



Michał Nowicki

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc

STRESZCZENIE

Wtórna nadczynność przytarczyc stanowi jedno z kluczowych zaburzeń endokrynych towarzyszących przewlekłej chorobie nerek od jej wczesnych etapów aż do okresu przewlekłej dializoterapii, a nawet, w wielu przypadkach, po przeszczepieniu nerki. Nadmierne wydzielanie parathormonu, uważanego za toksynę mocznicową, jest przyczyną rozwoju chorób kości, zaburzeń mineralnych, zwapnień w naczyniach i w sercu oraz nadciśnienia tętniczego. Wszystko to przyczynia się do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego i w konsekwencji prowadzi do zwiększenia śmiertelności chorych. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc i zapobieganie jej postępowi oparte jest na złożonej strategii ukierunkowanej nie tylko bezpośrednio na zmniejszenie wydzielania parathormonu przez komórki przytarczyc, ale też na korekcję zaburzeń

w zakresie kalcemii, fosfatemii i uzupełnianie niedoboru aktywnej witaminy D. Przełomem w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc było wprowadzenie przed kilku laty chlorowodoru cynakalcetu, który jest pierwszym dostępnym komercyjnie lekiem z grupy kalcymimetyków, preparatów działających agonistycznie na receptor wapniowy na komórkach przytarczyc. Leczenie cynakalcetem powoduje istotny spadek wydzielania parathormonu i pośrednio przyczynia się także do zmniejszenia stężenia wapnia i fosforu w surowicy. Wprowadzenie cynakalcetu znacznie zmniejszyło konieczność usuwania przytarczyc metodą zabiegową, chociaż dla utrzymania efektu klinicznego lek ten musi być podawany przez całe życie chorego.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 4, 222–226

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, wtórna nadczynność przytarczyc, parathormon, hiperkalcemia, chlorowodorek cynakalcetu

WSTĘP

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc stanowi ważny cel terapeutyczny w przewlekłej chorobie nerek (PChN), gdyż nadmierne wydzielanie parathormonu (PTH) uruchamia złożony łańcuch patogenetyczny prowadzący w efekcie do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego, między innymi przez powstawanie zwapnień w naczyniach i sercu, utratę masy kostnej, wzrost ciśnienia tętniczego czy toksycję mocznicową [1]. Wtórnej nadczynności przytarczyc nie należy jednak postrzegać jako zaburzenia izolowanego, ale jako element całego spektrum zaburzeń związanych z upośledzeniem czynności wydalniczej nerek [1–5].

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek mają prawie zawsze charakter złożony. W poszczególnych okresach PChN składają się na nie nie tylko odchylenia w badaniach biochemicznych, ale i objawy kliniczne będące następstwami mocznicowej choroby kości (dawniej określanej mianem osteodystrofii nerkowej) oraz zwapnień pozaszkieletowych, głównie w układzie sercowo-naczyniowym [2, 3, 6, 7].

Zaburzenia biochemiczne obejmują w różnych okresach choroby: obniżenie lub zwiększenie stężenia wapnia, w tym zwłaszcza jego frakcji zjonizowanej w osoczu, obniżenie stężenia witaminy D (25-hydroksycholekalcyferolu), niedobór aktywnej witaminy D, tj. kal-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i
Transplantologii Nerek UM w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
tel.: (042) 677 67 09
faks: (042) 678 36 32
e-mail: nefro@wp.pl

cytriolu (1,25-dihydroksycholekalcyferolu), zwiększenie stężenia fosforu w surowicy, zwiększenie stężenia PTH w osoczu, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej i wydzielania czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF 23, *fibroblast growth factor 23*). Złożoność zaburzeń zwiększa jeszcze jatrogenne podłoże części z nich, gdyż leki stosowane w celu korekcji na przykład niedoboru witaminy D mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, zwiększające ryzyko zwapnień naczyniowych [7–9].

Całokształt zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i ich następstw klinicznych określany jest obecnie pojęciem „powikłania mineralne i kostne towarzyszące przewlekłej chorobie nerek” (PChN-PMK) [10].

PATOGENEZA

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek są głównie bezpośrednim następstwem upośledzonej czynności wydalniczej, metabolicznej i wewnątrzwydzielniczej nerek, ale też, do pewnego stopnia, wynikają z adaptacji ustroju do spadku filtracji kłębuszkowej. Do ujawnienia się zaburzeń dochodzi najczęściej w 3. lub 4. okresie przewlekłej choroby nerek (PChN), lecz niektóre utajone odchylenia stają się dostrzegalne już w 2. okresie choroby [11]. Najwcześniejszym odchyleniem w badaniach biochemicznych jest wzrost stężenia PTH (najczęściej pojawia się, gdy przesączanie kłębuszkowe spada poniżej 70–80 ml/min), a w miarę dalszego spadku filtracji pojawiają się kolejno wzrost stężenia fosforu i spadek stężenia wapnia w surowicy. Większość późniejszych zaburzeń gospodarki Ca-P jest następstwem wtórnej nadczynności przytarczyc i jej powikłań, w tym przede wszystkim mocznicowej choroby kości (osteodystrofii nerkowej) i zwapnień pozaszkieletowych. Oprócz wtórnej nadczynności przytarczyc charakteryzującej się nadmierną sekrecją PTH, zaburzenia pojawiające się już w okresie leczenia nerkozastępczego są zależne od zastosowanej metody terapii nerkozastępczej (dializa otrzewnowa, hemodializoterapia, przeszczepienie nerki). Zaburzenia biochemiczne prowadzące do zwiększonego wydzielania PTH to: hipokalcemia, hiperfosfatemia i niedobór 1,25-dihydroksycholekalcyferolu oraz pośrednio (przez hamowanie wytwarzania kalcytriolu) i zapewne też bezpośrednio wzrost wydzielania FGF-23 przez osteocyty. Hipo-

kalcemia, mimo że jest wymieniana wśród najczęstszych zaburzeń towarzyszących PChN i ma niemal natychmiastowy wpływ na wydzielanie PTH, ma przeważnie charakter przejściowy i występuje tylko we wczesnych okresach upośledzenia czynności nerek. W późniejszym okresie, zwłaszcza u chorych dializowanych, często obserwuje się przeciwstawne zaburzenie — hiperkalcemię, mającą jednak głównie charakter jatrogeny, związany ze stosowaniem aktywnych metabolitów witaminy D, doustnych preparatów wapnia wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym i zawierających sole wapnia, oraz z używaniem płynu dializacyjnego o dużej zawartości wapnia [11].

Wzrost stężenia PTH w surowicy jest więc wynikiem wielu zaburzeń, takich jak: spadek stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy, hiperfosfatemia oraz spadek stężenia aktywnej witaminy D (kalcytriolu). Ten ostatni jest z kolei wynikiem zaburzeń syntezy w następstwie spadku czynnej masy nerek i defektu 1-alfa-hydroksylacji kalcydiolu oraz hamującego wpływu FGF-23, który działając równocześnie fosfaturycznie, usuwa nadmiar fosforanów z ustroju drogą nerek [11]. W efekcie tych wszystkich zaburzeń wzrasta wydzielanie PTH przez komórki przytarczyc. Należy podkreślić, że pomimo pewnych kontrowersji parathormon uważany jest za klasyczną toksynę mocznicową o szkodliwym działaniu na wiele narządów, w tym na układ sercowo-naczyniowy [5].

Typowymi powikłaniami wtórnej nadczynności przytarczyc są zaburzenia metabolizmu kostnego, określane tradycyjnie jako mocznicowa choroba kości lub osteodystrofia nerkowa, stanowiące istotny element zdefiniowanej wcześniej PChN-PMK [10]. Zmiany kostne indukowane hipersekrecją PTH nakładają się często na już wcześniej występującą osteoporozę. Zaburzenia kostne stanowią cały wachlarz zmian o różnej dynamice procesów przebudowy kości (od postaci o przyspieszonej przemianie kostnej, przez postać mieszaną, do wolnoobrotowej i adynamicznej choroby kości). Do zaburzeń kostnych przyczynia się nie tylko wzrost wydzielania PTH, ale też wiele czynników egzogennych, takich jak na przykład rzadko już obecnie stanowiące problem kliniczny zatrucie glinem prowadzące do osteomalacji oraz przewlekły stan zapalny typowy dla mocznicy (mikrozapalenie) [11].

►►Całokształt zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i ich następstw klinicznych określany jest obecnie pojęciem „powikłania mineralne i kostne towarzyszące przewlekłej chorobie nerek” (PChN-PMK)◀◀

►►Typowymi powikłaniami wtórnej nadczynności przytarczyc są zaburzenia metabolizmu kostnego, określane tradycyjnie jako mocznicowa choroba kości lub osteodystrofia nerkowa◀◀

»Farmakoterapia zaburzeń gospodarki mineralnej w PChN jest konieczna, gdy wystąpią objawy kliniczne lub znaczne odchylenia w badaniach biochemicznych«

DIAGNOSTYKA PChN-PMK, W TYM WTORNEJ NADCZYNNOSCI PRZYTARCZYC

Diagnostyka biochemiczna zalecana obecnie u chorych na PChN obejmuje okresowe oznaczenia stężenia wapnia, fosforu, fosfatazy zasadowej i PTH w surowicy. Oznaczenia te są przydatne nie tylko do oceny stopnia zaburzeń, ale też śledzenia postępów leczenia i oceny ryzyka powikłań. Dodatkowe badania zalecane w przypadku niejednoznacznego obrazu zaburzeń obejmują ocenę stężenia witaminy D (25-hydroksypochochodnej i ewentualnie — w zależności od możliwości — kalcytriolu) oraz różnych osoczowych wskaźników przemiany kostnej (obecnie głównie do celów naukowych) [7, 9, 10, 11]. Jako że wydzielanie PTH wzrasta kompensacyjnie w PChN, uważa się, że „norma” jego stężenia w poszczególnych okresach upośledzenia czynności nerek musi być przesunięta w kierunku wyższych wartości. Jeszcze do niedawna, kierując się zaleceniami opracowanymi w 2003 roku [7], uważano, że stężenie PTH w surowicy musi mieścić się w dość wąskich granicach. U chorych w pierwszym i drugim okresie PChN wynosiło ono < 60 pg/ml (czyli tak jak u osób z prawidłową czynnością nerek), u osób w okresie trzecim — 35–70 pg/ml, w okresie czwartym — 70–150 pg/ml i w okresie piątym — 150–300 pg/ml. Najnowsze ogólnoswiatowe zalecenia *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) zawierają znacznie szerszy przedział „norm” stężeń PTH w surowicy — w piątym okresie PChN u chorych dializowanych dopuszcza się jego zwiększenie od 2 do 9 razy względem normy dla osób z prawidłową czynnością nerek [10]. Chociaż w Polsce do oznaczania stężenia PTH stosuje się prawie wyłącznie testy drugiej generacji, oceniające stężenie tak zwanych „intact PTH”, to jednak na świecie w użyciu jest też wiele innych testów. Z tego powodu wyniki oznaczeń stężenia PTH są zależne od zastosowanej metody pomiaru i muszą być odniesione do wartości prawidłowej dla osób zdrowych, a nie do konkretnego zakresu wartości. Wyjaśnia to, dlaczego we wspomnianych zaleceniach KDIGO nie pojawiły się konkretne wartości liczbowe, lecz jedynie krotności normy. Chociaż podstawową metodą oznaczania stężenia PTH w osoczu jest nadal wspomniana powyżej metoda immunoradiometryczna lub immunochemiluminescencyjna (tzw. „intact PTH” — iPTH), nowsze metody (testy trzeciej generacji) pozwalają na pomiar całej cząsteczki PTH, to jest 1–84. Są to

na przykład oznaczenia „Bio-Intact PTH” (producent zestawów Nichols) i „Whole PTH (CAP)” (Scantibodies). Te metody są jednak dużo bardziej kosztowne, co znacznie ogranicza ich przydatność w rutynowej diagnostyce [9, 11].

PROFILAKTYKA WTORNEJ NADCZYNNOSCI PRZYTARCZYC

Brak jednoznacznych dowodów, że profilaktyka zaburzeń Ca-P, w tym wtórnej nadczynności przytarczyc, oparta na farmakoterapii w okresie przeddializacyjnym powinna być stosowana u wszystkich chorych i przynosi chorym korzyści. Nie ma natomiast wątpliwości, że farmakoterapia zaburzeń gospodarki mineralnej w PChN jest konieczna, gdy wystąpią objawy kliniczne lub znaczne odchylenia w badaniach biochemicznych [7, 9, 10]. Profilaktyka rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc za pomocą metod niefarmakologicznych opiera się na redukcji hiperfosfatemii i zapobieganiu hipokalcemii, gdyż zaburzenia w zakresie stężeń tych jonów w przestrzeni zewnątrzkomórkowej są podstawową przyczyną hipersekcji PTH. Trzecim ważnym elementem jest uzupełnianie niedoborów witaminy D [2]. W ramach profilaktyki należy uwzględnić też ograniczenie podaży fosforu w diecie. Polecane jest również zwiększenie aktywności fizycznej, tak aby utrzymać stopień mineralizacji kości. Z punktu widzenia rozwoju między innymi nadczynności przytarczyc podaż fosforu w diecie należy ograniczyć do 800–1000 mg/dobę. Można to osiągnąć jedynie przez ograniczenie podaży białka w diecie, ponieważ 1 g białka dostarcza około 12–16 mg fosforu. Aby takie postępowanie było skuteczne, niezbędna jest współpraca z dietetykiem przeszkolonym w zakresie chorób nerek [7].

Drugim elementem postępowania profilaktycznego jest zapobieganie niedoborowi witaminy D. Nie ma wskazań do profilaktycznego podawania witaminy D, gdy jej zasoby w ustroju są jeszcze prawidłowe. Kiedy stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy wskazuje na niedobór witaminy D (< 30 ng/ml), należy go uzupełniać. Niedializowani jeszcze chorzy powinni otrzymywać cholekalcyferol (witamina D₃) w dawce 600–800 j.m./dobę [7]. Chociaż nie jest to wymienione w zaleceniach amerykańskich, alternatywnie można podawać powszechnie dostępny w naszym kraju alfakalcydol w dawce zależnej od kalcemii [9]. Leczenie za pomocą aktywnej witaminy D wymaga

szczególne nadzoru, w tym zwłaszcza okresowej oceny stężenia wapnia i fosforu w surowicy, gdyż zwiększone stężenia tych elektrolitów mogą przyczyniać się do powstawania zwapnień w układzie naczyniowym. Chorym na PChN należy zapewnić też dostateczną podaż wapnia w diecie, tak aby stężenie wapnia całkowitego w surowicy pozostawało w zakresie wartości zalecanych dla danego okresu PChN. Dobowa podaż wapnia w diecie nie powinna przekroczyć 2000 mg (włączając w to preparaty wapnia wiążące fosforany) [7, 9].

LECZENIE WTÓRNEJ NADCIŻYNNOCI PRZYTARCZYC

Zastosowanie farmakologicznej korekcji zaburzeń metabolizmu kostnego ma na celu utrzymanie prawidłowego metabolizmu kości, zapobieganie rozwojowi niekontrolowanej wtórnej nadciężywności przytarczyc i powstawaniu zwapnień metastatycznych. Zdecydowana większość leków, jakimi obecnie dysponujemy, umożliwia równoczesne osiągnięcie nie więcej niż 1–2 celów leczenia (zalecane wartości w zakresie stężenia Ca, P i PTH w surowicy oraz wielkości $Ca \times P$). Najczęściej, aby uzyskać skuteczne leczenie zaburzeń, musimy zastosować skojarzoną farmakoterapię.

Strategia leczenia wtórnej nadciężywności przytarczyc [2, 11] jest ukierunkowana:

- na czynniki wpływające na wzrost wydzielania PTH obserwowany w PChN (korekcja zaburzeń gospodarki wapniowej, fosforanowej i leczenie niedoboru aktywnej witaminy D);
- bezpośrednio na komórki przytarczyc wydzielające PTH przez hamowanie wytwarzania PTH oraz redukcję ich czynnej masy (leczenie zabiegowe).

Elementem pierwszej części tej strategii jest między innymi leczenie hiperfosfatemii, które tutaj nie zostanie jednak szczegółowo omówione. Drugim elementem jest podawanie preparatów witaminy D, mające na celu przeciwdziałanie pobudzającemu wpływowi niedoboru kalcytriolu na wytwarzanie PTH przez komórki przytarczyc. Stosowanie witaminy D w postaci aktywnej ma jednak wadę, ponieważ hormon ten zwiększa dodatkowo wchłanianie wapnia i fosforu z przewodu pokarmowego, co może zwiększać ryzyko zwapnień w sercu i w naczyniach. Chorym dializowanym należy podawać aktywne metabolity witaminy D w postaci kalcytriolu, alfakalcydolu

(1 α -pochodna) lub najlepiej w miarę dostępności pochodne nowej generacji. Wykazano, że pochodne nowej generacji, takie jak dokserkalcyferol i parikalcytol, mogą przy podobnym jak w wypadku kalcytriolu hamowaniu wydzielania parathormonu przez komórki przytarczyc wywierać słabsze działanie hiperkalceemiczne [11]. Przyczyną takiego efektu jest ich znacznie słabszy i krótszy wpływ na wchłanianie wapnia i fosforu przez śluzówkę jelita przy utrzymaniu działania na komórki przytarczyc. Wykazano też ostatnio, że podawanie witaminy D, w tym szczególnie jej nowych aktywnych pochodnych, może wpływać korzystnie i prawdopodobnie niezależnie od regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej na częstość powikłań sercowo-naczyniowych i przeżycie chorych dializowanych. Dawkowanie aktywnej witaminy D powinno być dobierane indywidualnie i dostosowane do stężeń wapnia, fosforu i PTH w surowicy [2, 10].

Najnowszymi lekami stosowanymi w leczeniu wtórnej nadciężywności przytarczyc są kalcymimetyki [12–15]. Leczenie kalcymimetykami ma na celu wybiórcze blokowanie wydzielania PTH przez komórki przytarczyc wskutek agonistycznego wpływu na receptor wapniowy na powierzchni tych komórek [12]. Pośrednim efektem tego działania jest też obniżenie stężenia wapnia i fosforu w surowicy. Jedynym dostępnym obecnie preparatem z grupy kalcymimetyków jest chlorowodorek cynakalcetu, wprowadzony do leczenia w 2004 roku [12, 13]. U większości chorych otrzymujących ten lek obserwuje się spadek stężenia PTH średnio o 30–40% i kilku- lub kilkunastoprocentowy spadek stężenia Ca i P w surowicy oraz $Ca \times P$. Zakres dawek wynosi 30–180 mg, przy czym najczęściej lek stosowany jest w dolnym zakresie, to znaczy 30–60 mg/dobę. Wskazaniem do podawania cynakalcetu w nefrologii jest wtórna nadciężywność przytarczyc u chorych dializowanych (okres 5. PChN) ze stężeniem PTH > 300 pg/ml i stężeniem wapnia całkowitego w surowicy > 8,4 mg/dl [9, 11]. Lek jest dobrze tolerowany, chociaż u 20–30% chorych występują niewielkiego stopnia zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a u kilku procent klinicznie jawna hipokalcemia [12, 13].

U chorych we wcześniejszych okresach PChN (czyli jeszcze niedializowanych) cynakalcet nie jest zalecany, głównie dlatego, że w badaniach klinicznych przy jego podawaniu obserwowano znacznie zwiększone ryzyko hipokalcemii i podwyższenie stężenia fosforu w surowicy [11].

►► Podawanie witaminy D może wpływać korzystnie na częstość powikłań sercowo-naczyniowych i przeżycie chorych dializowanych ◀◀

Te ostatnie zmiany stężeń elektrolitów w surowicy były zapewne wtórne do zwiększonego wydalania wapnia z moczem i zmniejszonego wydalania fosforu wskutek hamowania działania PTH na transport tych elektrolitów w cewkach nerkowych.

Alternatywą farmakologiczną paratyreoidektomii z zastosowaniem cynakalcetu jest chirurgiczne usunięcie przytarczyc. Paratyreoidektomia jest wykonywana jedynie w przypadkach ciężkiej wtórnej nadczynności przytarczyc odpornej na farmakoterapię (stężenie PTH > 800 pg/ml — 88 pmol/l) przy współwystępowaniu hiperkalcemii i/lub hiperfosfatemii i/lub wysokiego iloczynu wapniowo-fosforanowego. Obecnie w Polsce ten zabieg wykonuje się zaledwie u kilku procent chorych dializowanych. Częstość usuwania przytarczyc zmniejsza się z uwagi na coraz powszechniejsze stosowanie kalcymimetyku [9].

Leczenie zaburzeń Ca-P u chorych po przeszczepieniu nerki wykazuje wiele odrębności i nie zawsze jest konieczne, zwłaszcza w późniejszym okresie po zabiegu. Udana przeszczepienie nerki normalizuje większość zaburzeń typowych dla przewlekłej mocznicy, w tym zaburzenia gospodarki Ca-P. W przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc u około 1–5% chorych, u których rozwinęła się autonomiczna (trzciorzędowa) postać choroby,

wskazana jest paratyreoidektomia lub długotrwałe podawanie cynakalcetu [11].

Leczenie kalcymimetykiem jako alternatywa paratyreoidektomii chirurgicznej budzi pewne kontrowersje, wynikające z wysokiej ceny terapii i konieczności jej stosowania do końca życia chorego [14]. Istnieją też rozbieżne opinie co do możliwości regresji przerostu przytarczyc w czasie leczenia chlorowodorkiem cynakalcetu [14]. W przeciwieństwie do wyników badań doświadczalnych, u ludzi nie dowiedziono regresji guzków przytarczyc wydzielających PTH w czasie podawania tego leku. Pozycję leku wzmacnia jednak na pewno to, że w przeprowadzonym niedawno badaniu, którego autorzy ocenili efekty 3,5-roczonego leczenia tym preparatem, nie wykazano spadku jego efektywności w tym czasie wyrażonego koniecznością zwiększania dawki [15]. Niestety, nie ma też jeszcze dowodów, że stosowanie cynakalcetu przyniesie poprawę przeżywalności chorych dializowanych przez zmniejszenie występowania u nich powikłań sercowo-naczyniowych, co jest najważniejszym celem terapii. Być może tę kwestię rozstrzygną wyniki prowadzonego obecnie dużego, randomizowanego i kontrolowanego badania po nazwą *Evaluation of Cinacalcet Therapy of Lower Cardiovascular Events (EVOLVE)* [11].

Piśmiennictwo

1. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M. i wsp. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 2208.
2. Cannata-Andia J.B., Gomez Alonso C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1875.
3. Cannata-Andia J.B., Rodriguez-Garcia M., Carrillo-Lopez N., Naves-Diaz M., Diaz-Lopez B. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (12 suppl. 3): S267.
4. Cunningham J., Sprague S.M. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 566.
5. De Francisco A.L.M. Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1976.
6. Martin K.J., Olgaard K. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 558.
7. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42 (supl. 3): S1.
8. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative.* *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: S1.
9. Nowicki M., Rutkowski B., Czekalski S. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek — uaktualnienie 2007. *Nefrol. Dial. Pol.* 2007; 11: 6.
http://kdigo.org/pdf/KDIGO_CKD-MBD_GL_KI_Suppl_113.pdf
10. Nowicki M. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek. W: Rutkowski B., Durlak M. (red.). *Praktyczny poradnik rozpoznawania i leczenia zaburzeń Ca-P u pacjentów z niewydolnością nerek. Przewlekła choroba nerek od rozpoznania do transplantacji.* Konsultant Krajowy w Dziedzinie Nefrologii, Gdańsk 2009; 33–48.
11. Gal-Moscovici A., Sprague S.M. The role of calcimimetics in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2006; 104: S68.
12. Moe S.M., Chertow G.M., Coburn J.W., Quarles L.D., Goodman W.G. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int.* 2005; 67: 760.
13. Yokoyama K. Cinacalcet hydrochloride in chronic kidney disease—mineral bone disorder. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1405–1408.
14. Sprague S.M., Evenpoel P., Curzi M.P. i wsp. Simultaneous control of PTH and Ca × P is sustained over three years of treatment with cinacalcet HCl. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1465–1476.