

Vitamin D – aktuální přehled problematiky a specifika v nefrologické praxi

Sylvie Dusilová Sulková¹, Roman Šafránek¹, Ladislava Pavlíková², Anita Pokorná¹, Mirko Kadlec¹, Filip Hudík¹, Jiří Horáček³, Radomír Hyšpler², Vladimír Palička²

¹Nefrologická klinika, FN Hradec Králové a LF UK v Hradci Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, FN Hradec Králové a LF UK v Hradci Králové

³IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové a LF UK v Hradci Králové

Nedávné placebem kontrolované randomizované studie neprokázaly u neselektované populace jasný klinický benefit suplementace vitaminem D. Současná doporučení pro běžnou populaci se proto přiklání k testování hladin vitaminu D jen u vybraných rizikových skupin. Jednu z nich představují i pacienti s onemocněním ledvin.

Cílové sérové hladiny kalcidiolu (25-hydroxyvitaminu D) při onemocnění a selhání ledvin i u transplantovaných pacientů mají být vyšší než 75 nmol/l. Tím lze lépe udržet tvorbu kalcitriolu a zabránit časně stimulaci příštítných tělísek. Naopak u běžné populace lze akceptovat hladinu nad 50 nmol/l.

Tvorba aktivního vitaminu D je v běžné populaci obvykle nekomplikovaná. Při snížené funkci ledvin je závislá nejen na renální funkci, ale i na složitých regulačních mechanismech. Při selhání ledvin má dle nových poznatků velký význam extrarenální tvorba, podmínkou je dostatek kalcidiolu.

Nutriční suplementace vitaminem D je důležitá u všech nefrologických pacientů bez ohledu na vlastní funkci ledvin. Supresivní léčba aktivním vitaminem D či jeho analogy je cílená na příštítná tělíska. Nutriční i supresivní léčbu lze kombinovat. Novým přístupem je kalcidiol s řízeným uvolňováním. Článek přináší přehled současných znalostí včetně novinek, a cíleně se zaměřuje na srovnání problematiky vitaminu D mezi běžnou a nefrologickou praxí.

Klíčová slova: vitamin D, cholekalciferol, kalcitriol, suplementace vitaminem D, chronické onemocnění ledvin, suprese příštítných tělísek, deficit vitaminu D, parikalcitol.

Vitamin D – current overview of the issue and specifics in nephrological practice

Recent randomized placebo-controlled trials did not demonstrate clear clinical benefits of nutritional vitamin D supplementation in non-selected population. Therefore, current recommendations suggest testing vitamin D serum values only in vitamin D deficiency risk groups of patients. Kidney disease patients are at this risk.

Target serum calcidiol (25-hydroxyvitamin D) concentrations in kidney disease or failure and also in kidney transplant patients should be higher than 75 nmol/l. The reason for this target is to maintain sufficient calcitriol to suppress early parathyroid gland overactivity. On the contrary, calcidiol values over 50 nmol/l are acceptable in general population.

In healthy people, the renal calcidiol hydroxylation to calcitriol (i. e. active vitamin D) is not complicated. However, in chronic kidney disease, the renal calcitriol production is decreased. This decrease is dependent not only on the diminished renal function, but also on complicated regulatory mechanisms. In kidney failure, the extrarenal calcitriol production is more important than previously thought. However, the extrarenal 1-alpha-hydroxylase is active only if serum calcidiol values are sufficient. Nutritional vitamin D supplementation is important to correct vitamin D deficiency in all kidney patients regardless on their renal function. Suppressing therapy with calcitriol or its analogues blocks directly parathormone production in parathyroid glands. Both nutritional and suppressing therapies can be combined, as needed. The novel approach is synthetic (pharma-

ceutically produced) calcidiol.

The paper deals with vitamin D and brings novel information, with the main aim to compare vitamin D metabolism and treatment between general population and nephrology patients.

Key words: vitamin D, cholecalciferol, calcitriol, vitamin D supplementation, chronic kidney disease, parathyroid gland suppression, vitamin D deficiency, paricalcitol.

Úvod

Téma vitaminu D v medicíně je vytrvalé a košaté. Databáze PubMed obsahuje více než 100 000 publikací pro klíčové slovo vitamin D, které se nashromáždily za mnoho desítek let. Teoretické i klinické znalosti se stále rozšiřují a poznatky se navzájem doplňují, byť mnohdy jsou i protichůdné a přinášejí nové a nečekané informace. Stejně jako u všech komplexních témat, i zde je třeba se periodicky zastavit a shrnout aktuální stav problematiky.

Vitamin D (D-vit) má klíčovou roli v minerálovém a kostním metabolismu (1–4). Zvyšuje vstřebávání vápníku a fosforu v zažívacím traktu a je nezbytný pro kostní zdraví. Kromě tohoto tzv. klasického, tradičního účinku má vitamin D i účinky další. Aktivní vitamin D je po vazbě na jaderný buněčný receptor (VDR) regulačním transkripčním faktorem přibližně tří procent genetické informace (5). Na molekulární úrovni působí vitamin D v imunitním, kardiovaskulárním, svalovém a nervovém systému, v kůži, placentě a na mnoha dalších místech, kde obecně působí antiproliferativně a podporuje buněčné zrání. Tyto netradiční účinky se označují jako pleiotropní (1, 6, 7, 8, 9). V imunitním systému působí vitamin D imunomodulačně (10, 11).

Souvislost mezi nedostatkem vitaminu D a patologickými stavy zkoumaly četné teoretické, preklinické a experimentální studie (4, 5, 11). O epidemiologické spojitosti nedostatku vitaminu D a závažných nemocí máme rovněž celkem dobrou evidenci. Bylo publikováno i mnoho observačních studií, které většinou potvrdily příznivý vliv některého vitaminu D na sledovaný cíl. I jejich metaanalýzy dokonce tyto pozitivní výsledky poměrně často, byť ne vždy, potvrdily, a tak je lze považovat za částečnou evidenci. Navíc, metaanalýzy mohou ukazovat na asociaci a generovat hypotézu, nikoliv však tvrzení. Pro skutečné ověření léčebného účinku jsou však potřeba placebem kontrolované randomizované studie (RCT). Randomizované klinické studie, hodnotící tvrdá data, jako například kardiovaskulární a celkovou mortalitu, však vyzněly negativně (12–14).

Vybrané nerandomizované studie a jejich metaanalýzy, ale i vybrané randomizované studie a též jejich metaanalýzy, budou pro podrobnější přehled zmíněny dále. Již zde však zmíníme mimořádně významnou studii VITAL.

Americká studie VITAL je v oblasti studií účinku vitaminu D dosud největší randomizovanou placebem kontrolovanou studií. Sledovala, zda denní suplementační dávka cholecalciferolu 2000 IU dosáhne zlepšení ve vybraných cílech. Zařadila více než 25 tisíc osob (neselektovaná obecná populace, muži ve věku nad 50 let, ženy ve věku nad 55 let) a sledovala je nejméně pět let. Srovnávány byly však čtyři skupiny, neboť druhou zkoumanou látkou byly omega-3 mastné kyseliny. Skupiny pro srovnání samotného účinku nativního D-vit oproti placebo tedy představovaly přibližně čtvrtinu sledované populace. Deficit vitaminu

D na vstupu nebyl podmínkou zařazení. Výsledky nepotvrdily, že by suplementace nativního vitaminu v dávce 2000 IU denně u pacientů bez onemocnění ledvin měla přesvědčivý benefit na skeletální i non-skeletální sledované cíle. A to přesto, že hladina $25(\text{OH})_2\text{D}$ se významně zvýšila (15, 16, 17).

Negativní výstupy ze studie se odrazily ve zpochybnění nejen plošného screeningu hladin vitaminu D a jeho paušální suplementace dle naměřených hodnot v běžné populaci, ale přechodně dokonce i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (18).

Studie VITAL a další podobné studie je však třeba interpretovat v celém kontextu. Jsou platné pouze za podmínek, ve kterých probíhaly. Velká většina zařazených pacientů neměla vstupně deficit D-vit ani onemocnění ledvin. Proto nelze určit, že by vitamin D nebyl přínosný pro ty, kteří by deficit D-vit měli. Při důsledném odklonu zájmu o vitamin D by hrozilo, že se s vaničkou vylije i dítě, a my budeme vyhlížet opakování epidemiologicky dokumentovaných patologií v jednoznačné souvislosti s chyběním vitaminu D.

Téma vitaminu D zůstává nadále živé. Pravděpodobně se upustí od plošného screeningu deficitu a nahradí ho testování vybraných rizikových skupin, ke kterým patří i nemoci ledvin. A právě v tomto spočívají rozdíly mezi běžnou populací a pacienty s renálním onemocněním (13).

Tento článek připomíná vybrané teoretické poznatky, potřebné k pochopení klinických souvislostí. Uvádí definici deficitu a nedostatku vitaminu D. Zmiňuje, komu a kdy testovat stav zásob vitaminu D v organismu a uvádí principy léčby nutričním vitaminem D i jeho metabolity a analogy, včetně shod a rozdílů mezi běžnou populací a nefrologickými pacienty. Jsou připomenuty vybrané observační i placebem kontrolované randomizované studie a jejich metaanalýzy a jako ilustrace původních očekávání a stávající reality je zmíněn i vztah vitaminu D ke kardiovaskulárním komplikacím.

Metabolismus vitaminu D ve zdraví a nemoci

Pojmenování „vitamin D“ se datuje do roku 1922, kdy byla objevena látka v antirachitické substanci, která byla dříve považována za vitamin A (19). Dostala název podle svého pořadí mezi vitaminy, neboť vitaminy A, B a C byly již známy. Později byly izolovány ergocalciferol (1931, vitamin D_2) a cholecalciferol (1935, vitamin D_3) a byla popsána vícestupňová biologická transformace až na aktivní molekulu, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), včetně vazby na receptor pro vitamin D (VDR) (1, 5, 4, 19).

Aktivní vitamin D, calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), byl popsán až v 70. letech 20. století. Záhy se jako synteticky vyrobené léčivo osvědčil v léčbě sekundární hyperparathyreózy (SHPT). Od parenterálního podání bylo poměrně záhy ustoupeno pro nežádoucí účinky, v perorální formě je používán dosud.

Tvorba vitamínu D začíná v kůži po osvitě ultrafialovým zářením o vlnové délce 290–315 nm (resp. přibližně 300 nm) uvolněním prekurzoru a jeho rychlou konverzí na 7-dehydrocholesterol, který se rychle mění na cholekalciferol (I). Zdrojem cholekalciferolu je i živočišná potrava, rostlinná potrava je zdrojem ergokalciferolu, jehož význam je však podružný (20).

Navazujícím dalším metabolickým krokem je jaterní konverze na 25-hydroxycholecalciferol neboli kalcidiol, 25(OH)D. Jeho sérová koncentrace je konsensuálně uznávaným ukazatelem stavu zásob vitamínu D v organismu. Molekula je silně lipofilní a v cirkulaci je vázána na bílkoviny, převážně na specifický vazebný protein pro vitamin D (vitamin D binding protein, 85–90 %) a z 10–15 % také na albumin (přehledně 1, 5, 8, 21, 22). Volná frakce je méně než 1 % z celkového množství a jen velmi malé množství se nakonec transformuje na kalcitriol 1,25D (8, 13, 20).

Jaterní hydroxyláza (enzym CYP 2R1) byla dříve považována za konstituční, tj. nezávislá na jiných okolnostech, dnes se přikláníme k tomu, že je regulována metabolicky (13). Hydroxylace probíhá až do pokročilých fází hepatálních onemocnění, avšak při CKD může být mírně snížena (24, 25).

Dalším krokem je hydroxylace molekuly 25(OH)D v poloze 1-alfa, která na systémové úrovni probíhá v buňkách proximálních renálních tubulů (enzym CYP27B1). Extrarenální hydroxyláza v buňkách imunitního systému i jinde nabývá na významu při snížené renální kapacitě, je však silně závislá na dostatku substrátu. Její zřejmě hlavní rolí je poskytnout substrát pro autokrinní a parakrinní aktivitu kalcitriolu. Pokud je hladina vitamínu 25(OH)₂D3 ve fyziologickém rozmezí, je i při anurii hladina 1,25(OH)₂D3 měřitelná (13). Za patologických onemocnění (například sarkoidóza, tuberkulóza a další granulomatózní procesy) je dokonce kalcitriol v krvi nepřiměřeně vysoký, a to bez ohledu na funkci ledvin, tedy i při jejich selhání. Zdrojem je 1-alfa-hydroxyláza v monocyto-makrofágovém systému.

Často přehlíženou součástí metabolismu vitamínu D je jeho katabolismus. Dominantním enzymem, zodpovědným za katabolismus kalcidiolu i kalcitriolu je CYP25A1 neboli 1,24-hydroxyláza. Je dependentní na NADPH a je lokalizována v mitochondriích ve tkáních, kde je přítomen VDR, hlavně v ledvinách. Tento katabolizující enzym je indukován samotným aktivním vitaminem D. Kalcitriol tedy sám podporuje svůj

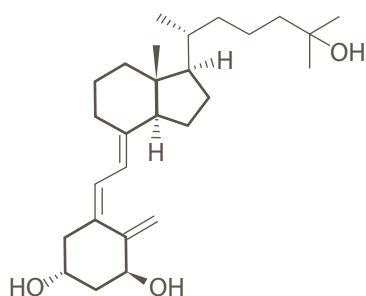
rozklad jako ochranu před intoxikací organismu vitaminem D. Markerem katabolismu je hladina 24,25(OH)₂D, běžně se však nevyšetřuje. Tento metabolit je více hydrofilní a vylučován močí a stolicí (19).

Další vybrané důležité poznatky o biologii vitamínu D ve zdraví a nemoci lze dohledat v početné literatuře (přehledně 1, 5, 13, 20). Zde jsou uvedeny příklady:

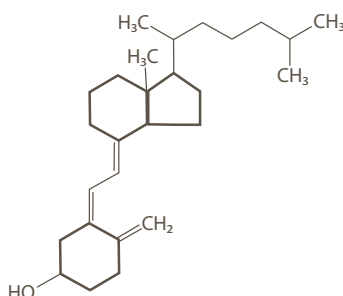
- I.** hepatální hydroxylázu v poloze 25 (enzym CYP2R1) ovlivňuje mimo jiné diabetes mellitus a glukokortikoidy, ale i zánět;
- II.** aktivita renální 1-alfa-hydroxylázy (enzym CYP27B1) je vlivem fibroblastového růstového faktoru FGF-23 významně nižší, než by odpovídalo stupni zániku renálního parenchymu. Pokles hladiny kalcitriolu tedy nastává velmi časně (26). Pro zachování aktivity enzymu CYP27B1 v časných fázích CKD je třeba minimalizovat zátěž organismu fosforem („phosphate first strategie“) a zajistit dostatek substrátu neboli upravit hladiny kalcidiolu;
- III.** úplný zánik tvorby 1,25(OH)₂D v ledvinách nastává až při jejich selhání, kdy se však může naopak aktivovat extrarenální 1-alfa-hydroxyláza;
- IV.** extrarenální hydroxyláza je vytvářena nejen v některých imuno-kompetentních buňkách, ale i v kůži, svalu a na dalších místech (6, 27);
- V.** nejen renální, ale i extrarenální (ne-renální) 1-alfa-hydroxyláza je rovněž „substrát-dependentní“, tj. tvorba 1,25(OH)₂D při selhání ledvin je rovněž závislá na hladině 25(OH)₂D. Z tohoto důvodu je potřeba udržovat optimální hladinu 25(OH)₂D i u dialyzovaných pacientů;
- VI.** zatímco do většiny cílových buněk se dostává volná frakce 25(OH)₂D a 1,25(OH)₂D difundují, u buněk PT a ledvin se k difuzi připojuje i endocytóza neboli dostupnost aktivního vitamínu D je v těchto tkáních vyšší;
- VII.** expresi 1-alfa-hydroxylázy snižuje FGF-23, jehož hlavním stimulem je fosfor (26). Není jisté, zda fosfor tento enzym inhibuje samostatně, či prostřednictvím FGF-23;
- VIII.** hladina 25(OH)₂D je nižší u obézních. Kalcidiol je sekvestrován v tukové tkáni, a může být i snížena aktivita CYP2R1 neboli jaterní hydroxylázy (5, 25);
- IX.** jen méně než 1 % kalcidiolu se přemění na kalcitriol, tj. většina kalcidiolu je katabolizována (9).

Obr. 1. Molekuly vitamínu D

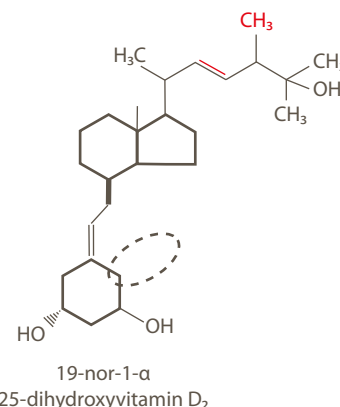
Kalcitriol



Cholekalciferol



Parikalcitol



Jak uvedeno, vitamin D resp. jeho aktivní metabolit kalcitriol, má klíčový význam pro kostní a minerálový metabolismus a současně je po vazbě na VDR důležitým regulátorem genové transkripce. Podle typu buňky, resp. biologické funkce regulovaného genu, působí aktivní vitamin D buď inhibicí, nebo stimulací přepisu genetické informace (5).

Zřejmě nejvýznamnějším je transkripční regulační účinek v příštítiných tělískách, kde kalcitriol po vazbě na VDR a vytvořením komplexu VDR-RXR (**vitamin D receptor a retinoid X receptor**) inhibuje přepis genu pro parathormon (PTH) (28, 29). Kalcitriol tedy snižuje tvorbu (nikoliv sekreci) PTH. Současně jako regulátorem buněčné proliferace brání hyperplazii buněk příštítiných tělísek (PT), či alespoň snižuje její riziko. Konečné množství vytvořeného PTH je dáno poměrem ochranných a štěpících faktorů, ovlivňujících životnost genového transkriptu.

Hyperfosfatemie, hypokalcemie (resp. chybějící aktivace Ca-sensing receptoru) a chybění aktivace VDR receptoru životnost transkriptu prodlužují, vzniká více PTH. Tato skutečnost má velký význam! Pokud přetrvává hyperfosfatemie, je léčba sekundární hyperparathyreózy (SHPT) aktivním vitaminem D neúčinná, příštítiná tělíska jsou na VDR aktivaci rezistentní. Podílí se na tom i tzv. down-regulace VDR, jejíž příčinou je mimo jiné opět hyperfosfatemie s dalšími vlivy (26, 28, 30). Receptor pro vitamin D v příštítiných tělískách může být aktivován nejen kalcitriolem, ale i kalcidiolem. Afinita je však nejméně stokrát nižší (26).

V běžné populaci je biologická transformace $25(\text{OH})_2\text{D}$ na $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vlastně nekomplikovaná. Jedinou podmínkou je dostatek $25(\text{OH})\text{D}$, neboli prekurzoru pro tvorbu kalcitriolu. Je-li hladina vitaminu D v krvi dostatečná, je zajištěna i jeho dostatečná konverze na kalcitriol. U pacientů s onemocněním ledvin se však dostupnost kalcidiolu a tvorba kalcitriolu snižuje. Příčiny byly částečně uvedeny. Aktivita 1-alfa-hydroxylázy logicky klesá se zánikem renálního parenchymu. Její reálný pokles je však vyšší, než by odpovídalo dané ztrátě funkčního renálního parenchymu, a hlavně pokles tvorby kalcitriolu nastává již v časných fázích CKD, při eGFR kolem 1 ml/min (26), tj. již v období, kdy by kalcitriol mohl být tvořen.

Tento časný pokles renální tvorby kalcitriolu je podmíněn hlavně akumulací fosforu společně s elevací FGF-23. Organismus na pokles renální tvorby kalcitriolu reaguje vzestupem hladin PTH. Parathormon je totiž silným induktorem renální 1-alfa-hydroxylázy a tedy renální tvorby kalcitriolu.

Fosfaturický účinek FGF-23 i parathormonu je zprvu vlastně užitečný. V konečném obraze se však rozvíjí a progreduje SHPT (přehledně například 28, 29, 31, 32). Proto jsou již ve stadiu CKD2-3a, neboli u zcela asymptomatických pacientů, jsou potřeba dva terapeutické kroky: snížit přívod fosforu (nízkofosfátová dieta) a normalizovat zásoby vitaminu D v organismu. Pokud se však toto období promešká, SHPT progreduje.

V metabolismu vitaminu D má důležitou roli hořčík. Nízká hladina hořčíku v krvi je přehlíženou příčinou deficitu vitaminu D při chronickém onemocnění ledvin a suplementace hořčíku snižuje rezistenci na vitamin D v určitých situacích (33).

Vybrané observační a randomizované studie a metaanalýzy

Studií s vitaminem D, resp. s aktivátory receptoru pro vitamin D, je opravdu velmi mnoho. Lze je rozdělit podle typu přípravku (nutriční

vitamin D – cholekalciferol či cílené aktivátory receptoru pro vitamin D – kalcitriol či parikalcitol; případně duální léčba VDR aktivátory, viz dále). Jiné dělení je dle studované populace – osoby s normální funkcí ledvin, či nefrologičtí pacienti (chronické onemocnění či selhání ledvin, pacienti po transplantaci). Rozdíly pochopitelně budou i dle použitých dávek, dávkovacích intervalů, sledovaného období a doprovodných opatření, a také dle dalších charakteristik sledované populace (věk, přidružená onemocnění, a mnoho dalšího). Interpretace výsledků pak vždy musí reflektovat podmínky, za kterých studie probíhala. Zásadní je i cíl studie.

Sledovány mohou být účinky laboratorní, bezpečnostní, orgánové funkční, ale také ty, které nazýváme tvrdými daty (morbidity, mortality, orgánová selhání, závažné komplikace včetně např. kardiovaskulárních). V kontextu výše uvedeného lze rozlišit studie směřem k tradičnímu účinku na kostní a minerálový metabolismus a na kostní zdraví, či studie zaměřené na mimokostní význam vitaminu D.

Původní epidemiologické studie přesvědčivě doložily souvislost (asociaci, nikoliv vždy kausalitu) mezi deficitem vitaminu D a závažnými nemocemi. Navazující projekty s podáváním léčivem tyto původní asociace často podpořily, někdy přesvědčivě (například léčba rachitidy, ale i sekundární hyperparathyreózy) (22, 28).

V malých a nekontrolovaných studiích, kterých je velmi mnoho, byl ukázán efekt na některé non-skeletální funkce, například na cévní systém (10, 11, 34). Cestu hypovitaminózy D od experimentálních dat ke klinické evidenci hezky popisuje například Alferi (49). Zmíníme i studie, které dokumentovaly, že suplementace vitaminu D dokonce u hemodialyzovaných pacientů částečně snížila koncentraci PTH a také zvýšila hladinu kalcitriolu, což koresponduje s významnou extrarenální tvorbou kalcitriolu při selhání ledvin (35, 36).

Pozitivní vliv korekce deficitu vitaminu D na mortalitu CKD pacientů potvrdila již v roce 2013 metaanalýza 20 studií. Všechny dvacet studií však bylo observačních a sami autoři navrhli ověřit kontrolovanými studiemi (37).

V mezidobí proběhlo velké množství již skutečně kontrolovaných studií. Jejich nedávná metaanalýza zahrnuje dokonce 128 takových studií, všechny u pacientů CKD3–5D, a nepotvrdila, že by (jakýkoliv) vitamin D u CKD pacientů snižoval mortalitu. Naděje ze studií před 10 lety nebyly sofistikovaným přístupem potvrzeny (38). Velmi diskutovaná studie VITAL, která však sledovala běžnou populaci bez deficitu D, byla zmíněna již v úvodu (15, 16).

Přitom před více než 10 lety byla publikována jiná, velmi rozsáhlá metaanalýza (téměř 200 000 zařazených osob, 14 studií), a to u pacientů s onemocněním ledvin. Zaměřila se na vliv vitaminu D (bez rozlišení typu přípravku) a ukázala snížení celkové i kardiovaskulární mortality. Analyzované studie však nebyly placebem kontrolované a nepřinesly tedy skutečný důkaz (39). Přesto studie vedla k podpoře užívání vitaminu D i mimo indikaci úpravy kostního a minerálového metabolismu.

Hlavní příčinou úmrtí pacientů s onemocněním a zejména selháním ledvin, ale i pacientů s funkční transplantovanou ledvinou, jsou kardiovaskulární komplikace. Mnohé studie proto ověřovaly případný kardiovaskulární benefit vitaminu D.

Některé výsledky byly zmíněny dříve, například negativní kardiovaskulární výsledek metaanalýzy dokonce 128 randomizovaných kontrolovaných studií. Další randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, nazvaná D-Health, pochází z Austrálie (39). Zaměřila se na významné kardiovaskulární komplikace (MACE), konkrétně infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu a koronární revaskularizace. Zahrnuje více než 21 tisíc osob ve věku 60–84 let. Hyper-Ca, nefrolitiáza, osteomalacie a již zavedená léčba vitaminem D představovaly vyřazovací kritéria. Intervenovaná skupina dostávala 60 000 jednotek jedenkrát měsíčně, sledování trvalo pět let. Výskyt MACE byl mírně numericky, avšak nikoliv statisticky vyšší v placebem kontrolované skupině. Pouze na hranici statistické významnosti bylo snížení výskytu infarktu myokardu v léčené skupině. Autoři uzavírají, že D-vit může sice snižovat výskyt KV událostí, avšak nesignifikantně, a vyzývají k dalším studiím.

Studie ViDA z Nového Zélandu se cíleně zaměřila na možný pozitivní vliv suplementace ve vysokých dávkách (jednorázové podání 200 000 IU a poté 100 000 jednou měsíčně) a trvala 3,3 let (median) (40). Zahrnovala celkem přibližně 500 osob a byla rovněž randomizovaná a kontrolovaná placebem. Vstupní hladina $25(\text{OH})_2\text{D}$ byla kolem 65 nmol/l a čtvrtina pacientu ji měla nižší, v pásmu deficitu. Primárním cílem byl výskyt kardiovaskulárního onemocnění (incidentní CVD) a úmrtí, k sekundárním sledovaným cílům patřily akutní infarkty myokardu, angina pectoris, srdeční selhání, hypertenze, arytmie, arterioskleróza, cévní mozková příhoda a žilní trombóza. Studie přinesla negativní výsledky, D-vit nevedl k benefitu v žádném ze sledovaných cílů. Autoři uzavírají, že velké suplementační dávky vitaminu D nepřinesly žádný prospěch a nelze je s tímto účelem doporučit.

Finská studie (41) zařadila do kontrolované randomizované studie (placebo, suplementace vitaminem D v dávce 1 600 IU či 3 200 IU denně) téměř 2 500 osob (muži ve věku nad 60 let a ženy ve věku 65 a více let), kteří neměli předchozí kardiovaskulární komplikace. Primární cíl byl opět kompozitní (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a kardiovaskulární mortalita). Autoři uzavírají, že suplementace vitaminem D nevedla ke snížení kardiovaskulárních komplikací, jako jedno z možných vysvětlení sami navrhuji, že většina studované populace nebyla iniciálně v deficitu vitaminu D.

Přehledně vývoj nejen teoretických, ale hlavně klinických poznatků o vztahu mezi vitaminem D a kardiologickými (KV) komplikacemi shrnuje například text nových doporučení zaměřených na suplementaci vitaminem D v běžné populaci i v nefrologii (13). Ve shodě s posledními poznatky (viz níže) konstatuje, že žádná recentní kontrolovaná randomizovaná studie nepotvrdila benefit vitaminu D na kardiovaskulární systém ani v běžné populaci, ani u nefrologických pacientů.

Vitamin D v běžné populaci

Aktuálně je v písemnictví diskutováno, zda vůbec hladinu vitaminu D (tedy kalcidiolu) v populaci stanovovat, natož rutinně suplementovat (13, 18). Paralelně však zaznívá upozornění, že i když nebyla nalezena opora pro plošné testování, neznamená to, že by téma vitaminu D mělo být opuštěno.

Jako rozumné se jeví rozlišovat mezi screeningem (plošné stanovení ve smyslu programu veřejného zdraví) a testováním rizikových populací (5). K rizikovým kromě CKD patří pacienti s osteoporózou, onemocněním příštítných tělísek, obézní pacienti, pacienti s minimem slunečního osvětlení, a obecně pacienti s chronickými nemocemi (5).

U pacientů s osteoporózou je léčba vitaminem D nutná. Sérové koncentrace $25(\text{OH})_2\text{D}$ mají být vyšší než 50 nmol/l, optimálně 75–125 nmol/l, k jejich spolehlivému zajištění je doporučeno podávání denně 800–2 000 IU (4). Obézní pacienti potřebují dávku vyšší (až 4 000 IU). Preferovanou formou v souladu se všemi doporučeními (minimálně evropskými) je cholekalciferol. Horním limitem je dávka 10 000 IU denně a horním limitem sérových koncentrací $25(\text{OH})_2\text{D}$ je 125–150 nmol/l, o toxické hladiny však nejde.

Srovnávací studie různých doporučených postupů pro suplementaci vitaminu D ukázala, že v dětství je denní potřeba nejméně 400 IU a ve stáří 400–800 IU. I když cílová hladina $25(\text{OH})_2\text{D}$ se mezi analyzovanými stanovisky lišila (rozmezí 25–100 nmol/l), pro požadavek minimální tolerovatelné hladiny 25 nmol/l byla dosažena plná shoda (2).

Současná literatura doporučuje pro osoby s normální funkcí ledvin hladinu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 50–75 nmol/l, nikoliv nad 75 nmol/l, a to právě proto, že studie VITAL již žádný benefit nad 50 nmol/l ne zjistila. V konkrétních situacích je však rozhodující posouzení lékařem. Pokud je přirozený

Obr. 2. Shody a rozdíly mezi jednotlivými léky odvozenými od vitaminu D

		Účinek na hladiny v krvi:				
Produkt	Aktivní složka	Typ	25D	Ca & P	iPTH	FGF-23
Vitamin D	Cholekalciferol / Ergokalciferol (vitamin D_3 / vitamin D_2)	OTC / Na předpis	↑	—	↓	—
Hormony	Kalcitriol, Parikalcitol, Doxerkalciferol (1,25-dihydroxyvitamin D_3 a analogy)	Na předpis	↓	↑	↓	↑
ERC	Prodložené uvolňování kalcifediolu (ERC)	Na předpis	↑	—	↓	—

Profil optimálního přípravku:

↑	—	↓	—
---	---	---	---

Vysvětlivky: ERC – kalcifediol s prodloženým uvolňováním; OTC – volně dostupné bez lékařského předpisu; iPTH – imunoreaktivní PTH (stanovení testem 2. generace); FGF-23 – fibroblastový růstový faktor 23; Ca – vápník; P – fosfor

zdroj vitamínu D-vit limitován, je suplementace nutná. Sluneční osvit je sice velmi účinný, avšak může být rizikový (riziko kožních tumorů, a to nejen u transplantovaných pacientů). Preferovaným způsobem je perorální cesta. Všechna sdělení upřednostňují cholekalciferol před ergokalciferolem pro jeho vyšší účinnost (20).

V textu nových, aktuálních evropských doporučení je uvedena pro běžnou populaci hladina 50–75 nmol/l (viz výše). Současně zde je zajímavá informace o možné nespolehlivosti volně dostupných přípravků s vitamínem D, kdy obsah skutečně účinné látky může kolísat mezi 10 % až 200 % deklarovaného množství (13).

Vitamin D v nefrologii

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je charakterizováno častým deficitem vitamínu D, dysregulací jeho metabolismu a současně určitou rezistencí na jeho účinek (13).

Nejprve zmíníme nativní vitamin D. Až více než 70 % CKD pacientů má hladinu nižší než 50 nmol/l (20 ng/ml). K příčinám, které jsou v nefrologii akcentovány, patří nízký sluneční osvit a snížená kožní konverze, snížený přívod vitamínu D potravou, zvýšený katabolismus, zvýšené ztráty vitamínu D při proteinurii a při peritoneální dialýze. Při CKD se pravděpodobně snižuje i aktivita hepatální 25-hydroxylázy (24).

Nepoznaný deficit vitamínu D je z dlouhodobého pohledu rizikový a nežádoucí a včasné stanovení a úprava hladin je prvním předpokladem pro zabránění postupné hyperaktivity příštítných tělísek a rozvoje dalších patologií. Nově je doporučeno stanovit hladinu 25(OH)₂D již při vstupním nefrologickém vyšetření, s kontrolou po třech měsících případné léčby, a dále jedenkrát ročně (13).

Dokument KDIGO z roku 2009 (43) navrhuje měřit hladinu 25(OH)₂D („might be measured“) u CKD3–5D a měření opakovat podle vstupní hladiny a terapeutické intervence. Stejný postup je navrhován i pro transplantované ve všech stádiích CKD (CKD1–5 T) v KDIGO dokumentu z roku 2017 (44). Oba KDIGO dokumenty empiricky považují cílovou hladinu i pravidla suplementace za shodné s běžnou populací.

V roce 2025 však představil panel expertů Evropské nefrologické společnosti (ERA) historicky první doporučení určené pro nefrologické pacienty (13). Cílová hladina 25(OH)₂D je stanovena na více než 75 nmol/l, a to bez rozdílu, zda jde o pacienty s chronickým onemocněním ledvin, dialyzované či po transplantaci ledviny. Cholekalciferol je možné podávat každodenně, několikrát či jedenkrát týdně, jednou za dva týdny či jednou za měsíc. Jednorázová dávka nemá být vyšší než 100 000 IU. Doporučené dávky jsou 5 000–7 000 IU denně či jejich ekvivalent v závislosti na časovém schématu. Po třech měsících se snižují na 2 000 IU denně.

Doplnění hladiny 25(OH)₂D podáváním cholekalciferolu se označuje jako nutriční neboli suplementační. Výsledná hladina se u jednotlivých pacientů může mírně lišit (bilance mezi přívodem a ztrátami, katabolismus, tělesné složení, zánět a další přidružená onemocnění), avšak v principu je tento postup účinný.

Současně je tato léčba i bezpečná. Metaanalýza studií zaměřených na nutriční suplementaci u CKD pacientů neprokázala zvýšené riziko hyperkalcemie ani hyperfosfatemie (38). Přesto se u nefrologických pacientů doporučuje přerušit suplementaci při hladinách 150–200

nmol/l, bez ohledu na hladinu vápníku, neboť tyto hladiny již nemají další přínos. Při případné hyperkalcemii je třeba ověřit hladinu 25(OH)₂D, vyloučit současné užívání aktivního vitamínu (stanovení 1,25(OH)₂D), vyloučit terciární hyperparathyreózu a jiné diagnózy).

Inovativní cestu úpravy hladiny 25(OH)₂D, dostupnou již i u nás, představuje samotný kalcidiol, zejména jeho prolongovaná forma (extended release, ERC). Jde o cholekalciferol, který je již hydroxylován v poloze 25 (23, 45, 46, 47). Molekula tedy nepotřebuje jaterní hydroxylaci, ale potřebuje hydroxylaci v poloze 1-alfa a to renální, či případně extrarenální. U prolongované formy probíhá uvolňování účinné látky i konverze na kalcitriol pozvolně, a proto zvýšená dostupnost kalcitriolu potlačí aktivitu PT bez rizika hyperkalcemie. Podle současných poznatků je preferován, resp. vyhrazen v nefrologii pro léčbu SHPT u dospělých osob s CKD3–4 a hladinou 25(OH)₂D pod 75 nmol/l. Představuje vlastně souběžnou suplementační i supresivní strategii (viz dále). Kalcidiol je dále preferován u hepatopatií a dalších stavů, a to i u osob bez poruchy funkce ledvin.

Hlavním důsledkem nízkých hladin 1,25(OH)₂D3 při onemocnění a selhání ledvin je SHPT. Spadá do konceptu kostní a minerálové poruchy při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD) (48). Léčba SHPT se zaměřuje na potlačení patologicky vysoké aktivity PT, tj. dominantně na jejich supresi. Možností je několik. Určitý supresivní účinek má již samotný 25(OH)₂D (36). Ve srovnání s kalcitriolem jde však o účinek kvantitativně významně slabší. Při monoterapii cholekalciferolem bylo pro signifikantní pokles PTH třeba dosáhnout hladin 25(OH)₂D kolem 125 nmol/l, tedy významně vyšších, než jsou současné cílové hodnoty (50, 51). To znamená, že z hlediska prevence SHPT je třeba hladinu 25(OH)₂D korigovat včas a důsledně.

Tab. 1. Změny metabolismu a biologie vitamínu D při onemocnění a selhání ledvin

Deficit cholekalciferolu (chybí prekurzor pro hepatální hydroxylaci)
■ Snižovaný sluneční osvit
■ Snižovaná syntéza prekurzoru v kůži
■ Snižování příjmu cholekalciferolu a ergokalciferolu v potravě
■ Ztráty proteinu vázajícího 25(OH) ₂ D do moče při proteinurii
■ Ztráty proteinu vázajícího 25(OH) ₂ D do dialyzátu při peritoneální dialýze
Deficit kalcidiolu (25(OH) ₂ D)
■ Snižovaná dostupnost cholekalciferolu z důvodů viz výše
■ Snižovaná tvorba 25(OH) ₂ D v játrech
Deficit kalcitriolu (1,25(OH) ₂ D)
■ Chybí kalcidiol (prekurzor 1,25(OH) ₂ D, kdy vlivem poškození ledvin se renální 1-alfa-hydroxyláza stává silně substrát dependentní)
■ Snižovaná aktivita renální 1-alfa-hydroxylázy při zániku funkčního renálního parenchymu
■ Snižovaná aktivita 1-alfa-hydroxylázy v uremickém prostředí a vlivem acidózy
■ Down-regulace hydroxylázy v důsledku hyperfosfatemie a vysokých koncentrací FGF-23
■ Snižovaná endocytóza megalinu a kubulinu
■ Zvýšená přeměna kalcidiolu na neaktivní metabolit
■ Zvýšená degradace 1,25(OH) ₂ D vlivem FGF-23
Rezistence na kalcitriol
■ Snižovaná exprese (down-regulace) receptoru pro vitamin D v příštítných tělískách
■ Zhoršená vazba aktivního vitamínu D na VDR
■ Zhoršený následný nitro-buněčný proces ke snížení přepisu genu pro PTH

Podle: Nigwekar 2012

Cílenou supresi představuje užití kalcitriolu či parikalcitolu (syntetická modifikovaná molekula D vitamínu s dihydroxylací), i alfacalcidolu (syntetická molekula s hydroxylací v poloze 1-alfa, s nutností hepatální konverze v poloze 25). Všem molekulám je společná hydroxylace v poloze 1-alfa. Parikalcitol má při srovnatelném účinku na příštítná tělíska nižší účinek v zažívacím traktu neboli je bezpečnější z hlediska profylaxe hyperfosfatemie. Detailní pravidla této léčby jsou mimo možnosti textu. Platí však, že supresivní léčba nenahrazuje případnou potřebu současné suplementace.

Souběh supresivní i suplementační strategie se v nefrologii označuje jako duální VDR aktivace. Sami s ní máme velmi dobré zkušenosti (36). Umožní podávat obě komponenty, nativní i aktivní vitamin D, v nižších dávkách, a tedy s nižším, resp. minimálním výskytem hyperkalcemie a hyperfosfatemie P při velmi dobrém účinku na příštítná tělíska.

Supresivní léčba aktivním vitaminem D, metabolitem či analogem, má být vyhrazena pro dialyzované pacienty. V predialýze není vhodná, neboť v této skupině pacientů přeci jen hrozí nejen hyperkalcemie a hyperfosfatemie, ale i riziko progresu CKD (52). Řešením může být kalcidiol s prodlouženým uvolňováním (23).

Systematický přehled a metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií, srovnávajících různé postupy léčby vitaminem D v nefrologii potvrdil jednoznačný pokles koncentrací PTH při léčbě kalcitriolem, parikalcitolem a kalcidiolem, zatímco pokles PTH při nutriční suplementaci byl statisticky nevýznamný a nekonsistentní (53).

Pro komplexní představu je však třeba upozornit ještě na jiný aspekt, a to na riziko vzestupu FGF-23 při léčbě kalcitriolem a parikalcitolem, avšak nikoliv při nutriční suplementaci a také ne při kalcifediolu s prodlouženým uvolňováním (53). Vzestup FGF-23 může přinejmenším teoreticky efekt léčby znehodnotit, neboť zastaví přeměnu $25(\text{OH})_2\text{D}$ na $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a zvýší katabolismus $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Protože FGF-23 silně souvisí s hyperfosfatemií, stále platí základní pravidlo – úprava balance fosfátů.

Jak vyplývá z patofyziologických souvislostí i z klinických dat, lze nadále pro pacienty s CKD1–3a doporučit shodný postup, jako v běžné populaci a aktivní metabolity a analoga vyhradit pouze pro pacienty CKD3b–5D; analogicky pak přistupovat i k transplantovaným. Rozlišení mezi nutriční suplementací a léčbou cílenou na potlačení aktivity hyperaktivity příštítných tělísek v nefrologii podporují i doporučení jiných odborností (5).

Samostatně je vhodné třeba zmínit pacienty s transplantovanou ledvinou. Opět, nízká hladina vitaminu D je u nich častá. Krátce po transplantaci ještě klesá, a i přes suplementaci se často upraví jen částečně. Hladina kalcitriolu, která je při selhání ledvin obligatorně nízká (většinou však nenulová), se od třetího měsíce po transplantaci zvyšuje a často je až nápadně zvýšená. Proto u transplantovaných pacientů není při dobré funkci štěpu indikace k rutinní supresivní léčbě aktivním vitaminem D, a to ani při perzistující hyperparathyreóze.

Nutriční suplementace je však v transplantační nefrologii prospěšná (49). U transplantovaných pacientů jsou hladiny $25(\text{OH})_2\text{D}$ vyšší než 75 nmol/l významně nejen pro kontrolu SHPT, ale prokazatelně i pro kostní zdraví (snížení fraktur a snížení úbytku kostní hmoty). Oporu pro tato

tvrzení poskytly dvě randomizované a placebem kontrolované studie. Obě zařadily transplantované pacienty výhradně s deficitem vitaminu D (méně než 75 nmol/l). V jedné dostávali intervenovaní pacienti od 1. dne po transplantaci 4000 IU cholekalciferolu denně. Tato suplementace zvýšila hladinu $25(\text{OH})_2\text{D}$ až na 100 nmol/l a významně snížila koncentraci parathormonu. K úpravě SHPT však přispěla i výborná funkce štěpu (54). Druhá (studie VITALE) srovnávala tři skupiny, dvě s léčbou cholekalciferolem (ve vysoké či nízké dávce) oproti placebo po dobu dvou let a doložila snížení kostních fraktur (55).

Pro úplnost je ještě vhodné zmínit některé další okolnosti, které mohou s léčbou vitaminem D interferovat. Po úspěšné transplantaci ledviny je častým problémem hypomagnezemie. Nízké hladiny hořčíku však interferují s metabolismem vitaminu D, jinými slovy, není-li homeostáza magnezia v pořádku, nebude v pořádku ani metabolismus vitaminu D (33).

Závěr

Problematika vitaminu D v nefrologii, jeho metabolismus, účinek, posuzování jeho hladin a pravidla farmakoterapie má svá specifika. Nutriční suplementace je prakticky identická, ale cílová hladina je podle současných doporučení dokonce vyšší. Včasná a úplná úprava deficitu vitaminu D v nefrologii je zásadní pro prevenci či alespoň oddálení SHPT. Supresivní léčba aktivním vitaminem D či jeho analogy je specifická pro nefrologii a směřuje k potlačení hyperaktivity příštítných tělísek. Suplementační i supresivní léčba mohou být kombinovány. Novým postupem v zahraničí pro léčbu SHPT v predialýze je již hydroxylovaný cholekalciferol s protrahovaným uvolňováním.

Pokud je hladina $25(\text{OH})_2\text{D}$ dostatečná, což znamená 75 a více nmol/l, zvyšuje se při selhání ledvin extrarenální tvorba kalcitriolu, což je důležité vzhledem k jeho biologickému významu. V naší praxi již většina pacientů suplementační cholekalciferol dostává. Otázkou zůstává, zda cílíme skutečně na doporučenou hladinu a také, zda začínáme včas.

Vitamin D u transplantovaných pacientů má pozitivní účinky na kostní metabolismus, a i vzhledem ke kortikoterapii by měl být součástí standardní léčby.

Lze shrnout, že v posledních letech se poznatky o vitaminu D (nejen v nefrologii) opět rozšířily. Na tomto podkladě byla stanovena cílová hladina vitaminu D v krvi samostatně pro nefrologické pacienty a je shodná pro CKD, dialyzované i transplantované. Ujasnil se význam suplementace pro časnou prevenci sekundární hyperparathyreózy, stejně jako význam extrarenální tvorby kalcitriolu při selhání ledvin. Byly prokázány zejména pozitivní účinky na kostní metabolismus po transplantaci ledviny. Kardioprotektivní a další ne-tradiční účinky vitaminu D, ať již v běžné populaci, či v nefrologii, stále nebyly jednoznačně prokázány a zůstává prostor pro kontrolované randomizované studie již s konkrétním více specifickým zaměřením a validně definovanou populací.

Podporováno výzkumným projektem Ministerstva zdravotnictví ČR č. NT/11355-4/2010, výzkumným projektem Ministerstva školství COOPERATIO, vědní obor indi, a projektem NetPharm, ID CZ.02.01/0022_008/0004607, spolufinancovaného Evropskou unií.

LITERATURA

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281.
- Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466-479.
- Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, et al. European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup: European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(1):42-59.
- Palička V, Rosa J, Pikner R, et al. Osteoporóza. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře
- Giustina A, Bilezikian J, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens and hows. *Endocrin Rev*. 2024;45:625-654.
- Artusa P, White JH. Vitamin D and its analogs in immune system regulation. *Pharmacol Rev*. 2025;77(2):100032.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408.
- Magagnoli L, Cassia M, Galassi A, et al. Vitamin D: are all compounds equal? *Clin Kidney J*. 2025;18(Suppl 1):i61-i96.
- Gibson CC, Davis CT, Zhu W, et al. Dietary vitamin D and its metabolites non-genomically stabilize the endothelium. *PLoS One*. 2015;10:e0140370.
- Sochorová K, Budinský V, Rozková D, et al. Paricalcitol (19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2) and calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells. *Clin Immunol*. 2009;133(1):69-77.
- Ghaseminejad-Raeini A, Ghaderi A, Sharafi A, et al. Immunomodulatory actions of vitamin D in various immune-related disorders: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2023;14:950465.
- Banerjee D, Jha V. Vitamin D and Cardiovascular Complications of CKD: What's Next? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(6):932-934.
- Jørgensen HS, Vervloet M, Cavalier E, et al. The role of nutritional vitamin D in CKD-MBD in children and adults with CKD, on dialysis and after kidney transplantation - a European consensus statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40(4):797-822.
- Li XH, Feng L, Yang ZH, et al. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20(10):706-714.
- LeBoff MS, Chou SH, Murata EM, et al. Effects of Supplemental Vitamin D on Bone Health Outcomes in Women and Men in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *J Bone Miner Res*. 2020;35(5):883-893.
- LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med*. 2022;387(4):299-309.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44.
- Yeung WG, Toussaint ND, Badve SV. Vitamin D therapy in chronic kidney disease: a critical appraisal of clinical trial evidence. *Clin Kidney J*. 2024;17(8):sf2227.
- Bosworth C, de Boer IH. Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Semin Nephrol*. 2013;33(2):158-168.
- Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(1):139-156.
- Alfieri C, Ruzhytska O, Vettoretti S, et al. Native hypovitaminosis D in CKD patients: from experimental evidence to clinical practice. *Nutrients*. 2019;11(8):1918.
- Yu J, Li Y, Zhu B, et al. Vitamin D: an important treatment for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2024;57:1853-1863. doi: 10.1007/s12255-024-04334-9.
- Cozzolino M, Minghetti P, Navarra P. Extended-release calcifediol in stage 3-4 chronic kidney disease: a new therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism associated with hypovitaminosis D. *J Nephrol*. 2022;35(3):863-873.
- Michaud J, Naud J, Ouimet D, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9):1488-1497.
- Roizen JD, Long C, Casella A, et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6):1068-1073.
- Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: Updating the „trade-off“ hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(9):1720-1716.
- Bacchetta J, Pelletier S. Vitamin D deficiency is associated with mortality in maintenance dialysis: moving forward from epidemiology to clinical trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1679-1682.
- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913-921.
- Mazzaferro S, Tartaglione L, Cohen-Solal M, et al. Pathophysiology and therapies of CKD-associated secondary hyperparathyroidism. *Clin Kidney J*. 2025;18(Suppl 1):i15-i26.
- Dhillon-Jhattu S, McGill RL, Ennis JL, et al. Vitamin D and Parathyroid Hormone Levels in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(1):122-124.
- Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(11):641-649.
- Murray SL, Wolf M. Calcium and Phosphate Disorders: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(2):241-256.
- Matias P, Ávila G, Ferreira AC, Laranjinha I, et al. Hypomagnesemia: a potential underlooked cause of persistent vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2023;16(11):1776-1785.
- Molina P, Górriz JL, Molina MD, et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):97-109.
- Armas LA, Andukuri R, Barger-Lux J, et al. 25-Hydroxyvitamin D response to cholecalciferol supplementation in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1428-1434.
- Dusilová-Sulková S, Šafránek R, Vávrová J, et al. Low-dose cholecalciferol supplementation and dual vitamin D therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(1):169-176.
- Heng Z, Shi H, Jia J, et al. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol*. 2013;14:199.
- Yeung WG, Palmer SC, Strippoli GFM, et al. Vitamin D Therapy in Adults With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2023;82(5):543-558.
- Duranton F, Rodríguez-Ortiz ME, Duny Y, et al. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2013;37(3):239-48.
- Thompson B, Waterhouse M, English DR, et al. Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *BMJ*. 2023;381:e075230.
- Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:608-616.
- Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(5):1300-1310.
- Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*. 2017;9(4):328.
- Hsu S, Vervloet MG, de Boer JH. Vitamin D in CKD: An unfinished story. *Am J Kidney Dis*. 2023;82(5):512-514.
- Sprague SM, Strugnell SA, Bishop CW. Extended-release calcifediol for secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017;12(5):289-301.
- Petkovich M, Melnick J, White J, et al. Modified-release oral calcifediol corrects vitamin D insufficiency with minimal CYP24A1 upregulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:283-289.
- Merante D, Schou H, Morin I, et al. Extended-Release Calcifediol: A Data Journey from Phase 3 Studies to Real-World Evidence Highlights the Importance of Early Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Nephron*. 2024;148(10):657-666.
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69(11):1945-1953.
- Alfieri C, Molinari P, Vettoretti S, et al. Native vitamin D in CKD and renal transplantation: meaning and rationale for its supplementation. *J Nephrol*. 2024;37(6):1477-1485.
- Ennis JL, Worcester EM, Coe FL, et al. Current recommended 25-hydroxyvitamin D targets for chronic kidney disease management may be too low. *Nephrol*. 2016;29:63-70.
- Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A. Rationale for raising current clinical guideline target for serum 25-hydroxyvitamin D in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2019;49(4):284-293.
- Cozzolino M, Bernard L, Csomor PA. Active vitamin D increases the risk of hypercalcaemia in non-dialysis chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2021;14(11):2437-2443.
- Christodoulou M, Aspray TJ, Schoenmakers I. Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Overview of Guidelines. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(2):157-178.
- Tsujita M, Doi Y, Obi Y, et al. Cholecalciferol Supplementation Attenuates Bone Loss in Incident Kidney Transplant Recipients: A Prespecified Secondary Endpoint Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2022;37(2):303-311.
- Courbebaiss M, Bourmaud A, Souberbielle JC, et al. Non-skeletal and skeletal effects of high doses versus low doses of vitamin D(3) in renal transplant recipients: Results of the VITALE (VITamin D supplementation in renAL transplant recipients) study, a randomized clinical trial. *Am J Transplant*. 2023;23(3):366-376.