

Kostní a minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin – přehled problematiky

S. DUSILOVÁ-SULKOVÁ

Nefrologické oddělení Kliniky gerontologické a metabolické a Subkatedra nefrologie Katedry interních oborů, Univerzita Karlova v Praze – Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

SOUHRN

Dusilová-Sulková S.: **Kostní a minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin – přehled problematiky**

Článek shrnuje současné přístupy k diagnostice poruchy fosfokalciového metabolismu při selhání ledvin. V patogeneze sekundární hyperparatyreózy, která je z hlediska patogenezy základní formou této metabolické poruchy, je rozhodující retence fosforu a snížení hladin kalcitriolu. Hyperaktivita příštítných tělísek je dána nejen funkčními podněty, ale i množstvím tkáně. Hyperplázie příštítných tělísek se vyznačuje kvalitativními odchylkami – snížením denzity receptorů, a z toho vyplývá i obtížná léčba pokročilých forem. Poznatky o souvislosti fosfokalciového metabolismu a kardiovaskulárních komplikací při selhání ledvin vedly k výraznému zpřísnění požadavků na cílovou přípustnou koncentraci fosforu v séru. Daly podnět ke komplexnějšímu přístupu, k nové definici a klasifikaci. V roce 2006 byla formulována definice kostní a minerálové poruchy při chronických nemocech ledvin (chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD). Má tři komponenty: laboratorní odchylky, změny kostní histomorfometrie a mimokostní kalcifikace. Prevence a léčba má být zaměřena na všechny tři oblasti. Několik posledních let přineslo i nové farmakoterapeutické možnosti. Z hlediska kontroly koncentrací parathormonu je doložen dobrý laboratorní efekt aktivátorů receptoru vitamínu D a dále i kalcimimetik. Máme důkazy o účinku kalciových i nekalciových vazačů na koncentrace fosforu v krvi. A nejen to, přínosem navíc je zlepšení kvality života a podle retrospektivních studií i snížení mortality a morbidit. V současném pojetí se na renální osteopatii nahlíží jako na jednu komponentu kostní a minerálové poruchy při selhání ledvin. Léčba této poruchy má poměrně přísně stanovené laboratorní cíle a současně je na ni kladen požadavek minimalizovat prokázané kardiovaskulární důsledky.

Klíčová slova: *chronické onemocnění ledvin, renální osteopatie, receptor pro vitamín D, parathormon, příštítná tělíska, kalcifikace, hyperfosfatémie*

SUMMARY

Dusilová-Sulková S.: **Chronic kidney disease – mineral and bone disorder – a review**

The article summarizes current approaches to the diagnosis of impaired calcium-phosphate metabolism in renal failure. Phosphorus retention and decreased calcitriol level are crucial to the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism, the basic form of this metabolic disorder from the point of view of pathogenesis. Parathyroid gland hyperactivity is influenced by both functional stimuli and the amount of tissue. Parathyroid gland hyperplasia is characterized by variations in quality – decreased receptor density, which makes the advanced forms difficult to treat. Understanding the relationship between calcium-phosphate metabolism and cardiovascular complications in renal failure has led to stricter requirements for the target acceptable serum phosphorus concentration. It has also prompted a more complex approach, new definition and classification. In 2006, chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD) was defined. It comprises three components: laboratory abnormalities, bone histomorphometry changes and extraosseous calcification. All the three areas should be considered in prevention and treatment. Recent years have witnessed new pharmacotherapeutic options as well. As for parathormone concentration control, beneficial laboratory effects have been confirmed in vitamin D activators and calcimimetics. There is evidence concerning the effects both calcium- and non-calcium-based binders have on blood levels of phosphorus. Moreover, the quality of life is improved and, as seen from retrospective studies, mortality and morbidity rates decrease. Currently, renal osteopathy is viewed as one component of chronic kidney disease – mineral and bone disorder. Treatment of the condition is characterized by relatively strict laboratory target values and the requirement for minimal confirmed cardiovascular effects.

Keywords: *chronic kidney disease, renal osteopathy, vitamin D receptor, parathyroid hormone, parathyroid gland, calcification, hyperphosphataemia*

Osteologický bulletin 2008;13(4):144–151

Adresa: prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc, Nefrologické oddělení Kliniky gerontologické a metabolické, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Došlo do redakce: 20. 11. 2008

Přijato k tisku: 8. 12. 2008

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD, viz *tabulka 1*) jakékoliv geneze je spojeno s metabolickými a klinickými komplikacemi, které vyplývají z dlouhodobého poklesu až ztráty renální funkce vylučovací, ale i metabolické a endokrinní. Tím je významně ovlivněn kli-

nický obraz, prognóza i kvalita života nemocných: rozvíjí se kombinované postižení dalších orgánů, tkání a systémů. Korekce těchto sekundárních komplikací je nutnou, byť nikoli jednoduchou součástí léčby chronických onemocnění ledvin, včetně léčby renálního selhání dialýzou či transplantací.

K nejzávažnějším sekundárním postižením patří porucha metabolismu vápníku, fosforu a vitamínu D. V klasickém pojetí je její manifestací renální kostní nemoc, označovaná jako renální osteopatie nebo renální osteodystrofie. V posledních deseti letech se však nahromadily doklady o souvislosti CKD s kardiovaskulárními komplikacemi, které u nemocných prokazatelně zvyšují mortalitu i morbiditu. Tento aspekt je v současné dialyzační nefrologii jedním z ústředních témat [1,2,3] a byl zohledněn i v nové definici CKD-MBD [4].

Je všeobecně známo, že postižení skeletu při CKD má několik forem, lišících se zejména rychlostí kostního obratu. Vždy se jedná o sumární efekt dlouhodobého působení více patogenetických faktorů v různé kombinaci a intenzitě, včetně vlivu léčby. Z patogenetického hlediska lze za typickou renální osteopatii považovat sekundární hyperparatyreózu, kostní nemoc s nepřiměřeně vystupňovaným kostním obratem. Protipólem je tzv. adynamická osteopatie, kdy je naopak kostní obrat patologicky zpomalen [5].

Současný přístup nefrologů k poruše minerálního metabolismu zahrnuje nejen kostní systém, ale i kardiovaskulární patologii („from bone to heart and vessels“) [6]. Podnět k tomu dala epidemiologicky zjištěná souvislost mezi hyperfosfatémií a celkovou i kardiovaskulární mortalitou dialyzovaných pacientů [7]. Ta byla potvrzena v řadě dalších analýz [8,9] a zohledněna i v mezinárodních doporučeních pro cílové koncentrace kalcia, fosforu a parathormonu (např. KDOQI doporučení z roku 2003, viz webová stránka www.kdoqi.org).

Epidemiologické souvislosti byly podnětem pro studium kauzálních vztahů. Některé lze považovat za prokázané, jako třeba aktivní roli fosforu v genezi cévních kalcifikací, jiné jsou stále diskutovány.

Článek podává přehled problematiky fosfokalciového metabolismu při CKD, zejména při selhání ledvin. Jsou zdůrazněny komplexní souvislosti v patogeneze sekundární hyperparatyreózy, zmíněny současné poznatky o adynamické osteopatii, je rozvedena zásadní role fosforu nejen v kostní, ale i v kardiovaskulární patologii při CKD. Samostatná pozornost je věnována nové definici, klasifikaci a charakteristice poruch minerálního a kostního metabolismu (CKD-MBD) z roku 2006 [4], která zohledňuje vzájemný vztah srdečních a cévních struktur a kostní tkáň. Jsou zmíněny současné farmakologické postupy (vazače fosfátů v zažívacím traktu, metabolity a analoga vitamínu D, kalcimimetika), s uvedením případných rizik či naopak aditivních přínosů daného léčebného postupu.

Poznámky k patogeneze sekundární hyperparathyreózy

Primární patogenetické faktory vzniku a progresu sekundární hyperparathyreózy jsou dva: retence fosforu, vedoucí k hyperfosfatémii, a deficit kalcitriolu. K nim přistupuje hypokalcémie, jež nastává sekundárně při poklesu kalcitriolu, a další modifikující faktory [10,11,12].

Kalcitriol kontroluje transkripci genu pro parathormon (PTH). Při deficitu kalcitriolu je snížena aktivace jaderného receptoru pro aktivní vitamín D (VDR). Pokud tento receptor není aktivován, není inhibována genová transkripce a tvorba PTH stoupá. Naopak, aktivace VDR genovou transkripcí snižuje a tvorba PTH klesá. Mezi kalcitriolem a pa-

rathormonem je oboustranný vztah: PTH zvyšuje aktivitu 1-alfa-hydroxylázy v ledvinách, neboli systémovou produkci kalcitriolu; kalcitriol inhibuje syntézu PTH v příštítných tělískách [13].

Retence fosforu působí na příštítná tělíska několika mechanismy, z nichž jsou nejdůležitější dva [14]: prvním je inhibice 1-alfa-hydroxylázy v ledvinách nejspíše prostřednictvím fosfatoninu – růstového faktoru fibroblastů 23 (fibroblast growth factor, FGF-23) s poklesem hladin kalcitriolu a následně zvýšením tvorby PTH. Druhým mechanismem je přímé ovlivnění tvorby PTH, neboť hyperfosfatémie prodlužuje životnost genového transkriptu pro PTH. To znamená, že při hyperfosfatémii je množství vytvořeného PTH vyšší, než bychom při dané genové transkripci očekávali. Životnost genového transkriptu se významně prodlužuje nejen při hyperfosfatémii, ale i při hypokalcémii [14,15].

Z hlediska terapie se jedná o mimořádně důležité souvislosti, z nichž vyplývá rezistence k léčbě preparáty vitamínu D při hyperfosfatémii.

Vytvořený PTH je z intracelulárních zásob uvolňován zejména při hypokalcémii, jejímž senzorem je povrchový receptor pro kalcium (calcium sensing receptor, CaSR). Hypokalcémie je nejen hlavním regulátorem sekrece a krátkodobého zvýšení PTH, ale má vliv i na tvorbu PTH cestou prodloužení životnosti jeho genového transkriptu. Na genezi hyperparatyreózy se dále podílí tím, že snižuje expresi receptorů pro vitamín D [16].

Byly uvedeny dva způsoby regulace funkce příštítných tělísek: na úrovni tvorby PTH aktivací VDR a na úrovni sekrece PTH aktivací CaSR. Při dlouhodobé nefyziologické hladině kalcia, fosforu a/nebo kalcitriolu je stimulována nejen tato funkční cesta ve smyslu tvorby a sekrece, ale i třetí komponenta – růst příštítných tělísek. Hyperplázie je zprvu difusní, později nodulární [17].

Hyperplázii příštítných tělísek je nutno vždy považovat za výsledek dlouhodobé stimulace, tedy za indikátor selhání či chybění předchozí terapie. Moderní farmakoterapie může u nemocných udržet koncentrace parathormonu, kalcia i fosforu po dlouhou dobu kompenzované, avšak léčba má svá úskalí. V jejich pozadí stojí nízká denzita CaSR i VDR [17]. Zejména nodulární hyperplazie má denzitu receptorů natolik sníženou, že se často chová autonomně. Úspěch terapie je podmíněn vyváženou cílenou farmakologickou stimulací receptorů v dávkách, které budou účinné, avšak ještě nebudou toxické. Nutnou podmínkou je souběžná a trvalá kontrola kalcémie, fosfatémie a pokrytí genové transkripce, řízené aktivací VDR.

K uvedeným patogenetickým faktorům (deficit kalcitriolu, hypokalcémie a hyperfosfatémie) přistupují mnohé další, jejich vliv je však spíše modifikující. Patří k nim např. metabolická acidóza, dysbalance souhry osteoaktivních cytokinů, malnutrice, zánět, deficit estrogenů, přítomnost diabetu a uremické prostředí jako takové. Blíže nedefinované „uremické toxiny“ mimo jiné inhibují endonukleázy, které štěpí genový transkript pro PTH či interferují s biologickým účinkem kalcitriolu na molekulární úrovni. Podstatný je i věk nemocných, délka trvání chronického onemocnění ledvin a zejména kumulativní vliv předchozí terapie.

Je vhodné zmínit přístup k hodnocení koncentrací PTH v séru. Při stanovení testy 2. generace je cílovou koncentra-

cí 150–300 pg/ml (tabulka 2). Důvodem je určitá rezistence skeletu na parathormon při selhání ledvin. Ta znamená, že ještě při koncentracích 100–150 pg/ml, někdy i vyšších, je histomorfometrickým vyšetřením zjišťován nízký kostní obrat. Vysoký kostní obrat pak bývá až při koncentracích vyšších než 300 pg/ml. Nicméně, z hlediska určení typu osteopatie má plazmatická koncentrace PTH výpovědní hodnotu pouze orientační a je ji nutno posuzovat v klinickém i laboratorním kontextu [18].

Obr. 1 ukazuje základní patogenetické schéma rozvoje sekundární hyperparathyreózy při selhání ledvin (podle [11]).

Poznámky k adynamické osteopatii

Byla popsána v souvislosti s aluminiovou intoxikací, která je dnes u nás prakticky vyloučena, nebo je její etiologie jiná [10,12,11,19,20].

Jako typický příklad příčiny adynamické osteopatie se obvykle uvádí „overtreatment“ sekundární hyperparathyreózy, ústící do hypoparathyreózy, neboli nízkého kostního obratu.

Koncentrace PTH nižší než 150 pg/ml zjišťujeme u přibližně jedné třetiny až čtvrtiny dialyzovaných pacientů,

avšak většina není a ani nebyla léčena pro předchozí hyperparathyreózu. Proto se v současnosti etiologie adynamické osteopatie považuje za multifaktoriální. K mnoha vyvolávajícím či přispívajícím faktorům patří vyšší věk, diabetes mellitus, pozitivní kalciová bilance (účinky kalciových vazaců, vyšší koncentrace vápníku v dialyzačních roztocích), odchylky v cirkulujících hladinách osteoprotegerinu a dalších látek regulujících kostní metabolismus, snížení denzity receptorů pro PTH (při urémii či z jiných, neobjasněných důvodů), deficit estrogenů, pozitivní bilance magnezia, porucha fyziologie růstových faktorů a hormonů včetně cytokinové dysbalance, předchozí terapie kortikoidy, malnutrice a zánět. Obecně se tedy jedná o stav, kdy základní patogenetický mechanismus, vedoucí k hyperparathyreóze, je v pozadí jiných vlivů, uvedených výše. Je velmi pravděpodobné, že v této oblasti budou v budoucnu objasněny i další okolnosti.

Adynamická osteopatie, resp. hypoparathyreóza při selhání ledvin, je do určité míry ovlivnitelná – dialyzační roztoky s mírně negativní kalciovou bilancí (koncentrace Ca 1,25 mmol/l, jedná se o kalcium difusibilní) mohou aktivitu příštinných tělísek stimulovat [21,20]. Z hlediska kardiovaskulárního systému je adynamická osteopatie nepříznivá, neboť kalcium ani fosfor nemohou být deponovány do kostní tkáně a riziko kalcifikací je vysoké. Toto je třeba zohlednit například při výběru typu a dávek vazace fosfátů v zažívacím traktu.

Fosfor jako uremický toxin

Fosfor se při selhání ledvin v organismu kumuluje. Na rozdíl od kalcia, kde se sérová koncentrace považuje za málo vypovídající, sérová koncentrace fosforu je u dialyzovaných osob považována za celkem spolehlivý ukazatel jeho akumulace [22].

Až do stadia CKD 4 je fosfatémie je udržována v téměř fyziologických mezích, a to zvýšením fosfaturie: stoupá takzvaná exkreční frakce fosfátů, neboť klesá jejich zpětná resorpce v tubulech. Jinými slovy – při poškození funkce ledvin se sice sníží profiltrované množství fosfátů, ale rovněž se sníží množství fosfátů, které se zpětně v tubulech vstřebává.

V nefrologii jsou zdůrazňovány dva fosfaturické regulační faktory: parathormon a FGF-23 [23]. Oba ovlivňují i metabolismus vitamínu D. Na rozdíl od renální eliminace fosforu, kde PTH i FGF-23 působí stejným směrem, tedy fosfaturicky, jejich role v metabolismu vitamínu D je zcela rozdílná: zatímco parathormon aktivitu renální 1-alfa-hydroxylázy zvyšuje, FGF-23 tento enzym inhibuje! Komplikovanost vzájemných vztahů ještě zesiluje nedávné zjištění (zatím in vitro), že FGF-23 je negativním regulátorem funkce příštinných tělísek, a to inhibicí exprese PTH-mRNA [24].

Je známou skutečností, že při hyperfosfatémii klesá sérová hladina kalcitriolu. Přibývá dokladů o tom, že nízké koncentrace kalcitriolu při CKD jsou z velké části podmíněny právě příjmem fosforu a relativně méně dány úbytkem renálního parenchymu [23]. Z toho vyplývá, že snížení nálože fosforu (dieta s omezením přívodu fosforu, vazace fosforu v zažívacím traktu) má velký význam pro udržení hladin kalcitriolu a tím i pokud možno fyziologické tvorby PTH.

Tabulka 1

Stadia chronického onemocnění ledvin (CKD) – podle K/DOQI klasifikace

Stadium	Kritérium	GF (ml/s/1,73 m ²)
1	Poškození ledvin s normální nebo zvýšenou GF	≥ 1,5
2	Poškození ledvin GF s mírným poklesem	1,0–1,49
3	Snížení GF	0,5–0,99
4	Vážné snížení GF	0,25–0,49
5	Selhání ledvin	< 0,25 nebo dialýza/transplantace

Pozn. GF = glomerulární filtrace

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako jakékoliv poškození ledvin či jako jakékoliv snížení glomerulární filtrace pod 1 ml/min, trvající déle než 3 měsíce.

Poškození ledvin je definováno výskytem patologických abnormalit tkáně zjištěných zobrazovacími metodami nebo renální biopsií nebo pozitivitou markerů poškození ledvin v krvi či v moči.

Tabulka 2

Doporučené koncentrace základních tří laboratorních ukazatelů pro stadium CKD 5, tj. selhání ledvin [52]

• koncentrace celkového korigovaného kalcia v séru: 2,1–2,4 mmol/l
• koncentrace anorganického fosforu v séru: 1,1–1,8 mmol/l
• koncentrace iPTH (imunoreaktivní PTH, testy tzv. 2. generace): 15,8–31,6 pmol/l (= 150–300 pg/ml)
• fosfokalciový součin (Ca × P): < 4,4 mmol ² /L ²

Každé zvýšení fosfatémie je rizikové, a to nikoliv jen s ohledem na inhibici renální 1-alfa-hydroxylázy a na stimulaci aktivity příštítných tělísek. Velkou pozornost vzbudily experimentální poznatky, že fosfor v koncentraci nad 2,0 mmol/l zvyšuje expresi CBF1alfa (core binding factor alpha-1). Tento transkripční faktor má klíčovou roli v přeměně fenotypu buněk hladké svaloviny cév v buňky podobné osteoblastům, tj. v procesu kalcifikace cévní stěny [25,26].

Kalcifikace cév u dialyzovaných pacientů skutečně představují závažný problém současnosti [2,27,3]. I běžný nativní rentgenový snímek rukou či nohou ukáže kalcifikace arterií až do periferie u většiny dialyzovaných. Souvislost kalcifikací s metabolizmem fosforu a vápníku je jednoznačná, ale mimo jiné se na ní může podílet snížená hladina inhibitorů kalcifikací (například fetuinu A) při selhání ledvin [26,28].

Každé nefrologické pracoviště dnes sice dokáže zajistit nekomplikovaný průběh hemodialýzy (dostupnost dialyzačních léčby se již vůbec neřeší), ale potýká se s orgánovými komplikacemi provázejícími dlouhodobou dialyzační léčbu. K nim patří zejména cévní ischemie, tj. ischemická choroba dolních končetin – amputace se popisují přibližně u 5 % dialyzované populace, mozkové ischemické příhody a ischemická choroba srdeční. Výskyt těchto komplikací je velký [3]. V pozadí jsou kalcifikace cév.

Jaké jsou při CKD možnosti a postupy kontroly fosfatémie? Zprvu se to daří pomocí zvýšené fosfaturie, ovšem za cenu vzestupu FGF-23 a vzestupu PTH, tedy ve svém důsledku negativních regulačních dějů. Při progresi selhání ledvin tyto mechanismy nestačí a je nutno snížit přívod fosforu do organismu a/nebo zvýšit jeho eliminaci. Souběžný efekt preferujeme. Snížení příjmu fosforu nesmí být za cenu rizika proteinové malnutrice. Proto jsou dnes častou komponentou farmakoterapie v dialyzační nefrologii vazače fosfatů. Současně je důležitá i dostatečná hemoeliminace (dialyzační dávka [29]. Vysoké koncentrace fosforu mohou upozornit na poddialyzovanost – pozor, v těchto situacích je nezbytné kontrolovat nejen mimotělní okruh, ale je bezpodmínečně nutné ověřit i průtok krve cévním přístupem! Při velmi pokročilé hyperparatyreóze bývá hyperfosfatémie způsobena vysokou resorpcí kostního minerálu. Toxicita fosforu při selhání ledvin je přehledně uvedena v *tabulce 3*. Příčiny hyperfosfatémie při selhání ledvin uvádí *tabulka 4*.

Kostní a minerálová porucha při selhání ledvin

Jak uvedeno již výše, porucha metabolismu fosforu, kalcia a vitamínu D výrazně zhoršuje prognózu pacientů se selháním ledvin, a to zejména svými dopady na kardiovaskulární systém. V roce 2006 byly publikovány závěry konsensuální konference uspořádané v rámci globální aktivity KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome), zaměřené na problematiku kostní a minerálové poruchy při CKD [4]. Je v nich patrné rozšíření tradičního přístupu, zabývajícího se zejména kostní nemocí, na úroveň multiorgánového pojetí (především změny cévní stěny a jejich důsledky).

Nově byl navržen termín CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral bone disorder), minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin. CKD-MBD je definována jako systémová porucha minerálového a kostního me-

tabolizmu při CKD, manifestující se některou z níže uvedených tří komponent, či jejich jakoukoliv kombinací:

- abnormality kalcia, fosforu, PTH či metabolismu vitamínu D,
- abnormality kostního obratu, mineralizace, objemu, růstu či pevnosti kosti,
- cévní kalcifikace či kalcifikace jiných měkkých tkání.

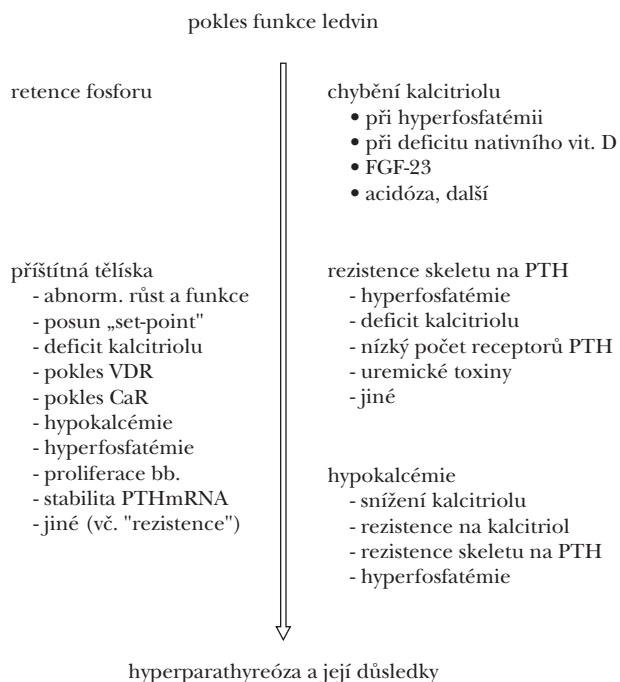
Podle této definice zůstává termín renální osteopatie vyhrazen čistě pro morfologické změny skeletu, diagnostikované na podkladě histomorfometrického vyšetření biptického vzorku kostní tkáně. Znamená to, že pro diagnózu renální osteopatie je nutná kostní biopsie; bez ní není možné tento termín aplikovat.

Přítomnost či nepřítomnost odchylek v některé komponentě umožňuje v pojetí CKD-MBD rozlišit čtyři okruhy:

- odchylky v laboratorních ukazatelích (stačí k diagnóze CKD-MBD),
- laboratorní odchylky s biptickým průkazem renální osteopatie,
- laboratorní odchylky a přítomnost mimokostních kalcifikací, zejména cévních,
- souběžný výskyt všech tří komponent.

Z definice CKD-MBD vyplývá, že již samotná odchylka laboratorních ukazatelů je pro diagnózu postačující. K doporučeným ukazatelům patří kalcémie; fosfatémie; sérová koncentrace PTH (stanovená testy 2. generace, s 3. generací není dostatek zkušeností); celková aktivita, případně kostní izoenzym ALP a eventuálně i další markery, například hladiny metabolitů vitamínu D; koncentrace plazmatického hydrogenuhličanu; osteokalcinu; osteoprotegerinu; izoenzymu kyselý fosfatázy (TRAP-5b); pyridinolinu, deoxypyridinolinu a dalších látek včetně FGF-23 a fetuinu A. Jejich

Obr. 1
Schématické znázornění patogeneze sekundární hyperparathyreózy při selhání ledvin



koncentrace je však často nutno interpretovat velmi opatrně, neboť se mimo jiné mohou v organizmu při selhání ledvin retinovat.

Závěry konference dále zmiňují, že u pacientů s CKD může koexistovat renální kostní postižení spolu s jinou příčinou, například osteoporózou ve vyšším věku. Termín osteoporóza však není doporučován a obecně je nejen v tomto dokumentu, ale v nefrologické literatuře o této problematice jen velmi málo informací [30,4].

Velká pozornost je věnována patogeneze a průkazu kalcifikací, které samy o sobě již rovněž znamenají splnění podmínek pro diagnózu CKD-MBD. Jako základní vyšetření je doporučován rentgenový nativní snímek se zaměřením na pánevní artérie, literatura dále uvádí například i snímky cév rukou. Sofistikovanější metody umožňují stanovit tzv. kalcifikační skóre, které je u dialyzovaných pacientů násobně vyšší [31]. Samostatně je problematika kalcifikací předmětem jiného sdělení v tomto čísle časopisu [32].

Tabulka 3
Toxicita fosforu při selhání ledvin

• inhibice produkce kalcitriolu (zprostředkované zvýšením koncentrace FGF-23), tím zvýšení tvorby PTH (zvýšení genové transkripce)
• přímá stimulace sekrece PTH (dosud není přesně znám mechanismus)
• zvýšení tvorby PTH (prodloužení životnosti genového transkriptu)
• přímá stimulace proliferace buněk příštítných tělísek – hyperplasie žlázy
• extraoseální kalcifikace
• kalcifylaxe
• tzv. rezistence na léčbu sekundární hyperparatyreózy metabolity či analogy vitamínu D
• změna fenotypu buněk hladké svaloviny cév – kardiovaskulární „toxicita“ a její klinické důsledky na kardiovaskulární systém

Tabulka 4
Selhání kontroly fosfatémie při selhání ledvin

• nedodržování diety s omezením fosforu (mléko, sýry, ryby; ale i potravinová aditiva s obsahem fosforu)
• různá (a neoptimální) účinnost vazačů (typ preparátů, jeho dávka, doba podání – časový vztah k potravě, lékové interakce)
• non-compliance (vynechání či neužívání vazačů)
• nedostatečně účinná dialýza (zkontrolovat nejen adekvátnost dialýzy, ale i průtok krve cévní spojkou pro dialýzu!)
• akcentovaná kostní resorpce při pokročilé hyperparatyreóze – endogenní zdroj fosforu
• podíl acidózy
• nepřiměřená/nevhodně indikovaná léčba metabolity vitamínu D
• kombinace uvedených mechanismů

Lze shrnout, že v posledních letech se pojetí poruchy fosfokalciového metabolismu při CKD výrazně změnilo. Není tak výlučně zaměřeno na kostní tkáň, ale zkoumá také vztah poruchy k srdečnímu a cévnímu systému. Současně se zpřísnily požadavky na přípustné sérové koncentrace kalcia a fosforu a samotné laboratorní parametry jsou nejen základem pro diagnostickou, ale i pro terapeutickou strategii, byť s vědomím určité nepřesnosti (bilance prvku v organizmu není charakterizována jeho koncentrací v krvi) a zejména malé výpovědi ve vztahu ke struktuře kosti.

Terapeutické postupy

V posledních několika letech se objevily prakticky souběžně či jen v těsném časovém sledu nové farmakologické postupy – nekalciové vazače fosfátů v zažívacím traktu, selektivní aktivátory receptoru pro vitamín D, kalcimimetika. Tyto léky jsou nadále studovány nejen z hlediska cílového parametru (koncentrace fosforu v séru, koncentrace PTH v séru), ale i z hlediska ochrany či rizika pro kardiovaskulární systém a dále též ve vztahu k nemocnosti a úmrtnosti [33,34,35,36,37,30,38,39,40,41,42].

Léky, které jsou nyní k dispozici v prevenci a léčbě sekundární hyperparatyreózy při selhání ledvin resp. ke korekci laboratorních a dalších komponent CKD-MBD, v zásadě působí synergicky a pokrývají většinu patogenetických mechanismů. Jejich správná volba (výběr přípravků, dávkování, kombinovaná léčba) není však vždy snadná. Vyžaduje dobré laboratorní podklady včetně jejich dynamiky v čase a současně i určitou klinickou zkušenost.

Vazače fosfátů v zažívacím traktu

V historii dialyzačního léčení je toto téma spojeno s jedním z největších omylů, byť dobře míněných, avšak ve svých důsledcích označovaných někdy až za tragédii, kterou způsobila toxicita aluminiových vazačů fosfátů v zažívacím traktu. Jejich období, pro něž lze akceptovat označení „epidemiologie, která přišla a odešla“ [13], určitě poznamenalo nejen minulý, ale i současný přístup k této problematice.

Aluminiové vazače byly a jsou velmi účinné. K úpravě fosfatémie dochází záhy. Jsou však i velice toxické, což se bohužel projevuje až po mnoha letech, během nichž se aluminium deponuje v kostech, v kostní dřeni a zejména v mozku. Následkem je aluminiová osteopatie; mikrocytární anémie, nezpůsobená deficitem železa a encefalopatie, často fatální. Rozpoznání příčiny aluminiové intoxikace bylo u dialyzovaných pacientů výrazně opožděné za klinickou manifestací a léčba aluminiové intoxikace desferioxaminem byla účinná jen omezeně, neboť trojmocné aluminium má vysokou afinitu ke tkáním a je špatně eliminovatelné i s použitím chelátů.

Postupně byly preparáty na bázi hliníku vystřídané kalciovými vazači (kalcium karbonát v Evropě, kalcium acetát především v USA), a to ze dvou důvodů: prvním byla toxicita aluminia, druhým skutečnost, že kromě kalciových v té době žádné jiné vazače nebyly k dispozici. Nebyly však zkoumány v žádné kontrolované studii a stále více je diskutováno, zda jsou skutečně bezpečné [5]. Co je příčinou současné obavy z negativních dopadů kalciových vazačů? Jsou to zejména epidemiologické souvislosti (nápadný vzestup výskytu kalcifikací cév) a dále i analýzy některých vztahů

(mj. např. známá souvislost mezi kumulativní dávkou předepsaných kalciových vazačů a cévními komplikacemi) [1]. Sami se přikláníme k tomu, že kalciové vazače nejsou vhodné zejména u rizikových pacientů, ke kterým je nutno v každém případě přiřadit diabetiky [43]. U nemocných s již rozvinutými kalcifikacemi jsou nepochybně lékem volby vazače nekalciové.

V současné době jsou k dispozici dva nekalciové vazače: sevelamer hydrochlorid a lanthanum karbonát. Vývojem procházejí vazače na bázi sloučenin železa, dále i vazače na bázi jiných pryskyřic. Atraktivním řešením by byla farmakologická inhibice intestinálního Na-Pi kontransporteru, toho dosud nejsme schopni. Sevelamer hydrochlorid je nevstřebatelný a účinný vazač fosfátů, souběžně snižuje hladiny lipidů [36]. V kontrolované studii na rozdíl od kalciových vazačů progresi kalcifikačního skóre nezvyšoval [33]. Byla popsána i regrese adynamické osteopatie, respektive. úprava kostního obratu [40].

Účinnost lanthanum karbonátu je rovněž dokumentována [44] a intenzivní studie neukázaly dosud žádná přímá negativa.

Metabolity a analoga vitamínu D

Syntetický kalcitriol je užíván již od 70. let minulého století. V 80. letech zaznamenala rozvoj parenterální aplikace, jejímž cílem bylo pokud možno obejít zažívací trakt a umožnit hlavně účinek kalcitriolu v příštutných tělískách [45]. Na tomto principu byly založeny i intermitentní velké perorální dávky, v současné době již nepoužívané. Použití kalcitriolu přes všechna svá pozitiva nebylo a není bez rizika, a to proto, že v zažívacím traktu souběžně zvyšuje vstřebávání vápníku i fosforu. Dnes je tedy kalcitriol indikován jako léčba doplňující, pokud není přítomno riziko hyperfosfatémie či hyperkalcémie. V ostatních případech se upřednostňují analoga vitamínu D. U nás se užívá parikalcitol, registrovaný v Evropě i v USA. V Japonsku je užíván jiný analog, maxacalcitol. Parikalcitol působí na příštutná tělíska srovnatelně s kalcitriolem, avšak jeho účinek v zažívacím traktu je přibližně o dvě třetiny nižší [46]. Tím je vysvětleno označení „selektivní“ aktivátor receptoru pro vitamín D. Aktivace receptoru pro vitamín D má celou řadu dalších biologických účinků a není omezena jen na kostní metabolismus či regulaci příštutných tělísk. Lze například uvést jeho roli imunomodulační [47]. Vysvětlení selektivního

účinku analog ve vztahu ke gastrointestinálnímu traktu je dosud jen částečné. Jsou popisovány jemné odlišnosti v afinitě k receptoru, v pevnosti vazby a poločasu jednotlivých následných dějů. Mimo jiné bylo dokumentováno, že parikalcitol na rozdíl od kalcitriolu nezvyšuje v zažívacím traktu zvýšení exprese VDR. Dialyzovaní nemocní mají hladiny kalcitriolu (ale i kalcidiolu) nízké [48,39]. Intravenózní aplikace aktivátorů vitamínu D je v rozsáhlých observačních studiích spojena s lepším přežíváním. V porovnání s kalcitriolem má lepší účinky parikalcitol, avšak souběžně jsou ve srovnání s pacienty, kterým nebyl aplikován žádný vitamín D, nálezy lepší při použití kteréhokoliv aktivátoru VDR [38]. Mechanismus tohoto jevu je nyní intenzivně studován. Na rozdíl od dřívějšího názoru, že vitamín D podporuje kalcifikaci, přibývá dokladů o tom, že při vhodně zvoleném dávkování je naopak aktivace VDR ochranným mechanismem [42], a to zejména u selektivních VDR aktivátorů.

Parikalcitol se rutinně používá ve formě intravenózní, v nejbližší době bude i u nás k dispozici pro perorální podání [49].

Kalcimimetika

Dosud jediným kalcimimetikem užívaným v klinické praxi je cinacalcet hydrochlorid (v USA Sensipar, v Evropě Mimpara). Působí jako allosterický modulátor receptoru pro kalcium na povrchu buněk příštutných tělísk. Prokazatelně snižuje koncentraci PTH v krvi [35]. Vede též k poklesu kalcémie a fosfatémie. Nejde však o vazač fosforu, působí jiným mechanismem. Kromě úbytku sérové koncentrace PTH se ve skupině téměř 700 dialyzovaných osob při dlouhodobé léčbě cinacalcetem snížil oproti kontrolnímu souboru počet parathyreoidektomií o více než 90 % a počty fraktur klesly přibližně o polovinu. O třetinu méně nemocných muselo být hospitalizováno z kardiovaskulárních příčin a zvýšila se jejich kvalita života (zlepšení pocitu fyzického zdraví, snížení bolesti) [34].

Kombinované postupy

Uvedené skupiny léčiv lze s výhodou kombinovat. U dialyzovaných pacientů významně ovlivňuje bilanci i sérové koncentrace kalcia a fosforu také vlastní dialyzační metoda. Vždy eliminuje fosfor, avšak v různé intenzitě; bilance kalcia je odvislá od koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku.

Tabulka 5

Porovnání vlivu jednotlivých přípravků používaných v terapii poruchy kostního a minerálového metabolismu při CKD na sérové koncentrace kalcia, fosforu, fosfokalciový součin a koncentraci PTH

Látka/lék	fosfatémie	kalcémie	Ca x P součin	iPTH
aktivní vitamín D	↑	↑↑	↑	↓↓
analoga vitamínu D	– ↑	↑	– ↑	↓↓
hliníkové vazače fosforu	↓↓	–	↓↓	↓
kalciové vazače fosforu	↓	↑ – ↑↑	↓ –	↓↓
Sevelamer	↓	→	↓	– ↓
Cinacalcet	– ↓	↓ – ↓↓	– ↓	↓↓

Kombinovat jednotlivé vazače fosfátů (například kalciové plus nekalciové) je v zásadě možné. Avšak přestože kalciový vazač doplněný nekalciovým je podán v nižší dávce, i zde je predikce vstřebaného množství kalcia velmi obtížná. Tuto kombinaci lze tedy odůvodnit jen z hlediska snížení ceny.

Kombinace nekalciových vazačů není odůvodněná medicínsky ani ekonomicky.

Analoga vitamínu D můžeme kombinovat se všemi vazači fosfátů v zažívacím traktu. Volba vazače opět respektuje představu, zda chceme současně dosáhnout pozitivní kalciové bilance či zda naopak je potřeba cíleně tlumit příštítná tělíska a kalcémii přitom pokud možno nezvyšovat. V tom případě je na místě selektivní aktivátor receptoru pro vitamín D a nekalciový vazač. Dávka vazače se řídí fosfatémií (potřebou vyvážit fosfor z potravy), dávka metabolitu/analoga vitamínu D je dána koncentrací PTH. Samotný vazač koncentraci PTH neovlivní a pokud ano, tak pouze nepřímo – nižší koncentrace fosforu v séru je z hlediska kontroly PTH výhodnější. Naopak, někdy při terapii VDR aktivátory může stoupat vstřebávání fosforu v zažívacím traktu. Tuto vlastnost mají výrazně nižší analoga než metabolity. Je třeba upozornit na fakt, že určité zvýšení vstřebávání kalcia i fosforu může během terapie aktivátory receptoru pro vitamín D nastat při perorálním i parenterálním podávání. Vstřebávání opět významně méně ovlivňují analoga.

Kombinace cinacalcetu a vazačů fosfátů je rovněž možná a často potřebná, ačkoli cinacalcet sám o sobě fosfatémií poněkud snižuje. Pak je možné někdy omezit i dávku vazačů. Protože cinacalcet vede k poklesu kalcémie, uvádí se, že kalciové vazače jsou v kombinaci s cinacalcetem výhodnější než nekalciové. U kalciových vazačů je však vždy třeba zohlednit nejen aktuální koncentraci kalcia, ale též kalciovou bilanci.

Kombinační léčba musí brát v úvahu i jiné než laboratorní ukazatele, a to zejména přítomnost kalcifikací. U pacienta s kalcifikacemi se vyhýbáme kalciovým vazačům a nepoužijeme metabolity vitamínu D, analoga podáváme jen s velkou opatrností. Pro kalcimimetika nejsou kalcifikace kontraindikací, je popsán dokonce příznivý jejich efekt u kalcifylaxe [50].

Kombinace kalcimimetika a aktivátoru receptoru pro vitamín D je nedocenenou terapeutickou variantou. Přitom z hlediska biologie příštítných tělísek se jedná o kombinaci zcela logickou – aktivace receptoru snižuje produkci parathormonu a aktivace receptoru pro kalcium upraví sekreční komponentu činnosti příštítných tělísek [51]. Oba přístupy navíc kontrolují i proliferaci buněk příštítných tělísek.

Tabulka 5 srovnává jednotlivé terapeutické skupiny z hlediska jejich vlivu na sérové koncentrace kalcia, fosforu, PTH a fosfokalciový součin.

Závěr

Při chronickém selhání ledvin nastává komplexní porucha metabolismu kalcia, fosforu a vitamínu D. Zatímco dřívější pohled se soustředil zejména na kostní patologii, novější přístup zohledňuje prokázanou souvislost s kardiovaskulárními komplikacemi, morbiditou a mortalitou. Toto pojetí obsahuje nová definice CKD-MBD.

Fosfor je považován jednoznačně za uremický toxin

a přípustné predialyzační koncentrace nemají překročit 1,78 mmol/l. V prevenci a léčbě hyperfosfatémie se dnes užívají rutinně vazače fosfátů, z hlediska pozitivní kalciové bilance je vhodnější užití vazačů nekalciových.

Aktivace receptoru pro vitamín D je klíčová z hlediska korekce aktivity příštítných tělísek. Selektivní aktivátory (analoga vitamínu D) mají výrazně nižší hyperkalcemizující a hyperfosfatemizující potenciál. Kalcimimetika snižují koncentraci PTH a souběžně i koncentraci fosforu a kalcia v séru.

Kombinované postupy umožňují u pacientů s chronickým selháním ledvin přinejmenším teoreticky dobrou kontrolu fosfokalciového metabolismu a v některých případech byly zjištěny i jejich další přínosy – snížení rizika kalcifikací, snížení morbiditu a mortality.

Prevence a léčba poruchy fosfokalciového metabolismu při selhání ledvin nadále představuje závažnou oblast, které je potřeba věnovat pozornost.

Podpořeno VZ MSM 0021620819.

Literatura

- Guerin AP, London GM, Marchais SJ et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:37–42.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–1740.
- Young EW, Akiba T, Albert JM. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44(suppl 3):34–38.
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
- Moe SM. The case against calcium-based phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:697–703.
- Amann K, Gross ML, London GM et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085–2087.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–2218.
- Tentori F, Blayney M, Albert J et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.020.
- Olgaard K (ed). Clinical guide to bone and mineral metabolism in CKD. National Kidney Foundation 2006. ISBN 1-931472-20-3.
- Martin KJ, Gonzales EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:875–885.
- Dusilová Sulková S et al. Renální osteopatie. Maxdorf Jessenius 2007. 210 s. ISBN 978-80-7345-119-6.
- Dunea G. Dialysis dementia: an epidemic, that came and went. *ASAIO J* 2001; 41:192–194.
- Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005(suppl.95):S8–S12.
- Naveh-Manly T, Nechama M. Regulation of parathyroid hormone mRNA stability by calcium, phosphate and uremia. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 2007;16: 305–310.
- Rodríguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F253–F264.
- Levin E, Olgaard K. Influence of parathyroid mass on the regulation of PTH secretion. *Kidney Int* 2006;70:S16–S21.
- Souberbielle JC, Bouillon A, Carlier MC et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006;70: 345–350.
- Sotornik I, Bubeníček P, Povýšil C. Nízkoobratová renální osteodystrofie. *Aktualita v nefrologii* 2007;13:95–102.
- Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease – bone and beyond. *NDT Plus* 2008;3:135–147.

21. Lezaic V, Pejanovic S, Kostic S et al. Effects of lowering dialysate calcium concentration on mineral metabolism and parathyroid hormone secretion: a multicentric study. *Therap Apher Dial* 2007;11:121–130.
22. Houillier P, Froissart M, Maruani G et al. What serum calcium can tell us and what it can't. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:29–32.
23. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205–2215.
24. Martin KJ, Goldfarb S. Renal bone disease: disorders of divalent ions, and nephrolithiasis. *NephSAP Nephrology self-assessment programme* 2008;7:304–334.
25. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(Suppl)S300–S304.
26. Ketteler M, Giachelli C. Novel insights into vascular calcification. *Kidney Int* 2006;70:53–59.
27. Goodman WG, London G. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:572–579.
28. Dusilová Sulková S, Kalousová M. Některé nové poznatky o poruše fosfokalciového metabolismu při selhání ledvin. *Postgraduální medicína* 2006;8:124–126.
29. Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber A et al. Estimating phosphate removal in haemodialysis and additional tool to quantify dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1037–1044.
30. Moe SM, Drueke TM. Controversies in bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. A bridge to improving healthcare outcomes and quality of life. Special report. *Am J Kidney Dis* 2004;43:552–557.
31. Bellasi A, Maggi P. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Semin Dial* 2007;20:129–133.
32. Zahálková J. Cévní postižení při minerálové a kostní nemoci u chronického onemocnění ledvin. *Osteol bull* 2008;13:166–171.
33. Chertow GM, Burke CK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
34. Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793–1800.
35. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516–1525.
36. Burke SK, Dillon AM, Hemken DE. Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH and serum lipids in dialysis patients. *Adv Ren Replac Ther* 2003;19:133–145.
37. Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int* 2004;66(Suppl.90):S25–S32.
38. Teng M, Wolf M, Ofsthun M et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–1125.
39. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006;69:33–43.
40. Matjes S, Lund RJ, Strebeck F et al. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:122–130.
41. Andress DL, Coyne DW, Kalantar-Zadeh K, Molitch ME, Zangeneh F, Sprague SM. Management of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Endocr Pract* 2008;14(1):18–27.
42. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1509–1519.
43. Gallasi A, Spiegel DM, Bellasi A et al. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident hemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3215–3222.
44. D'Haese PC, Spasovale G, Sikole A et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol™) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63 (Suppl.85): S73–S78.
45. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;74:2136–2143.
46. Sprague SM, Llach F, Amhahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney International*, Vol. 63(2003), pp. 1483–1490.
47. Sochorová K, Bartůňková J. Vitamín D a imunitní systém – teorie a vlastní zkušenosti. *Interní medicína* 9,2007,1:7–9.
48. Sulková S, Fořtová M, Uhrová J, Zima T. Význam stanovení metabolitů vitamínu D u pacientů se sníženou funkcí ledvin. *Vnitřní lék* 2004;50:510–518.
49. Coyne D, Acharya M, Dui P et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 263–276.
50. Mohammed IA, Sekar V, Abdullah J et al. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic 'cinacalcet'. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:387–389.
51. Drueke TM. Calcimimetics versus vitamin D: what are their relative roles? *Blood Purif* 2004;22:38–43.
52. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl 3): 12–143.