

Fosfátová homeostáza při selhání ledvin je draze vykoupená maladaptivními systémovými důsledky extrémně vysokých koncentrací fosfatoninů – editorial

Sylvie Dusilová Sulková^{1,2}

¹ Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové, vedoucí lékařka prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

² Katedra interních oborů LF UK Hradec Králové, vedoucí katedry prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

Komentář k | Editorial on

Horáčková M et al. Vyšetřování tubulární resorpce fosfátů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. *Vnitř Lék* 2015; 62(12): 1034–1038.

V tomto čísle Vnitřního lékařství je publikována originální práce Horáčkové et al (2. LF UK a FN Motol Praha) [1], která by neměla ujít pozornosti nefrologů, internistů, endokrinologů, osteologů a dalších odborníků zabývajících se hormonálními regulacemi za fyziologických stavů a jejich změnami při nejružnějších nemocech, v daném případě při chronických nemocech ledvin se sníženou renální vylučovací funkcí (bez ohledu na primární nefropatii).

Je známo, že vylučování látek do moči má 2 komponenty: glomerulární filtraci a tubulární transport. Relativní zastoupení těchto 2 komponent je pro jednotlivé látky velmi rozdílné. Inulin je vylučován jen glomerulární filtrací, podíl tubulárních mechanismů je nulový (proto je inulin ideální pro studium skutečné glomerulární filtrace, použitelný je však pouze pro výzkumné účely). Kreatinin, který se využívá pro stanovení vylučovací funkce ledvin v běžné každodenní praxi, je vylučován převážně (avšak nikoliv výlučně) glomerulární filtrací. Protože je však i částečně převáděn do moči tubulárním transportem (tubulární sekrecí), je clearance kreatininu vždy vyšší než skutečná glomerulární filtrace (a tedy i vyšší než naměřená inulinová clearance). Čím nižší glomerulární filtrace, tím vyšší podíl tubulární sekrece na celkovém močovém odpadu kreatininu, a tedy i na naměřené hodnotě clearance kreatininu (vztah však není lineární). Proto nepřekvapí, že autoři zjistili vyšší hodnoty clearance kreatininu než clearance inulinu.

Fosfor je velmi důležitý pro mnoho biologických systémů a molekulárních mechanismů. Přesto se však organismus velmi významně brání jeho akumulaci, na druhou stranu se brání i případné depleci. K tomu disponuje transportními tubulárními mechanismy, v daném případě zpětnou resorpcí (nikoliv tedy sekrecí!) fosfátů. Fosfor je tedy příkladem látky, která je vylučována glomerulární filtrací, avšak její konečné vyloučené množství je velmi

významně ovlivněno tubulárními procesy. Na rozdíl od kreatininu se však nejedná o tubulární sekreci, ale o míru inhibice zpětné resorpce. Zpětná resorpce fosfátů je regulována 2 faktory: parathormonem a fibroblastovým růstovým faktorem (fibroblast growth factor 23 – FGF23). Oba působí stejným způsobem, zvyšují fosfaturii tím, že inhibují zpětné tubulární vstřebávání fosforu [2].

Souhru mezi glomerulární filtrací a tubulárním transportem pro fosfáty (avšak obecně pro všechny vylučované látky) lze charakterizovat termínem „frakční exkrece“ (FE). Tento pro většinu čtenářů abstraktní a složitý termín je ve skutečnosti velmi jednoduchý. Jde o poměr dvou clearance: clearance fosfátů a clearance kreatininu, vyjádřený případně v procentech (FE %).

Za fyziologických okolností (tj. při normální funkci ledvin) je frakční exkrece fosfátů nízká. Organismus vyloučí velké množství fosfátů glomerulární filtrací a snaží se tento fosfor, který potřebuje, získat zpět, tj. převést z tubulů zpět do krve. Zpětné vstřebávání fosfátů je vysoké, konečné vyloučení fosforu je nízké, frakční exkrece je tedy též nízká.

Pokud však glomerulární filtrace klesá (postupná progresse CKD), je vyloučené množství fosforu glomerulární filtrací do tubulů nízké. Hrozí, že nastane akumulace fosforu v krvi a v organismu. V tomto okamžiku organismus zabrání tomu, aby se fosfor z tubulů zpětně vstřebal: zvýší se sekrece parathormonu a sekrece FGF23 (Fibroblast growth factor 23): jeho zdrojem jsou kostní buňky a jeho hlavním stimulačním faktorem je fosfátová zátěž organismu). Konečné množství fosforu v moči stoupne, je vyšší než by odpovídalo samotnému vylučování glomerulární filtrací, frakční exkrece fosforu se tedy zvýší [3].

Až sem jde o děje, které jsou dobře známy a dokumentovány. Pro organismus však nejsou neutrální, naopak, jsou v konečných důsledcích velmi nepříznivé. Fosfor

je sice v krvi dlouho udržen ve fyziologickém referenčním rozmezí a fosfatemie se zvyšuje až při velmi nízké funkci ledvin, avšak za cenu násobků až řádového zvýšení koncentrací fosfatoninů v krvi (přitom FGF23 rutinně neměříme).

Vysoké koncentrace FGF23 (kterými organismus platí za udržení normofosfatemie) nejsou pro organismus inertní, ba právě naopak. Bylo opakovaně doloženo, že vysoké koncentrace FGF23 jsou prognosticky nepříznivé, a to dokonce více než samotná hyperfosfatemie [4]. Kromě fosfaturického efektu patří k fyziologickým účinkům FGF23 i inhibice 1- α -hydroxylázy (neboli vlivem FGF23 klesá produkce kalcitriolu), účinků je však celá řada. Většina z nich je dependentní na koreceptoru, kterým je klotho. Protože klotho při nízké funkci ledvin chybí, dysregulační děje se prohlubují (příkladem je souběžně se vyskytující elevace FGF23 a parathormon – PTH). Toxicita vysokých koncentrací FGF23, jejichž zvýšení nad referenční rozmezí při selhání ledvin dosahuje až tisícínásobných (!) hodnot, je podle posledních poznatků asociována s hypertrofií levé komory [5]. Vysoké koncentrace FGF23 jsou v současné literatuře opakovaně spojovány s nepříznivou kardiovaskulární prognózou pacientů s onemocněním a selháním ledvin, a to na podkladě epidemiologických, klinických i experimentálních dat [6,7]. Fosfor sám o sobě je vysoce nepříznivý pro cévní stěnu (mimo jiné aktivní role v cévních kalcifikacích a následně nejen i orgánové ischemii, ale i hemodynamickým důsledkům, plynoucím například ze ztuhlosti cév a přetížení myokardu) [8]. I parathormon, kterému je věnována pozornost již několik desetiletí (zatímco FGF23 je zkoumán v nefrologii posledních přibližně 10 letech), je pro kardiovaskulární systém nepříznivý (mimo jiné je permissivním faktorem fibrózy myokardu).

Lze shrnout, že homeostáza fosforu, PTH, FGF23 a dalších ukazatelů kostního a minerálového metabolismu při snížené funkci ledvin a při jejich selhání je stále intenzivně studována. Je však nepochybné, že organismus platí za udržení koncentrace fosforu velkou cenu, která je ve svých důsledcích vysloveně nepříznivá.

Práce Horáckové et al má velký klinický význam. Její výsledky ukazují, že při hodnotách kreatininu kolem 300 $\mu\text{mol/l}$ jsou adaptační mechanismy, tj. kapacita fosfatoninů, vyčerpány. Pokud tedy bude pokračovat přívod fosforu do organismu, nejen že se jeho vylučování nezvýší (tubulární mechanismy jsou vyčerpány, resp. na

svém maximu), ale bude pokračovat další zvyšování FGF23 (vyvolané pokračující fosfátovou zátěží). V konečném účinku bude protrahovaná vysoká koncentrace FGF23 nepříznivá, což je dobře doloženo, avšak v praxi včas nerozpoznáno (to bude možné teprve, až budeme měřit nejen fosfatemii a PTH, ale i FGF23).

Kliničtí lékaři, ale i lékové autority, určují pravidla léčby a prevence poruch minerálového metabolismu při selhání ledvin podle sérových koncentrací vápníku a fosforu (případně i PTH). Z uvedeného však jasně vyplývá, že fosfor není postačujícím indikátorem poškození organismu, které plyne ze samotného fosforu, resp. jeho dysregulace při poruše renální funkce. Organismus za zdánlivou homeostázu (detekovanou však pouze na úrovni sérových koncentrací) platí velkou cenu, kterou dosud přehlízíme.

Autoři k této problematice přinesli velmi cenné a konkrétní informace. Za prvé popsali, jak se chová frakční exkrece při snížené funkci ledvin. Ukázali, že významně stoupá. Z toho je evidentní, že musí nastat stimulace fosfaturických faktorů. Za druhé ukázali, že tyto tubulární mechanismy mají svůj strop, a to dlouho předtím, než nastane terminální selhání ledvin. Dosud jsme tento strop neznali, žádná (ani zahraniční) práce se (podle literárních znalostí autorky editoria) takto konkrétně nevyjádřila.

Pokud se v klinické nefrologii spoléháme na běžné základní laboratorní ukazatele (vápník, fosfor), můžeme se domnívat, že minerálová a kostní homeostáza je zachována, neboť zaznamenáváme normofosfatemii. Jednoduché vyšetření odpadu fosforu do moči, resp. jednoduchý přepočít (na úrovni „trojčlenky“), nám poskytne hodnotu frakční exkrece. Ta nás upozorní na „cenu“, za kterou byla takováto normofosfatemie dosažena. Navíc, jak prioritně ukázali autoři práce, od určitého snížení funkce ledvin již další vystupňování tvorby a sekrece fosfatoninů nepřináší efekt.

Jaké jsou závěry pro praxi? Domnívám se, že práce autorů významně přispívá k požadavku změny přístupu k prevenci orgánových důsledků spojených s minerálovou a kostní nemocí při chronickém onemocnění a selhání ledvin. Opatření k minimalizaci fosfátové zátěže je třeba začít aplikovat mnohem dříve než až při selhání ledvin [9]. Zatímco dosud je přístup založen na sledování a korekci koncentrace fosforu v séru, do budoucna je potřeba se soustředit na minimalizaci fosfátové zátěže pro organismus, resp. minimalizaci stimulů pro nadměrnou tvorbu a sekreci fosfatoninů (např. důraz na omezení

Tab. Přístup k řešení a prevenci hyperfosfatemie a jejich příčin a důsledků u pokročilých onemocnění ledvin.
Upraveno podle [5]

	současný přístup	navrhovaná změna
východisko	vysoká koncentrace fosforu přispívá k cévním kalcifikacím a vede ke kardiovaskulárním komplikacím	vysoká fosfaturie poškozuje renální tubuly a přispívá k renální fibróze
cíl	snížit sérovou koncentraci fosforu	snížit sérovou koncentraci FGF23
indikace	ESRD/dialyzovaní pacienti s hyperfosfatemii (= 0,3 % pacientů s CKD)	CKD2-5 s vysokou koncentrací FGF23 v séru (přibližně 35 % pacientů s CKD)

příjmu potravinových aditiv s obsahem fosforu; k diskusi je i časnější podávání vazačů fosfátů v zaživacím traktu), jak ukazuje [tab.](#)

Podpořeno MZ ČR RVO (FNHK, 00179906) a programem PRVOUK P37/11.

Literatura

1. Horáčková M, Schüick O, Sotorník I et al. Vyšetřování tubulární resorpce fosfátů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. *Vnitř Lék* 2015; 61(12): 1034–1038.
2. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, a magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(7): 1257–1272.
3. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(9): 1427–1435.
4. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359(6): 584–592.
5. Heine GH, Seiler S, Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(8): 3072–3081.
6. Negri AL. Fibroblast growth factor 23: associations with cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(1): 9–17.
7. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ et al. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(6): 1049–1058.
8. Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2015; pii: gfv111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv111>>.
9. Kuro-O M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Kidney Suppl* 2013; 3(5): 420–426.

prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

✉ sylvie.dusilova@fnhk.cz

Hemodialyzační středisko FN, Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 28. 9. 2015