

Těžká osteoporóza aneb Příběh chronické polékové hyponatremie

Pavel Polák^{1,2,3}, Petr Husa¹, Hana Matějovská Kubešová²

¹ Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

² Klinika interní, geriatrická, ošetřovatelství a praktického lékařství LF MU a FN Brno

³ Oddělení klinické hematologie FN Brno

Souhrn

Autoři prezentují případ 73leté ženy léčené v posledních 15 letech pro arteriální hypertenzi diuretiky (tiazidy, amiloridem a indapamidem) a současně antidepresivem trazodonem. Po 6 letech této léčby začala pacientka trpět manifestní osteoporózou s vícečetnými frakturami i po banálních traumatu a současně byla po celou tuto dobu dokumentována těžká hyponatremie bez adekvátní suplementace. Osteoporóza a hyponatremie u této pacientky spolu s největší pravděpodobností těsně souvisely – autoři diskutují možné patofyziologické mechanismy na úrovni renálních tubulů, osteoblastů a osteoklastů, hypofyzárně-skeletální osy, syndrom neadekvátní sekrece adiuretinu (SIADH) a možný vliv porušené acidobazické rovnováhy.

Klíčová slova: alkalóza – antidepresiva – diuretika – hyponatremie – osteoporóza

Severe osteoporosis – the story of chronic medication-related hyponatremia

Summary

The authors present a case-report of a 73years old woman treated for arterial hypertension within past 15 years with diuretics (thiazides, amiloride and indapamide) and concomitantly with antidepressive trazodone. The patient developed severe osteoporosis after 6 years of such a treatment with multiple fractures even after minor trauma; during whole this period severe hyponatremia without adequate supplementation was documented. Most probably, there exists tight relationship of osteoporosis and hyponatremia in this patient – the authors discuss possible pathophysiological mechanisms at the level of renal tubules, osteoblasts and osteoclasts, hypopituitary-skeletal axis, syndrome of inadequate adiuretin secretion (SIADH) and possible influence of acid-base balance disturbances.

Key words: alkalosis – antidepressive drugs – diuretics – hyponatremia – osteoporosis

Úvod

Osteoporóza je komplexní heterogenní onemocnění, jehož důsledkem je pokles kostní minerálové denzity (bone mineral density – BMD), porušená mikroarchitektura kostní tkáně a zvýšené riziko fraktury. Pokles BMD je generalizovaný s největším vyjádřením v oblasti bederní páteře a kyčelních kloubů. Uplatňují se faktory genetické, dietetické, hormonální a lokální (cytokiny) [1].

Hyponatremie představuje nejčastější poruchu mineralogramu u hospitalizovaných pacientů s prevalencí 2–4 % při přijetí. Mezi hlavní rizika hyponatremie patří edém mozku v důsledku přesunu volné vody do intracelulárního hypertonického prostředí, dále edém plic (Ayusův-Arieffův syndrom) a syndrom pontinní demyelinizace. Zanedbatelné nejsou ani mírnější příznaky, jako jsou nestabilita chůze, nechutenství, chátřání

a osteoporóza. Mezi léky, které mohou vyvolat hyponatremii, patří především tiazidová diuretika, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a antiepileptika. Z chorobných stavů doprovázených hyponatremií je třeba zmínit hypokortikalismus, hypotyreózu, městnavé srdeční selhávání, jaterní cirhózu a renální nedostatečnost. Asi v 50 % je hyponatremie způsobena syndromem neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH). Tiazidy indukovaná hyponatremie (TIH) byla v retrospektivní studii prokázána u 1/3 takto léčených pacientů. Mezi rizikové faktory patří vyšší věk, ženské pohlaví a nižší tělesná hmotnost [2].

Autoři popisují případ ženy s klinicky závažnou formou osteoporózy (fraktury po malém traumatu), u které byla minimálně po dobu 9 let léčby diuretiky (tiazidy, amilorid,

indapamid) sice dokumentována, ale neadekvátně léčena těžká chronická hyponatremie.

Popis případu

Bývalá zdravotní sestra ve věku 73 let byla v březnu 2015 přijata na Kliniku infekčních chorob (KICH) FN Brno pro subakutní horní i dolní dyspeptický syndrom. V anamnéze figurovala léčba arteriální hypertenze v posledních 15 letech a dále četné fraktury: stav po fraktuře levého humeru před 8 lety, po fraktuře pravého zápěstí před 5 lety a po fraktuře dolního raménka stydké kosti vpravo vzniklé pouze po prudkém dosednutí měsíc před hospitalizací. V posledních několika letech byla sledována pro osteoporózu a pravidelně užívala ibandronát. Pacientka uváděla 2 porody a od svých 58 let věku byla v menopauze. Při fyzikálním vyšetření byl nápadný mírný divergentní strabismus pravého očního bulbu, mírná dysmetrie pravé horní končetiny, generalizovaná sarkopenie a celková slabost. Pacientka vážila 47 kg při tělesné výšce 158 cm (body mass index 18,8 kg/m²). Laboratorně byla při přijetí zjištěna těžká hyponatremie (115,0 mmol/l) s hypochloremií (78,0 mmol/l), mírná respirační alkalóza (pH 7,49, pCO₂ 4,3 kPa, pO₂ 9,0 kPa, HCO₃⁻ 24,1 mmol/l, deficit bázi 1,5). Hodnoty dusíkatých katabolitů v séru byly v referenčním rozmezí (urea 2,5 mmol/l, kreatinin 55,0 μmol/l); byla zjištěna hypoproteinemie (52,9 g/l) s hypoalbuminemií (29,1 g/l) a hyperglykemií (9,4 mmol/l) a laboratorní známky hemokoncentrace (hemoglobin 160,0 g/l, hematokrit 44,0 %). Celková kalcemie byla 2,0 mmol/l; fosfatemie 0,7 mmol/l; kalciurie nebyla stanovena. Ostatní laboratorní parametry včetně aminotransferáz, amylázy, laktátdehydrogenázy byly v referenčním rozmezí. Dlouhodobá medikace

sestávala z kyseliny acetylsalicylové (100 mg/den), perindoprilu s indapamidem (4/1,25 mg denně), acebutololu (400 mg 2krát denně), lacidipinu (4 mg ráno a 2 mg večer) a antidepresiva se zdvojeným serotoninovým působením trazodonu (150 mg/den). Kombinovaný preparát perindoprilu s indapamidem užívala pacientka asi 5 let, předtím byla několik let léčena amiloridem s hydrochlorotiazidem. V nemocničním informačním systému byl prakticky totožný rozvrstvení vnitřního prostředí dokumentován průběžně již od roku 2006, kdy byla zahájena léčba amiloridem s hydrochlorotiazidem. Na tuto poruchu mineralogramu bylo pacientce doporučeno užívat více kuchyňské soli. Na základě těchto údajů byla okamžitě ukončena terapie diuretiky, minerálová dysbalance a porucha acidobazické rovnováhy byly plně korigovány pozvolna během 7 dnů (výpis použité terapie a vývoj laboratorních parametrů v čase je uveden v tab). Současně odezněly i dyspeptické potíže (infekční etiologie nebyla prokázána). Pomocí vyšetření zobrazením magnetickou rezonancí byla vyloučena patologie v oblasti hypotalamu a hypofýzy, ultrasonografické vyšetření dutiny břišní neprokázalo klinicky relevantní patologii a RTG vyšetření hrudníku bylo v mezích normy. Pacientka byla propuštěna do domácího ošetřování s doporučením další léčby osteoporózy. Případná další terapie diuretiky byla relativně kontraindikována – pokud by se k ní přistoupilo, pak pouze za podmínky pravidelné kontroly mineralogramu a pečlivé péče o stabilní vnitřní prostředí.

Diskuse

V odborném písemnictví v posledních 5 letech přibývá mnoho prací zabývajících se problematikou BMD

Tab. Vývoj laboratorních parametrů v čase a použitá léčba

data vyšetření	31. 3.	1. 4.	2. 4.	3. 4.	7. 4.
Na (mmol/l)	115,0	123,0	125,0	131,0	139,0
K (mmol/l)	3,5	3,1	4,1	4,0	4,2
Cl (mmol/l)	78,0	85,0	91,0	97,0	103,0
Ca (mmol/l) – neionizovaná frakce		2,1	2,0	–	
P (mmol/l)		1,3	0,7	1,1	
osmolarita séra (mosmol/l)			246,0		
natriuréza (mmol/l)			21,0		
osmolarita moče (mosmol/l)			320,0		
léčba	Ringerfundin 1 000 ml	Ringerfundin 1 000 ml + KCl 7,5% 30 ml; Glu 5% 500 ml + KCl 7,5% 30 ml; Glu 5% 500 ml	Glu 5% 500 ml; FR 1/1 500 ml + 40 ml 8,4% Na ₂ HPO ₄ /NaH ₂ PO ₄	FR 1/1 500 ml	FR 1/1 500 ml

FR – fyziologický roztok Glu – roztok glukózy

Poznámka: bilance tekutin nebyly měřeny.

u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a s rozličnou medikací včetně diuretik, antipsychotik a antidepressiv. Z různých, většinou retrospektivních, prací vyplývají nekonzistentní a někdy i protichůdné závěry. V české literatuře se tomuto tématu blíže věnovala Žofková [3]. U popsané pacientky se na rozvoji těžké osteoporózy s největší pravděpodobností podílela chronická těžká hyponatremie, jejíž vývoj byl léta dokumentován v časové souvislosti s medikací diuretiky. Případný vliv antidepressiv byl vzhledem k výrazně kratší době užívání zřejmě minoritní, nicméně v disponovaném terénu nezanedbatelný. Závažnost stavu umocňovala progresující proteino-energetická malnutrice a disabilita.

Osteoporóza a kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění sama o sobě mohou být rizikovým faktorem fraktur. Toto riziko je dáno zčásti vyšší četností pádů při zhoršeném posturálním tonu a zčásti sníženou mechanickou pevností kosti. Spekuluje se o možném vlivu endoteliální dysfunkce a sníženého krevního zásobení kostní tkáně u pokročilé aterosklerózy. U hypertoniků je pozorováno zvýšené vylučování Ca^{2+} do moče. V rozsáhlé celonárodní kontrolované studii provedené Vestergaardem ($n = 124\,655$) bylo u hypertoniků a u pacientů po cévní mozkové příhodě pozorováno zvýšené riziko kostních fraktur. V krátkodobém horizontu bylo toto riziko pozorováno i u pacientů po myokardiálním infarktu, po flebotrombóze a u jedinců s fibrilací síní. V této studii bylo riziko fraktury kyčelního kloubu u hypertoniků léčených méně než 3 roky zvýšené 1,6krát a u hypertoniků léčených déle než 6 let 1,4krát (95% interval spolehlivosti 1,41–1,80 a 1,13–1,76), a to po adjustaci na prodělané fraktury v minulosti, alkoholismus, léčbu glukokortikoidy, antiepileptiky, nesteroidními antirevmatiky, diuretiky a amiodaronem. Riziko fraktury obratle ve stejných podskupinách bylo zvýšené 1,6krát (95% interval spolehlivosti [CI] 1,21–2,03) a 1,1krát (95% CI 0,64–1,80). Zvýšené riziko osteoporózy bylo pozorováno u žen s hypoestrogenismem a při přítomnosti rizikových faktorů ischemické choroby srdeční [4].

Javed provedl 10letou retrospektivní průřezovou studii BMD v souboru 631 žen. Z tohoto souboru trpělo 65,3 % žen hypertenzí a nebyl pozorován rozdíl v BMD mezi ženami s hypoestrogenismem a bez něj. Současně nebyl pozorován statisticky významný vliv hypertenze na rozvoj osteopenie či osteoporózy, a to ani v multivariační analýze. Obdobně nebyl prokázán žádný vliv užívání tiazidů. Adjustované riziko osteopenie u hypertoniků dosahovalo 1,0 (95% CI 0,76–1,40, $p = 0,837$) a 0,98 pro osteoporózu (95% CI 0,66–1,46; $p = 0,931$). Do studie bylo zařazeno celkem 458 jedinců užívajících tiazidové diuretikum, z nichž 50,2 % mělo prokázanou osteopenii a 8,4 % osteoporózu. V podskupině bez této léčby mělo osteopenii 50,0 % a osteoporózu 17,3 % jedinců. V podskupině léčené tiazidy dosahovalo T-skóre pro frakturu bederního obratle -0,23 a -1,13 pro pravý kyčelní kloub (standardní odchylka [SD] 1,90 a 1,15)

a v podskupině bez této medikace -0,39 a -0,97 (SD 1,65 a 1,10). U jedinců léčených tiazidy dosahovalo Z-skóre pro bederní obratle 0,31 (SD 1,79) a -0,42 pro pravý kyčelní kloub (SD 1,03) a 0,28 (SD 1,51) a -0,34 (SD 0,95) v podskupině bez této léčby. Tato nerandomizovaná studie však byla založena pouze na dotazníkovém šetření a na jednorázovém měření krevního tlaku [5].

Ve studiích na myších bylo prokázáno, že kalcifikace cévní stěny a aortální chlopně přímo souvisí s poklesem BMD. U srdečního selhávání dochází k rychlejšímu poklesu BMD. Ve studii provedené Aluochem bylo prokázáno zvýšené riziko fraktur kyčelního kloubu u pacientů s chronickým srdečním selháváním po adjustaci na pohlaví a věk [6].

V randomizované dvojité zaslepené studii byl prokázán přímý vliv tiazidů na BMD v oblasti páteře a kyčelních kloubů. Tiazidy inhibují kotransportér Na^+ a Cl^- (SCCT) v nefronu i kostech. Tento transportér je zodpovědný za reabsorpci Na^+ a Cl^- v distálním tubulu. Zvýšená exkrece Na^+ při blokádě SCCT tiazidovými diuretiky je doprovázena ztrátami Cl^- s následným zvýšením reabsorpce bikarbonátu, což vede k mírné metabolické alkalóze a ke snížení pufrovací aktivity kosti. Konečným důsledkem těchto jevů může být ztráta kostní hmoty. Tato data nejsou v souladu s pozorovanou zvýšenou reabsorbí Ca^{2+} při léčbě tiazidy, což by mělo mít naopak příznivý efekt na BMD [1]. Oproti tomu kličková diuretika zvyšují odpad Ca^{2+} do moče a současně indukují vzestup sérových koncentrací parathormonu a 1,25-dihydroxyvitaminu D [7]. Kostní remodelace v důsledku ztrát Ca^{2+} močí při léčbě kličkovými diuretiky je zřejmě efektem dávky diuretika [8].

Osteoporóza, hyponatremie a vliv medikace

Hyponatremie byla recentně identifikována jako nezávislý rizikový faktor osteoporózy a fraktur [8].

Ve studii na myších bylo prokázáno, že osteoblasty i osteoklasty exprimují receptory pro hormony hypofýzy (tyreostimulační hormon – TSH, folikulostimulační hormon – FSH, adrenokortikotropní hormon – ACTH a oxytocin). Z tohoto poznatku byla postulována teorie existence hypofyzárně-skeletální osy, jejíž existence zapříčiňuje, že hormony hypofýzy vykazují přímý vliv na funkci kostních buněk (mimo jiné je takto lépe vysvětlen rozvoj osteoporózy při hypertyreóze). Hyponatremie je vždy doprovázena zvýšenou sérovou koncentrací dalšího z hormonů secernovaných pars posterior hypofýzy – adiuretinu (ADH) v séru, který je klíčovým regulátorem kostní resorpce a formace. Receptory pro ADH (Avpr1a a Avpr2) jsou exprimovány osteoblasty i osteoklasty. Jejich stimulace aktivuje kinázu Erk s následným snížením kostní formace a zvýšením kostní resorpce. Genetická mutace v genech pro receptory pro ADH anebo farmakologická inhibice V_2 -receptorů v distálním tubulu pomocí vaptanů vede ke zvýšené osteoblastogenezi při současném snížení formace i aktivity osteoklastů. K demineralizaci kostí přispívá i hyperaldosteronismus [9].

Hyponatremie má vliv na trabekulární i kortikální kostní tkáň. Velká studie prokázala lineární vztah mezi sérovou koncentrací natria a BMD v oblasti kyčelního kloubu. U hyponatremie bylo riziko rozvoje osteoporózy 2,9krát vyšší. Mezi další možné patofyziologické faktory ztráty kostní mineralizace patří snížené vstřebávání kyseliny askorbové při hyponatremii s následným oxidativním stresem osteoklastů a se zvýšením jejich aktivity. Uvažuje se též o možnosti porušených reparačních procesů mikrofraktur osteoblasty. V pokusech na myších byla při chronické hyponatremii prokázána deplece Ca^{2+} z endoplazmatického retikula. Deplece sérového natria je hrazena uvolněním natria z kostních struktur – mechanismus dosud není objasněn. Z observačních studií vyplývá, že chronická hyponatremie souvisí s poruchou stability chůze, s pády, osteoporózou a frakturami u starších jedinců. Je možné, že hyponatremie vede ke změně kvality kosti, která není zachycena pomocí měření BMD a současně je pravděpodobné, že se na těchto jevech negativně podílí již mírná hyponatremie (přibližně 133 mmol/l) [2,10].

Průřezová studie provedená u více než 400 anorektiků prokázala jako rizikový faktor hyponatremie vyšší věk, déle trvající anorexii, léčbu inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a antipsychotiky, a to bez závislosti na indexu tělesné hmoty (BMI), věku při stanovení diagnózy anorexie, užívání estrogenů či věku menarche. U žen s hyponatremií pak byl pozorován vyšší pokles BMD: T-skóre v oblasti bederní páteře dosahovalo hodnoty $-1,8 \pm 0,1$, zatímco u žen s normonatremií $-1,4 \pm 0,1$ ($p = 0,004$). U žen s hyponatremií dosahovalo Z-skóre v oblasti páteře $-1,6 \pm 0,1$ a u žen s normonatremií $-1,3 \pm 0,1$ ($p = 0,004$). Obdobné hodnoty byly získány pro oblast kyčelního kloubu: T-skóre i Z-skóre u žen s hyponatremií bylo $-1,2 \pm 0,1$ (u normonatremických žen $-0,9 \pm 0,1$; $p = 0,009$) [11].

Největší prospektivní studie týkající se osteoporózy a fraktur při hyponatremii byla provedena Rotterdamskou skupinou. Jedinci s hyponatremií byli starší, častěji trpěli pády a častěji užívali diuretika. Při logistické regresi bylo u chronické hyponatremie pozorováno 4krát zvýšené riziko osteoporózy. Čím těžší je hyponatremie, tím vyšší je riziko osteoporózy (uplatňuje se tíže hyponatremie i délka jejího trvání). Při zahájení studie představovala hyponatremie 1,4krát zvýšené riziko fraktur mimo osový skelet, pro frakturu obratle bylo toto riziko ještě vyšší. Nebyl však pozorován vliv hyponatremie na BMD. U jedinců s hyponatremií byla rovněž zaznamenána zvýšená mortalita z jakýchkoli příčin [12].

Terapie tiazidy signifikantně snižuje riziko fraktury kyčelního kloubu u mužů ve vysokém věku a u žen všech věkových kategorií. Možným efektem tiazidů je stimulace osteoblastů k novotvorbě kostní tkáně. In vitro byla pozorována stimulace produkce osteokalcinu v lidských osteoblastech a zvýšená exprese Na^+/Cl^- kotransportéru senzitivního na tiazidy v buňkách podobným osteoblastům; současně byla pozorována snížená diferenciace osteoklastů [1].

V nedávno publikované studii prokázal Usala et al. statisticky signifikantní souvislost hyponatremie s osteoporózou a rizikem fraktury a to po adjustaci na věk, pohlaví a rasu: odds ratio (OR) pro rozvoj osteoporózy u chronické hyponatremie bylo 3,97 (95% CI 3,59–4,39); pro fraktury pak OR 4,61 (95% CI 4,15–5,11). Podobný trend byl pozorován i u krátkodobě trvající hyponatremie: OR pro rozvoj osteoporózy bylo 3,06 (95% CI 2,81–3,33) a pro fraktury OR 3,05 (95% CI 2,83–3,29). Jedním ze závěrů této studie bylo konstatování, že hyponatremie (akutní i chronická) zvyšuje morbiditu i mortalitu [13].

V dánské retrospektivní studii byla prokázána souvislost hyponatremie s frakturami kyčelních kloubů i obratlů. Riziko rozvoje osteoporózy v oblasti kyčelních kloubů u hyponatremických jedinců bylo zvýšené 2,2krát (95% CI 1,40–3,34) a v oblasti bederní páteře zvýšené 1,8krát (95% CI 1,20–2,80) [14].

Další recentní retrospektivní studie prokázala signifikantně nižší hodnoty natremie a albuminémie u jedinců po osteosyntéze fraktury v porovnání s kontrolní skupinou [15].

V nedávno publikované rozsáhlé monocentrické observační longitudinální studii ($n = 24\,784$) pozorovali američtí autoři hyponatremii u 2,8 % souboru a s ní související 2,5krát vyšší riziko osteoporózy kyčelního kloubu (95% CI 1,36–4,46) ve věkové kategorii do 55 let a překvapivě pouze 1,6krát vyšší riziko u pacientů ve věku nad 67 let (95% CI 1,13–2,12; $p = 0,002$) [16].

Diuretika mohou rovněž indukovat poruchu acidobazické rovnováhy, syndrom nepřiměřené sekrece adiuretinu a sekundární hyperaldosteronismus – rozbor možných patofyziologických mechanismů přesahuje rámec tohoto sdělení, pro úplnost jsou uvedeny referenční literární zdroje [17–21].

Závěr

Mechanismy léky indukovaného rozvoje osteopenie/osteoporózy jsou velmi komplexní a dosud ne zcela pochopené. V klinické praxi se jistě značně uplatňují různé individuální faktory. Hyponatremie (i mírná) byla v posledních letech identifikována jako nezávislý rizikový faktor poklesu kostní minerálové denzity s následným rizikem fraktur. Mezi léky, které mohou svým přímým i nepřímým působením hyponatremii způsobit, patří i diuretika (především tiazidová) a antidepressiva. Z prezentovaného případu vyplývá nutnost pravidelné kontroly mineralogramu a případně časná adekvátní úprava léčby, aby se předešlo životně závažným komplikacím i v dlouhodobém horizontu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

Literatura

1. Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int* 2011; 79(4): 393–403.
2. Ayus JC, Negri AL, Kalantar-Zadeh K et al. Is chronic hyponatremia a novel risk factor for hip fracture in the elderly? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(10): 3725–3731.

3. Žofková I. Léky indukovaná osteoporóza. *Vnitř Lék* 2013; 59(1): 59–63.
4. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Hypertension is a risk factor for fractures. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(2): 103–111.
5. Javed F, Khan SA, Ayers EW et al. Association of hypertension and bone mineral density in an elderly African American female population. *J Natl Med Assoc* 2012; 104(3–4): 172–178.
6. Aluoch AO, Jessee R, Habal H et al. Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10(4): 258–269.
7. Ilić K, Obradović N, Vujašinović-Stupar N. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: a narrative review. *Calcif Tissue Int* 2013; 92(3): 217–227.
8. Kann PH, Hadji P, Bergmann RS. Osteoporose jenseits von Kortison. *Z Rheumatol* 2014; 73(4): 323–328.
9. Tamma R, Sun L, Cuscito C et al. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(46): 18644–18649. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1318257110>>.
10. Hannon MJ, Verbalis JG. Sodium homeostasis and bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(4): 370–376.
11. Lawson EA, Fazeli PK, Calder G et al. Plasma sodium level is associated with bone loss severity in women with anorexia nervosa: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: e1379–e1383. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.12m07919>>.
12. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JBJ et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1822–1828.
13. Miriam Rachel Usala G, Fernandez SJ, Mete M et al. Hyponatremia is associated with increased osteoporosis and bone fractures in a large U. S. health system population. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8):3021–3031. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1261>>.
14. Kruse C, Eiken P, Vestergaard P. Hyponatremia and osteoporosis: insights from the Danish National Patient Registry. *Osteoporos Int* 2015; 26(3): 1005–1016.
15. Kwak MK, Choi D, Lee JH et al. Relationship between decrease in serum sodium level and bone mineral density in osteoporotic fracture patients. *J Bone Metab* 2015; 22(1): 9–15.
16. Afshinnia F, Sundaram B, Ackermann RJ et al. Hyponatremia and osteoporosis: reappraisal of a novel association. *Osteoporos Int* 2015; 26(9): 2291–2298.
17. Li WG, Yu Y, Huang C et al. Nonproton ligand sensing domain is required for paradoxical stimulation of acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) channels by amiloride. *J Biol Chem* 2011; 286(49): 42635–42646. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.289058>>.
18. Weinstein AM. A mathematical model of distal nephron acidification: diuretic effects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(5): F1353–F1364.
19. Kopp KF. Das Bikarbonat-Mangel-Syndrom, Bicarbonate-Deficiency-Syndrom (BDS). Der Bikarbonat-Alkalisch-Plus-BONUS (BBAPB). Tägliche Bikarbonat-Substitution, Wirkung und Nutzen für Wohlbefinden und Gesundheit im Allgemeinen und in der Medizin. Dostupné z WWW: <<http://www.kf-kopp.de/wissenschaftliche-arbeiten/das-bikarbonat-mangel-syndrom-bicarbonate-deficiencysyndrome-bds/>>.
20. Bhuvaneshwar CG, Baldessarini RJ, Harsh VL et al. Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs: selective clinical review. *CNS Drugs* 2009; 23(12): 1003–1021.
21. Bonny O, Edwards A. Calcium reabsorption in the distal tubule: regulation by sodium, pH, and flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(5): F585–F600.

MUDr. Pavel Polák, Ph.D.

✉ pavel.polak@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 29. 7. 2015

Přijato po recenzi 30. 10. 2015