitable for multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies. Based on the results of our study, a higher dose would probably be optimal in this group of patients.

Our study has three main limitations. The first is the small number of patients included. As previously mentioned, we established a cut-off value for serum vitamin D of more than 10 ng mL<sup>-1</sup> as the inclusion criterion. We assumed that below this level, a vitamin D serum levels assessment was pointless. Given that severe hypovitaminosis D is very common in intensive care units, only 40 patients out of 1166 assessed for eligibility were included because of the strict inclusion criteria. The second limitation is the observational nature of the trial. A randomised trial studying the relationship between a high-dose oral vitamin D supplementation regimen in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies and outcome would be more informative. Finally, the study population was rather heterogeneous. However, our patients represent a typical intensive care milieu.

## CONCLUSIONS

Multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies are highly prone to severe vitamin D deficiency. We found that the vitamin D serum concentration decreases rapidly during the course of critical illness in these patients. However, we did not observe statistically significant differences between the renal replacement therapy group (study group) and general intensive care group (control group) with respect to the level of vitamin D ( $P > 0.05$ ). Nonetheless, the differences between groups gradually increased for the last three measurements showing the probable general trend.

## ACKNOWLEDGEMENTS

1. Financial support and sponsorship: none.
2. Conflicts of interest: none.

## REFERENCES

1. Quraishi SA, Camargo CA. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 625-634. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283581c2b.
2. Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggensdorfer M. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front Physiol* 2014; 5: 248. doi: 10.3389/fphys.2014.00248.



3. Amrein K, Christopher KB, McNally JD. Understanding vitamin D deficiency in intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1961-1964. doi: 10.1007/s00134-015-3937-4.
4. Lee P, Elzman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1912-1914. doi: 10.1056/NEJMc0809996.
5. McKinney TJ, Patel JJ, Bennis MV, Nash NA, Miller KR. Vitamin D status and supplementation in the critically ill. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 18. doi: 10.1007/s11894-016-0492-2.
6. Rosen CI. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364: 248-254. doi: 10.1056/NEJMc01009570.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281. doi: 10.1056/NEJMa070553.
8. Paul G, Brehm JM, Alcom JF, Holguin F, Aujla SI, Celedon JC. Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 124-132. doi: 10.1164/rccm.201108-1502CI.
9. Czarnik T, Czarnik A, Gawda R, et al. Vitamin D kinetics in the acute phase of critical illness: a prospective observational study. *J Crit Care* 2018; 43: 294-299. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.09.179.
10. Rech MA, Hansaker T, Rodriguez J. Deficiency in 25-hydroxyvitamin D and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Crit Care* 2014; 23: 72-79. doi: 10.4037/ajcc2014723.
11. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med* 2014; 42: 97-107. doi: 10.1097/CCM.0b013e31829eb7af.
12. de Haan K, Groeneveld AB, de Geus HR, Eijl M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18: 660. doi: 10.1186/s13054-014-0660-4.
13. Kempker JA, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D in sepsis: from basic science to clinical impact. *Crit Care* 2012; 16: 316. doi: 10.1186/cc1252.
14. De Pascale G, Vallecocchia MS, Schiattarella A, et al. Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D level at initiation of critical care. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 456. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.015.
15. Upala S, Sanguankeo A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 84. doi: 10.1186/s12871-015-0063-3.
16. Parekh D, Patel JM, Scott A, et al. Vitamin D deficiency in human and murine sepsis. *Crit Care Med* 2017; 45: 282-289. doi: 10.1097/CCM.0000000000002095.
17. Ostermann M, Summers J, Lei K, et al. Micronutrients in critically ill patients with severe acute kidney injury - a prospective study. *Sci Rep* 2020; 10: 1505. doi: 10.1038/s41598-020-58115-2.
18. Leaf DE, Croy HE, Abrahams SJ, Raed A, Walkar SS. Cathelicidin (antimicrobial protein), vitamin D, and risk of death in critically ill patients. *Crit Care* 2015; 19: 80. doi: 10.1186/s13054-015-0812-1.
19. Amrein K, Papatutti A, Mathew E, Vila G, Parekh D. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa. *Endocr Connect* 2018; 7: R304-315. doi: 10.1530/EC-18-0184.
20. Amrein K, Quraishi SA, Litonjua AA, et al. Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1461-1469. doi: 10.1210/jc.2013-3481.
21. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, et al. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. *Crit Care Med* 2014; 42: 1365-1371. doi: 10.1097/CCM.000000000000210.
22. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2011; 39: 671-677. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206ccdf.
23. Amrein K, Litonjua AA, Moromizato T, et al. Increases in pre-hospital serum 25(OH)D concentrations are associated with improved 30-day mortality after hospital admission: a cohort study. *Clin Nutr* 2016; 35: 514-521.
24. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovanmacci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2012; 40: 63-72. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822d74d3.
25. Venkatram S, Chittimurti S, Adrish M, et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care* 2011; 15: R292. doi: 10.1186/cc10585.
26. Moraes RB, Friedman G, Wawrzencak IC, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70: 326-332. doi: 10.6061/clinics/2015(05)04.
27. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care* 2014; 18: R47. doi: 10.1186/cc13790.
28. Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL, Griggs DE, Danner OK. Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *Am J Surg* 2012; 204: 37-43. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.07.021.
29. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38: 48-79.
30. Nair P, Lee P, Reynolds C, et al. Significant perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2013; 39: 267-274. doi: 10.1007/s00134-012-2713-y.
31. Krishnan A, Ochola J, Mundy I, et al. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14: R216. doi: 10.1186/cc9341.
32. Amrein K, Schnedl C, Holl A, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 1520-1530. doi: 10.1001/jama.2014.13204.
33. Venkatesh B, Davidson B, Robinson K, et al. Do random estimations of vitamin D3 parathyroid hormone reflect the 24-h profile in the critically ill? *Intensive Care Med* 2012; 38: 177-179.
34. Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, et al. Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D status and cathelicidin levels in sepsis: a randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2015; 43: 1928-1937. doi: 10.1097/CCM.0000000000001148.
35. Nair P, Venkatesh B, Lee P, et al. A randomized study of a single dose of intramuscular cholecalciferol in critically ill adults. *Crit Care Med* 2015; 43: 2313-2320. doi: 10.1097/CCM.0000000000001201.
36. Ney J, Heyland DK, Amrein K, et al. The relevance of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentration for postoperative infections and postoperative organ dysfunctions in cardiac surgery patients: The eVIDenCe study. *Clin Nutr* 2019; 38: 2756-2762. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.033.
37. Venkatesh B, Nair P. Hypovitaminosis D and morbidity in critical illness: is there proof beyond reasonable doubt? *Crit Care* 2014; 18: 138. doi: 10.1186/cc13863.
38. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-58. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
39. Brook K, Camargo CA, Christopher KB, Quraishi SA. Admission vitamin D status is associated with discharge destination in critically ill surgical patients. *Ann Intensive Care* 2015; 5: 23. doi: 10.1186/s13613-015-0065-9.
40. The National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med* 2019; 381: 2529-2540. doi: 10.1056/NEJMo1911124.

This is a provisional PDF only. Copyedited and fully formatted version will be made available soon.



ISSN: 0423-104X

e-ISSN: 2299-8306

## **Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: a prospective observational study.**

**Authors:** Aneta Czarnik, Ryszard Gawda, Maciej Piwoda, Maciej Marszalski, Maciej Molsa, Marek Pietka, Marek Bolanowski, Tomasz Czarnik

**DOI:** 10.5603/EP.a2021.0034

**Article type:** Original paper

**Submitted:** 2021-01-24

**Accepted:** 2021-03-18

**Published online:** 2021-04-08

This article has been peer reviewed and published immediately upon acceptance.  
It is an open access article, which means that it can be downloaded, printed, and distributed freely,  
provided the work is properly cited.

Articles in "Endokrynologia Polska" are listed in PubMed.  
The final version may contain major or minor changes.

**Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: A prospective observational study**  
**Running title: PTH kinetics in patients undergoing CRRT.**

10.5603/EP.a2021.0034

Aneta Czarnik<sup>1</sup>, Ryszard Gawda<sup>2</sup>, Maciej Piwoda<sup>2</sup>, Maciej Marszałski<sup>2</sup>, Maciej Molsa<sup>3</sup>, Marek Pietka<sup>3</sup>, Marek Bolanowski<sup>4</sup>, Tomasz Czarnik(0000-0002-6734-978X)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Endocrinology, Voivodeship Hospital in Opole, Opole, Poland*

<sup>2</sup>*Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Regional ECMO Centre, Institute of Medical Sciences, University of Opole, Opole, Poland*

<sup>3</sup>*Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Regional ECMO Centre, Opole University Hospital, Opole, Poland*

<sup>4</sup>*Department of Endocrinology, Diabetes, and Isotope Therapy, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland*

**Corresponding author:** Tomasz Czarnik, Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Regional ECMO Centre, Institute of Medical Sciences, University of Opole, Aleja Witosa 26, 45-401, Opole, tel: (+48) 669 906 333; fax: (+48) 774 520 303; e-mail: [tczarnik@mac.com](mailto:tczarnik@mac.com)

## **Abstract**

**Introduction:** Elevated serum parathormone (PTH) levels have been observed in acute kidney injury and are related to calcium-phosphate metabolism disturbance, decreased renal production of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, impaired renal PTH excretion, and other renal-independent factors. There are no data regarding PTH concentration kinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies (CRRT) in an intensive care setting. The primary objective of this study was to investigate trends in PTH serum levels in critically ill patients with multiorgan failure undergoing CRRT, by performing periodic PTH measurements in the acute phase of critical illness.

**Material and methods:** This was a single-centre, prospective, observational study conducted in an mixed, university-affiliated intensive care unit. Critically ill patients who fulfilled all of the following criteria were included: respiratory failure; circulatory failure; acute kidney injury treated by CRRT; and sequential organ failure assessment score (SOFA score) of 5 or more. Patients who met any of the following criteria were excluded: acute liver failure; hypercalcemia at admission (total calcium serum level > 10.6 mg/dL; total ionized calcium plasma level > 1.35 mmol/L); parathyroid gland disease; end-stage renal disease; patients undergoing therapeutic plasma exchange or extracorporeal membrane oxygenation procedures; aged under 18 years; pregnant; and life expectancy after admission to the intensive care unit anticipated to be less than 72 hours as assessed by the investigator.

**Results:** Thirty patients met the inclusion criteria. A statistically significant change in PTH over time was observed (Friedman ANOVA;  $p = 0.0001$ ). The post-hoc test showed a statistically significant decrease in PTH: measurements 5–8 relative to measurement 1, and measurements 4–8 relative to measurement 2 ( $p < 0.05$ ). No significant correlations between 25 hydroxyvitamin D3 deficiency, age, diagnosis, SOFA score, and PTH levels were observed. A statistical test indicated that serum concentrations of PTH were significantly higher in the de novo sepsis group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** The PTH serum concentration decreases during the course of CRRT in the majority of patients. When the course of the disease starts to be complicated by sepsis, PTH serum levels then remain high. A probable reason for this is the existence of the inflammatory state triggered by sepsis.

**Key words:** acute kidney injury; continuous renal replacement therapy; critical illness; intensive care; parathyroid hormone

## Introduction

Parathyroid hormone (PTH) is secreted in the human body by the chief cells of the parathyroid glands. The bioactive, circulating form of PTH contains 84 amino acids and is formed from prohormone 115-amino acid sequence (preproPTH) by a cleavage process [1, 2]. PTH is mainly responsible for the regulation of extracellular calcium and phosphate concentrations. PTH causes an increase in plasma calcium concentration and a decrease in plasma phosphate concentration [1, 2]. It mobilizes calcium and phosphate from the bone, decreases calcium

excretion, and increases phosphate excretion by the kidneys, and finally, by stimulating the formation of 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the kidneys, increases the intestinal absorption of calcium and phosphate.

Extracellular ionized calcium is the main regulator of PTH excretion from the parathyroid glands. Decreased levels of ionized calcium stimulate excretion, and increased levels inhibit it. The maximal stimulation of PTH excretion occurs when the plasma level of ionized calcium reaches 0.5 mmol/L or less. The maximal inhibition of PTH excretion occurs at an ionized calcium concentration of 2 mmol/L or more. The renally excreted, active form of vitamin D, namely 1,25 dihydroxyvitamin D3, inhibits PTH gene transcription and parathyroid cell proliferation. There are many additional modulators of PTH secretion in the human body such as lithium, transforming growth factor alfa, prostaglandins, inorganic phosphate, and fibroblast growth factor 23 (FGF-23) [1, 2]. FGF-23 inhibits renal phosphate reabsorption in the proximal renal tubules and reduces the circulatory level of 1,25 dihydroxyvitamin D3.

Besides the classic mechanisms, serum PTH concentrations can change in a non-serum calcium-dependent manner. PTH serum levels can increase in proportion to the severity of illness, infection, and inflammatory response [3]. It has been observed that significantly increased serum PTH levels correlate with the severity of critical illness, length of hospital stay, and mortality [4, 5]. PTH may also be treated as a marker of hypoperfusion, and elevated PTH serum levels reflect the risk of mortality in critically ill trauma patients [6]. However, it is unclear whether elevated PTH serum levels are isolated phenomena or reflect the severe perturbation of the 25 hydroxyvitamin D3-PTH-serum calcium axis in the course of critical illness [7,8]. Generally, the role of PTH in the pathophysiology of critical illness is under-researched.

Elevated serum PTH levels have also been observed in acute kidney injury. Elevated PTH serum levels are related to calcium-phosphate metabolism disturbance, decreased renal production of 1,25 dihydroxyvitamin D3, impaired or completely inhibited renal PTH excretion, and other renal-independent factors mentioned above [10–12]. Acute kidney injury is a commonly observed complication in intensive care, with mortality rates reaching 70% and the need for renal replacement therapy in up to 10% of cases [13]. Continuous renal replacement therapy (CRRT) is the standard of care in many intensive care units, especially when haemodynamic instability predominates the course of critical illness. Typical indications for CRRT in an intensive care setting are as follows: persistent/progressive acute kidney injury, volume overload, metabolic acidosis, electrolyte abnormalities, and uraemia [13]. In chronic

kidney disease (end-stage renal disease) haemodialysis patients, changes in PTH serum levels depend on calcium status and the adsorptive properties of dialysis membranes [14]. Moreover, the composition of dialysis solutions influences changes of PTH serum concentrations during haemodialysis and haemodiafiltration procedures [15]. To date, there are no data regarding PTH kinetics in critically ill patients with multiorgan failure undergoing CRRT in an intensive care setting.

The primary objective of this study was to investigate trends in PTH serum levels in critically ill patients with multiorgan failure undergoing CRRT, by performing periodic serum PTH measurements in the acute phase of critical illness. The second objective was to assess whether factors not associated directly with acute kidney injury, like disease severity, admission diagnosis, vitamin D status, age, and course of critical illness, can influence the PTH kinetic profile. We hypothesize that PTH serum concentrations normally decrease during the course of CRRT in critically ill patients.

#### **Material and methods**

This was a prospective observational study conducted from May 2019 to October 2020 in a single 11-bed, mixed, university-affiliated intensive care unit (ICU). Written informed consent was obtained from the patients' relatives. The study was approved by the Regional Ethics Committee in Opole, Poland (protocol number: 278/2019; date of approval: 07/03/2019), registered before the recruitment of participants (clinicaltrials.gov; Identifier: NCT03873675) and carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Consecutive patients undergoing CRRT were evaluated for participation in the study. Critically ill patients were included who fulfilled all of the following criteria: (1) respiratory failure; (2) circulatory failure; (3) acute kidney injury treated by continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF), which was started no later than 48 hours after admission to the ICU; and (4) a sequential organ failure assessment score (SOFA score) of five or more. We defined respiratory failure as a condition with clinical indications for invasive mechanical ventilation, and circulatory failure as a need for inotrope or/and vasopressor therapy. Indications for CRRT were based upon the KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury document [16]. CVVHDF was performed using regional citrate anticoagulation, Prismaflex system and ST150 set (Prismaflex, Gambro Lundia AB, Lund, Sweden) with polyacrylonitrile membrane (AN69). Continuous intravenous ionized calcium supplementation was performed using an external infusion pump based on a dedicated citrate anticoagulation algorithm and kept within normal

values during CRRT (hospital laboratory reference values: 1.15–1.33 mmol/L). Phosphate serum levels were monitored and supplemented as needed during patients' stay in the intensive care unit (the standard of care in our institution) and also kept within normal values during CRRT (hospital laboratory reference values: 2.5–4.5 mg/dL).

Patients who met any of the following criteria were excluded: acute liver failure; hypercalcaemia at admission (total calcium serum level > 10.6 mg/dL; total ionized calcium plasma level > 1.35 mmol/L); parathyroid gland disease; end-stage renal disease; patients undergoing therapeutic plasma exchange or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) procedures; aged under 18 years; pregnant; and those with life expectancy after admission to the intensive care unit anticipated to be less than 72 hours as assessed by the investigator.

The intact PTH was measured. Blood samples were taken from an arterial line or central venous line, or by direct peripheral venous or arterial puncture, and were collected in ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) tubes. Blood samples were protected from exposure to light, transported to the hospital laboratory within 30 minutes, centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes, and processed by laboratory technicians. The PTH serum level was measured using an electrochemiluminescence ECLIA binding assay on Cobas e411 or Cobas 6000 immunoassay analysers (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The PTH reference values were set between 14.9 and 56.9 pg/mL.

Consecutive patients admitted to the ICU were assessed in terms of study participation (inclusion and exclusion criteria) by the study investigator. In the majority of patients, the first PTH serum level was measured at the time of admission to the ICU. The first serum PTH level was measured before the initiation of CRRT. The next set of PTH serum levels was taken in 12-hour time intervals (twice daily, at 6 a.m. and 6 p.m.). The minimum necessary number of PTH measurements was six and the maximum was eight. The levels of 25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, albumin and protein, coagulation tests, and bilirubin were measured at admission to the ICU. Ionized calcium and postfilter calcium were measured four times per day according to the CRRT protocol. Additional laboratory data such as blood count, serum creatinine, urea, phosphate, total calcium, and magnesium were measured once a day during the study period.

All demographic data (date, name, hospital documentation number, sex, age, diagnosis at admission, comorbidities, admission SOFA score, and additional laboratory tests) were recorded in the hospital's electronic database. After the recruitment process, patient data were

extracted from the electronic database, the patient's identification was blinded, and the data were transferred to a statistician for analysis.

### *Statistical methods*

The quantitative variables were characterized by the arithmetic mean of standard deviation or median or max/min (range). The qualitative variables were presented using counts and percentages. In order to check whether a quantitative variable derived from a population with normal distribution, the W Shapiro-Wilk test was used. To prove the hypotheses on homogeneity of variances, the Levene (Brown-Forsythe) test was used. The statistical significance of differences between two groups was processed with Student's t-test or Mann-Whitney U test. The significance of difference between more than two groups was assessed with the F test (ANOVA) or Kruskal-Wallis test. In the case of statistically significant differences between two groups, post hoc tests were used (Tukey test for F or Dunn for Kruskal-Wallis). In the case of two paired variables, model Student's t-test or Wilcoxon signed-rank test was used. The significance of difference between more than two variables in the paired variables model was checked by analysis of variance with repeated measurements or by the Friedman test. Chi-squared tests for independence were used for qualitative variables. In order to determine the dependence, strength, and direction between variables, correlation analysis was used by determining the Pearson or Spearman's correlation coefficients. In all the calculations a statistical significance level of  $p = 0.05$  was used. The statistical analyses were performed using STATISTICA software v. 12.0 (StatSoft Inc., 2014).

### **Results**

A total of 79 patients were evaluated for participation in the study. Forty-nine patients were excluded. The reasons for exclusion were as follows: no respiratory failure (9 patients), end-stage renal disease (6 patients), less than 6 PTH measurements performed (14 patients), CRRT started > 48 hours after admission to the intensive care unit (8 patients), ECMO (4 patients), anticipated life expectancy after admission to the intensive care unit of less than 72 hours (4 patients), and others (4 patients). Finally, 30 patients met the inclusion criteria and were included in the study. The baseline demographics for the study group are shown in Table 1 and 2. All patients fulfilled the KDIGO criteria of stage 3 acute kidney injury. The prescribed CVVHDF dose (effluent flow rate) was set between 30 and 42 mL/kg/h. Other CRRT



parameters were as follows: blood flow 120–160 mL/min; dialysate flow 1000–1500 mL/h; replacement fluid flow 600–1500 mL/h; and citrate supply 2.6–3.6 mmol/L. The net fluid loss was set between 0 and 200 mL/h. In the majority of patients, the ratio of diffusion to convection was set between 1:1 and 1:0.5.

The median serum concentration of PTH (first measurement) was 180.5 pg/mL (5.0–668.0), the 2nd measurement was 166.5 pg/mL (15.0–347.0), the 3rd measurement was 71.0 pg/mL (16.0–182.0), the 4th measurement was 55.5 pg/mL (16.0–196.0), the 5th measurement was 57.5 pg/mL (15.0–127.0), the 6th measurement was 64.5 pg/mL (15.0–205.0), the 7th measurement was 57.5 pg/mL (15.0–296.0), and the 8th measurement was 62.0 pg/mL (17.0–199.0). A summary of the statistical analysis of PTH serum concentration is shown in Table 3, the change in average values of PTH in Figure 1, and the change in medians in Figure 2. The statistical test (Friedman ANOVA) showed a statistically significant change in PTH over time ( $p = 0.0001$ ). The post-hoc test showed a statistically significant decrease in PTH: measurements 5–8 relative to measurement 1, and measurements 4–8 relative to measurement 2 ( $p < 0.05$ ). No statistically significant changes were found for the remaining comparisons ( $p > 0.05$ ).

Seventeen patients in the study group (56.7%) were discharged from the ICU, and 13 patients (43.3%) died. No significant correlations between outcome and PTH values were observed. A total of 21 patients (70%) had severe 25 hydroxyvitamin D3 deficiency at admission to the ICU (25 hydroxyvitamin D3 serum level  $< 12.5$  ng/mL). No significant correlations between 25 hydroxyvitamin D3 deficiency and PTH levels were observed. Also, no significant correlations between age, admission diagnosis, SOFA score, and PTH values were found.

In 10 patients (33.3%), de novo sepsis or septic shock was diagnosed during the measurement period based on Surviving Sepsis Campaign criteria [17]. Additionally, we noted elevated serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin levels in these patients (CRP 47–728 mg/L; procalcitonin 0.6–400 ng/mL). Different relations were observed in patients who became septic and patients who remained non-septic during the measurement period. A statistical test indicated that serum concentrations of PTH: 3–8 measurements were significantly higher in the de novo sepsis group ( $p < 0.05$ ) compared to the non-sepsis group. There were no significant differences between measurements of serum PTH concentrations in the de novo sepsis group ( $p = 0.7045$ ). The statistical test (Friedman ANOVA) showed a statistically significant change in PTH serum levels over time in the non-sepsis group ( $p = 0.0001$ ). The post-hoc test showed a statistically significant decrease in PTH serum concentrations: measurements 4–8 relative to measurement 1 and 2 ( $p < 0.05$ ). No statistically significant changes were found for the

remaining comparisons of measurements ( $p > 0.05$ ). Comparative analysis of mean PTH serum concentrations in the de novo sepsis and non-sepsis groups are shown in Figure 3.

### Discussion

We found a general trend in serum PTH concentrations in critically ill patients with multi-organ failure undergoing CRRT. In the majority of patients (25; 83.3%), we noted significantly elevated serum PTH levels before starting the renal replacement procedure. This can mainly be attributed to the acute kidney injury and inhibited renal PTH elimination. The subsequent and gradual decrease in serum PTH concentrations in the course of CRRT can be explained by the washout process on the haemofilter. PTH has a molecular mass of 9500 daltons (Da). In the CVVHDF mode of CRRT used in all patients included in the study, there were two mechanisms responsible for the elimination process of particles, namely diffusion and convection. In the majority of our patients the ratio of diffusion to convection was set between 1:1 and 1:0.5. During the diffusion process, only small molecules can be removed. However, in the case of convection molecules with a greater molecular mass of up to 30,000 Da can be easily eliminated [18]. We assume that the decrease in PTH serum concentration in the majority of our patients was solely attributable to the convection process. Additionally, the PTH elimination process could be related to the adsorptive properties of the AN69 membrane. We assume that the accumulation of PTH in acute kidney injury before the beginning of CRRT is proportional to the period of disrupted kidney function, and inversely proportional to the degree of residual kidney function. In 10 patients (33.3%) significantly elevated serum PTH levels were observed, which remained relatively high during subsequent measurements. The PTH washout during CRRT was preserved in septic patients, but the PTH production and excretion process was probably stimulated by inflammation. We can assume that trends in PTH serum concentrations can be used as another marker of inflammation. Further studies are needed to explore this phenomenon.

In a prospective observational cohort study, Greulich et al. found that patients with sepsis have high levels of PTH and lower blood levels of 25 hydroxyvitamin D3. The authors linked this phenomenon to a susceptibility to developing sepsis [19]. Severe 25 hydroxyvitamin D3 deficiency is common in critically ill patients. The serum concentrations of 25 hydroxyvitamin D3 are low and stable during the therapeutic process in the ICU, also in patients undergoing CRRT [8, 20]. We assume that sharp rises in PTH serum concentrations are independent of vitamin D status and the vitamin D-PTH-calcium axis in the human body, but

instead contribute to the inflammatory cascade during sepsis. Carlstedt et al. observed that elevated levels of serum PTH are common in critically ill patients and the extent of the increase is related to the severity of disease and mortality. This phenomenon was observed in a broad mixture of ICU patients and especially in two specific disease groups, namely septic patients and those subjected to major surgery. The authors linked this with a systemic inflammatory response but concluded that the direct influence of inflammatory mediators on the calcium responsiveness of the PTH release is unknown. The authors also hypothesized that catecholamines could stimulate PTH secretion because beta-adrenergic receptors are present on parathyroid cell surfaces [21]. In a prospective observational study, Yang et al. found that elevated PTH serum levels in post cardiac surgery patients with a clinical diagnosis of acute kidney injury were marginally associated with poor outcomes [22]. In a prospective cross-sectional study, Ardehali et al. observed that in neurosurgical ICU patients with increasing PTH serum levels, the risk of stay in the ICU increased by 2%. The authors confirmed that PTH could be regarded as a marker of inflammation and disease severity [23]. In a prospective observational study, Fligor et al. highlighted the potential utility of PTH as a marker of hypoperfusion in trauma shock patients. The authors concluded that sequentially estimated serum PTH levels could be a useful index of effective resuscitation in shock [6].

Based on the results of our study and the review of the literature, we hypothesize that the most probable reason for prolonged elevated serum PTH concentrations in critically ill patients is the inflammatory state in the course of critical illness. We do not know if there is a relationship between the extent of PTH serum elevation and the intensity of sepsis; hence, further studies are merited. Initially elevated serum PTH levels are common in multiorgan failure with the coexistence of acute kidney injury; however, CRRT tends to normalize these levels. When sepsis and inflammation begin to predominate, the decline of previously elevated serum PTH levels is impaired.

Our study has several limitations. The first is the small number of patients included. However, this is the first study aimed at estimating the PTH serum concentration kinetic profile during CRRT. A larger cohort would be more accurate to evaluate above-mentioned relations. The second limitation is that we did not measure the broad spectrum of inflammatory markers in our study. The diagnosis of sepsis was based solely on clinical symptoms as well as commonly used laboratory markers such as C-reactive protein, procalcitonin, and leukocytosis. PTH stimulates interleukin-6 production by osteoblasts and the liver, and this specific marker of inflammation would be more effective in the evaluation of the intensity of inflammation [24,

25]. The third is that we did not measure PTH concentration in the effluent, which would potentially show the range of PTH washout during CRRT. However, the PTH elimination process is probably related to the adsorptive properties of AN69 membrane as well. Finally, the study population was rather heterogeneous. However, our patients represent a typical, broad intensive care milieu, and substantially reflect typical intensive care scenarios.

### **Conclusions**

Critically ill patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapies initially have elevated serum PTH concentrations. We found that the PTH serum concentration decreases rapidly during the course of CRRT in the majority of patients. When the course of the disease starts to be complicated by sepsis, PTH serum levels then remain high. The most probable reason for this phenomenon could be the existence of the inflammatory state triggered by sepsis.

### *Funding*

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### *Conflicts of interest*

None declared.

### *Clinical trial registration*

Clinicaltrials.gov; Identifier: NCT03873675.

### **Authors' contribution**

Study design — A.C., T.C., M.B.; conduct of the trial and data collection: A.C., T.C., R.G., M.Piw., M.Mar., M.Mol., M.Pie.; data analysis and manuscript preparation — A.C., T.C., R.G., M.B.; contribution to the final version of the manuscript: A.C., T.C., R.G., M.B., M.Piw., M.Mar., M.Mol., M.Pie.; general responsibility and quality control — A.C., T.C., M.B.

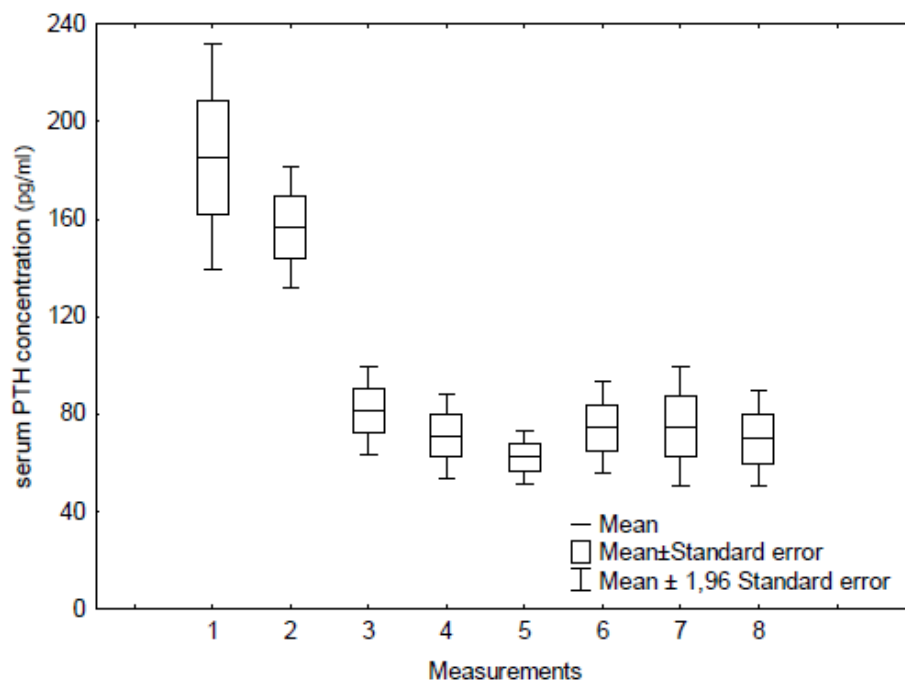
### **References**

1. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(4): 743–758, doi: [10.1016/j.ecl.2018.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.003), indexed in Pubmed: [30390810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390810/).

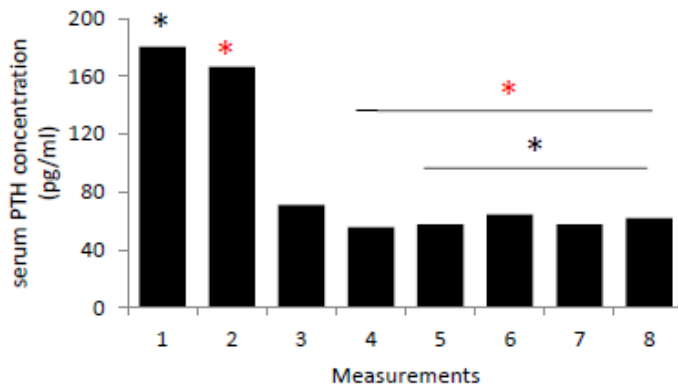
2. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res.* 2018; 50: 1–13, doi: [10.1159/000486060](https://doi.org/10.1159/000486060), indexed in Pubmed: [29597231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29597231/).
3. Lind L, Carlstedt F, Rastad J, et al. Hypocalcaemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2000; 28(1): 93–99, doi: [10.1097/00003246-200001000-00015](https://doi.org/10.1097/00003246-200001000-00015), indexed in Pubmed: [10967505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10967505/).
4. Carlstedt F, Lind L, Wide L, et al. Serum levels of parathyroid hormone are related to the mortality and severity of illness in patients in the emergency department. *Eur J Clin Invest.* 1997; 27(12): 977–981, doi: [10.1046/j.1365-2362.1997.2310778.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.2310778.x), indexed in Pubmed: [9466123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9466123/).
5. Burchard KW, Gann DS, Colliton J, et al. Ionized calcium, parathormone, and mortality in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1990; 212(4): 543–9; discussion 549, doi: [10.1097/00000658-199010000-00016](https://doi.org/10.1097/00000658-199010000-00016), indexed in Pubmed: [2222019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2222019/).
6. Fligor SC, Love KM, Collier BR, et al. Parathyroid hormone as a marker for hypoperfusion in trauma: A prospective observational study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83(6): 1142–1147, doi: [10.1097/TA.0000000000001656](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001656), indexed in Pubmed: [28700412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700412/).
7. Nair P, Lee P, Reynolds C, et al. Significant perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2013; 39(2): 267–274, doi: [10.1007/s00134-012-2713-y](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2713-y), indexed in Pubmed: [23064465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23064465/).
8. Czarnik T, Czarnik A, Gawda R, et al. Vitamin D kinetics in the acute phase of critical illness: A prospective observational study. *J Crit Care.* 2018; 43: 294–299, doi: [10.1016/j.jcrc.2017.09.179](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.179), indexed in Pubmed: [28968524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968524/).
9. Hu J, Luo Z, Zhao X, et al. Changes in the calcium-parathyroid hormone-vitamin d axis and prognosis for critically ill patients: a prospective observational study. *PLoS One.* 2013; 8(9): e75441, doi: [10.1371/journal.pone.0075441](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075441), indexed in Pubmed: [24073266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24073266/).
10. Pietrek J, Kokot F, Kuska J. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 1978; 13(2): 178–185, doi: [10.1038/ki.1978.25](https://doi.org/10.1038/ki.1978.25), indexed in Pubmed: [713278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/713278/).
11. Kokot F, Mleczo Z, Pazera A. Parathyroid hormone, prolactin, and function of the pituitary-gonadal axis in male patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 1982; 21(1): 84–89, doi: [10.1038/ki.1982.12](https://doi.org/10.1038/ki.1982.12), indexed in Pubmed: [6804685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6804685/).
12. Fuss M, Bagon J, Dupont E, et al. Parathyroid Hormone and Calcium Blood Levels in Acute Renal Failure. *Nephron.* 2008; 20(4): 196–202, doi: [10.1159/000181222](https://doi.org/10.1159/000181222).
13. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest.* 2019; 155(3): 626–638, doi: [10.1016/j.chest.2018.09.004](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.004), indexed in Pubmed: [30266628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266628/).
14. De Francisco AL, Amado JA, Prieto M, et al. Dialysis membranes and PTH changes during hemodialysis in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron.* 1994; 66(4): 442–446, doi: [10.1159/000187861](https://doi.org/10.1159/000187861), indexed in Pubmed: [8015649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8015649/).
15. Šafránek R, Moučka P, Vávrová J, et al. Changes of serum calcium, magnesium and parathyroid hormone induced by hemodialysis with citrate-enriched dialysis solution. *Kidney Blood Press Res.* 2015; 40(1): 13–21, doi: [10.1159/000368478](https://doi.org/10.1159/000368478), indexed in Pubmed: [25661822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661822/).
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; 2012(Suppl): 1–138.
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45(3): 486–552, doi: [10.1097/CCM.0000000000002255](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255), indexed in Pubmed: [28098591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28098591/).
18. Honore PM, Mugisha A, Kupener L, et al. Who may benefit most from future vitamin D intervention trials: do not forget patients on continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2020; 24(1): 180, doi: [10.1186/s13054-020-02910-w](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02910-w), indexed in Pubmed: [32345332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345332/).
19. Greulich T, Regner W, Branscheidt M, et al. Altered blood levels of vitamin D, cathelicidin and parathyroid hormone in patients with sepsis—a pilot study. *Anaesth Intensive Care.* 2017; 45(1): 36–45, doi: [10.1177/0310057X1704500106](https://doi.org/10.1177/0310057X1704500106), indexed in Pubmed: [28072933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28072933/).
20. Czarnik T, Czarnik A, Gawda R, et al. Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020; 52(5): 359–365, doi: [10.5114/ait.2020.101008](https://doi.org/10.5114/ait.2020.101008), indexed in Pubmed: [33242935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242935/).

21. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, et al. Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28(11): 898–903, doi: [10.1046/j.1365-2362.1998.00391.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00391.x), indexed in Pubmed: [9824432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9824432/).
22. Yang T, Wang W, Tang X, et al. Association between mineral and bone disorder in patients with acute kidney injury following cardiac surgery and adverse outcomes. *BMC Nephrol.* 2019; 20(1): 369, doi: [10.1186/s12882-019-1572-y](https://doi.org/10.1186/s12882-019-1572-y), indexed in Pubmed: [31615432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615432/).
23. Ardehali SH, Dehqan S, Baghestani AR, et al. Association of admission serum levels of vitamin D, calcium, Phosphate, magnesium and parathormone with clinical outcomes in neurosurgical ICU patients. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 2965, doi: [10.1038/s41598-018-21177-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21177-4), indexed in Pubmed: [29445220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445220/).
24. Cheng SP, Liu CL, Liu TP, et al. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 709024, doi: [10.1155/2014/709024](https://doi.org/10.1155/2014/709024), indexed in Pubmed: [24782595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782595/).
25. Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz U, et al. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280(3): E405–E412, doi: [10.1152/ajpendo.2001.280.3.E405](https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.3.E405), indexed in Pubmed: [11171594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11171594/).

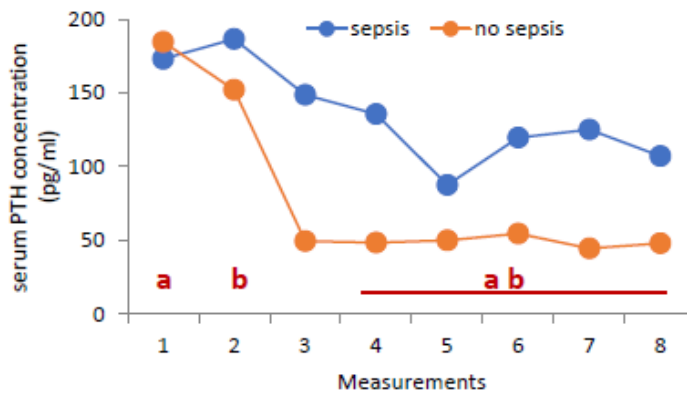
**Figure 1.** The change in parathormone (PTH) serum levels: average values. PTH reference values: 14.9–56.9 [pg/mL]



**Figure 2.** The change in parathormone (PTH) serum levels; medians (\*, \*  $p < 0.05$ ); PTH reference values: 14.9–56.9 [pg/mL]



**Figure 3.** Comparative analysis of mean values of plasma concentration of parathormone (PTH) in sepsis and non-sepsis groups (a, b  $p < 0.05$ ); PTH reference values: 14.9–56.9 [pg/mL]



**Table 1.** Descriptive statistics (age, gender, BMI, serum concentrations of 25 hydroxyvitamin D3, and the SOFA score)

	Study group (n = 30)
<b>Age (years)</b>	
Mean (SD)	66.5 (13.0)
<b>Gender</b>	
Female	12 (40.0%)
Male	18 (60.0%)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	
Mean (SD)	25.9 (3.8)
<b>25 hydroxyvitamin D3</b>	
< 12.5 ng/mL	21 (70.0%)
<b>SOFA</b>	
Median	11.0
Range	6.0-16.0

SD — standard deviation; BMI — body mass index; SOFA — sequential organ failure assessment score

**Table 2.** Descriptive statistics: diagnosis at admission

	Study group (n = 30)
<b>Diagnosis</b>	
Septic shock	11 (36.7%)
Sudden cardiac arrest	8 (26.7%)
Multiple organ dysfunction	8 (26.7%)
Acute pancreatitis	1 (3.3%)
Haemorrhagic shock	1 (3.3%)
Intracranial bleeding	1 (3.3%)



**Table 3.** Summary statistical analysis of parathormone (PTH) serum concentrations; PTH reference values: 14.9–56.9 [pg/mL]

	Study group (n = 30)
<b>PTH- 1</b>	
Median	180.5
Range	5.0–668.0
<b>PTH - 2</b>	
Median	166.5
Range	15.0–347.0
<b>PTH - 3</b>	
Median	71.0
Range	16.0–182.0
<b>PTH - 4</b>	
Median	55.5
Range	16.0–196.0
<b>PTH - 5</b>	
Median	57.5
Range	15.0–127.0
<b>PTH - 6</b>	
Median	64.5
Range	15.0–205.0
<b>PTH - 7</b>	
Median	57.5
Range	15.0–296.0
<b>PTH - 8</b>	
Median	62.0
Range	17.0–199.0

**Table 4.** Comparative analysis of mean values of parathormone (PTH) serum concentrations in sepsis and non-sepsis groups; PTH reference values: 14.9–56.9 [pg/mL]

	Sepsis (n = 10)	Non-sepsis (n = 20)	p-value
<b>PTH - 1</b>			0.5526
Median	173.0	184.5	
Range	20.0–306.0	5.0–668.0	
<b>PTH - 2</b>			0.5500
Median	186.5	152.0	
Range	86.0–229.0	15.0–347.0	
<b>PTH - 3</b>			0.0002
Median	148.5	49.5	
Range	28.0–182.0	16.0–139.0	
<b>PTH - 4</b>			0.0019
Median	135.5	48.5	
Range	43.0–196.0	16.0–88.0	
<b>PTH - 5</b>			0.0164
Median	87.5	50.0	
Range	30.0–127.0	15.0–100.0	
<b>PTH - 6</b>			0.0107
Median	119.5	54.5	
Range	24.0–189.0	15.0–205.0	
<b>PTH - 7</b>			0.0008
Median	125.0	44.5	
Range	58.0–296.0	15.0–127.0	
<b>PTH - 8</b>			0.0070
Median	107.0	48.0	
Range	47.0–199.0	17.0–83.0	

Opole, 23.09.2021

## OŚWIADCZENIE

Uprzejmie informuję, że mój udział w publikacji pt. „Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies” (Anaesthesiol Intensive Ther 2020;52:359-365, DOI:10.5114/ait.2020.101008) wynosi 5%.

Maciej Marszałski



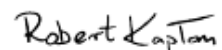
Wrocław, dn. 18.09.2021

Dr inż. Robert Kapłon  
Katedra Badań Operacyjnych i Inteligencji Biznesowej  
Politechnika Wrocławska

## Oświadczenie

Uprzejmie informuję, że mój udział w publikacji: „Zmiany osoczowego stężenia parathormonu u pacjentów krytycznie chorych: badanie prospektywne, obserwacyjne” opublikowanej w czasopiśmie *Wiadomości Lekarskie*, 2019, tom LXXII, nr 1. s. 40-46 wynosi 10% - statystyczna analiza danych.

Dr inż. Robert Kapłon

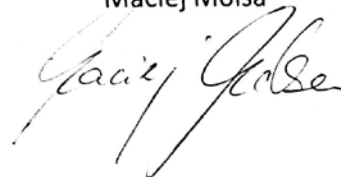


Opole, 23.09.2021

## OŚWIADCZENIE

Uprzejmie informuję, że mój udział w publikacji pt. „ Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: a prospective observational study” (Endokrynol Pol 2021;72:329-335, DOI: 10.5603/EP.a2021.0034) wynosi 2,5%.

Maciej Molsa



Opole, 23.09.2021

## OŚWIADCZENIE

Uprzejmie informuję, że mój udział w publikacji pt. „ Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: a prospective observational study” (Endokrynol Pol 2021;72:329-335, DOI: 10.5603/EP.a2021.0034) wynosi 2,5%.

Maciej Marszalski



Opole, 23.09.2021

## OŚWIADCZENIE

Uprzejmie informuję, że mój udział w publikacji pt. „ Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: a prospective observational study” (Endokrynol Pol 2021;72:329-335, DOI: 10.5603/EP.a2021.0034) wynosi 2,5%.

Marek Piętka



---

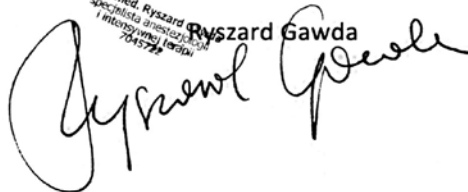
Opole, 23.09.2021

## OŚWIADCZENIE

Informuję, że mój udział w publikacji pt. „Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: a prospective observational study” (Endokrynol Pol 2021;72:329-335, DOI: 10.5603/EP.a2021.0034) wynosi 5%.

dr n. med. Ryszard  
specjalista dziedziny  
internistycznej  
704572

Ryszard Gawda



**Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie**  
**II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii**  
**Uniwersytetu Medycznego w Lublinie**

*Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Mirosław Czuczwar*  
*ul. Staszica 16, 20-081 Lublin*

Tel. (81)-5322713, Fax. (81)-5349712, E-mail [anest2@am.lublin.pl](mailto:anest2@am.lublin.pl)

---

Lublin, 15.09.2021 r.

OŚWIADCZENIE

Uprzejmie informuję, że mój udział w publikacji pt. "Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies", opublikowanej w czasopiśmie *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(5):359-365. doi: 10.5114/ait.2020.101008 wynosi 5% - udział w powstaniu koncepcji badania.

Prof. dr hab.  
Mirosław Czuczwar  
specjalista anestezjologii  
i intensywnej terapii  
NPWZ: 1892037



Opole, 23.09.2021

## OŚWIADCZENIE

Uprzejmie informuję, że mój udział w publikacji pt. „Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies” (Anaesthesiol Intensive Ther 2020;52:359-365, DOI:10.5114/ait.2020.101008) wynosi 5%.

Maciej Piwoda

  
lek. Maciej Piwoda  
specjalista anestezyjologii  
i intensywnej terapii  
9450376

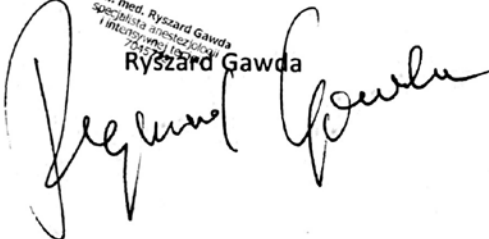


Opole, 23.09.2021

## OŚWIADCZENIE

Informuję, że mój udział w publikacji pt. „Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies” (Anaesthesiol Intensive Ther 2020;52:359-365, DOI:10.5114/ait.2020.101008) wynosi 5%.

dr n. med. Ryszard Gawda  
specjalista anesteziologii  
i intensywnej terapii  
Ryszard Gawda



Opole, 23.09.2021

## OŚWIADCZENIE

Uprzejmie informuję, że mój udział w publikacji pt. „Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies” (Anaesthesiol Intensive Ther 2020;52:359-365, DOI:10.5114/ait.2020.101008) wynosi 40%.

Tomasz Czarnik

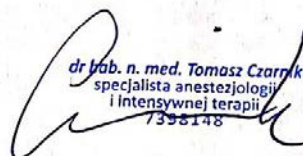
  
dr hab. n. med. Tomasz Czarnik  
specjalista anestezjologii  
i intensywnej terapii  
7398148

Opole, 23.09.2021

## OŚWIADCZENIE

Uprzejmie informuję, że mój udział w publikacji pt. „Zmiany osoczowego stężenia parathomonu u pacjentów krytycznie chorych: badanie prospektywne, obserwacyjne” (Wiadomości Lekarskie 2019, tom LXXII, nr 1, s. 40-46) wynosi 10%.

Tomasz Czarnik

  
dr hab. n. med. Tomasz Czarnik  
specjalista anestezjologii  
i intensywnej terapii  
7398148



**UNIWERSYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

**Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami**

kierownik: prof. dr hab. Marek BOLANOWSKI

Wrocław, dnia 10.09.2021 r.

**O ŚWIADCZENIE**

Niniejszym oświadczam, że mój udział w publikacji „Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: a prospective observational study”, Endokrynol Pol. 2021;72(4):329-335. doi: 10.5603/EP.a2021.0034. PMID: 34010434 - wynosi 15%.

*Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski*



**UNIWERSYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

**Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami**

kierownik: prof. dr hab. Marek BOLANOWSKI

Wrocław, dnia 10.09.2021 r.

**O ŚWIADCZENIE**

Niniejszym oświadczam, że mój udział w publikacji „Zmiany osoczowego stężenia parathormonu u pacjentów krytycznie chorych: badanie prospektywne, obserwacyjne”, Wiad Lek. 2019;72(1):40-46. PMID: 30796860 - wynosi 30%.

*Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski*