

dičním“ rizikovým faktorům přistupují další, spojované přímo se selháním ledvin („uremia-related“) či s dialyzační léčbou („dialysis related“). Takovýchto tzv. „netradičních“ rizik je při funkčních renálních poruchách velmi velký počet, navíc jejich působení není izolované, ale v komplikovaných propojeních včetně terminálních dysregulací. Jedním z hlavních uremických toxinů, přímo i nepřímo spojených s kardiovaskulárním závažným poškozením, je opět fosfor (3).

Vysoké kardiovaskulární riziko při chronickém onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD) a zejména při terminálním selhání (end-stage renal disease – ESRD) je známé mnoho let (8). Avšak možnost, že by toto riziko bylo spojené s toxicitou fosforu, byla dlouho opomíjena. Ještě v roce 1998, kdy Block et al poprvé popsal zvýšené riziko mortality u pacientů s vyšší fosfatemí, možnost kauzality vůbec nezvažoval (9).

První zmínka o možném příčinném vztahu mezi hyperfosfatemí a poškozením cév a myokardu se objevila v písemnictví v roce 1999 (10). Autoři již v názvu svého článku označili fosfor za „tichý zabiják“ (silent killer) dialyzovaných pacientů, analyzovali důvody, ze kterých vyvodili, že „pro dialyzovaného pacienta je kostní nemoc mnohem menší zlo než kardiovaskulární důsledky, které z jeho kostní nemoci plynou“ (přeloženo volně). Takto začala cesta nefrologů do hlubin uvedených v názvu této práce.

Cílem předkládaného textu je přiblížit poznatky, které postupně, avšak definitivně prokázaly přímou kauzální souvislost mezi kostní a minerálovou poruchou (reprezentovanou zejména hyperfosfatemí a hyperparatyreózou) a kardiovaskulárními komplikacemi, které představují hlavní příčinu morbidit i mortality dialyzovaných pacientů, a též uvést současný přehled možných a dostupných řešení. Šíří nových dílčích témat a jednotlivých poznatků ilustruje částečně Tab. 1 (11).

K vybraným okruhům, které budou zmíněny, patří role fosforu při vzniku a progresi sekundární hyperparatyreózy a minerálové a kostní nemoci; další a jiné projevy fosfátové toxicity; základní poznatky o fos-

fatonech (PTH a FGF-23) a jejich vzájemném vztahu i vztahu k aktivnímu vitaminu D; dále současné terapeutické možnosti pro zabránění akumulace fosforu. Zmíněna bude i podstata nejen funkčních, ale i morfologických změn kardiovaskulárního systému, zejména aktivní role fosforu pro vznik mediokalcinózy. Pro úplnost upozorníme na krajní závažnou komplikaci, opět s klíčovou rolí fosforu v patogenezi, na kalcifylaxi.

## Fosfor v patogenezi a progresi sekundární hyperparatyreózy

Sekundární hyperparatyreóza (SHPT) je očekávaným důsledkem chronického onemocnění a zejména chronického selhání ledvin (2, 12–14). Patogenetické mechanismy, bez ohledu na komplexnost a složitost, lze zjednodušeně rozdělit do 2 linií:

- chybějící vylučovací funkce ledvin,
- chybějící endokrinní funkce ledvin.

**Chybění endokrinní funkce** vede k deficitu kalcitriolu. Přítomnost kalcitriolu reguluje přepis genetické informace pro tvorbu PTH v buňkách příštítných tělísek. Pokud chybí vazba kalcitriolu na jaderný vitamin D receptor (VDR), přepisuje se gen pro PTH více, než je potřeba. Tvorba PTH se zvyšuje. Naopak, kalcitriol i parikalciol po aktivaci VDR a následující složité intracelulární kaskádě intenzitu genové transkripce snižují. Pokud chybí endokrinní funkce, není aktivní vitamin D v ledvinách tvořen a vzniká podklad pro hyperparatyreózu, a sice velké množství přepsané genové informace. Genový transkript, vzniklý přepisem genetické informace, má určitou životnost, během které se z transkriptu přepisuje vlastní PTH. Pokud je transkriptu málo (funguje kalcitriol ve vazbě na VDR), avšak jeho životnost je prodloužena, stále není hyperparatyreóza zažehnána. Vitalitu transkriptu pro PTH prodloužuje zejména hypokalcemie (!) a hyperfosfatemie (!), a to změnou balance mezi ochrannými faktory a endonukleázami (12, 13, 15).

**Tab. 1.** Vývoj poznatků o patogenezi a klinickém významu cévních kalcifikací a roli fosforu při selhání ledvin (podle (11))

|           |   |
|-----------|---|
| 2000–2001 | Koronární kalcifikace (CAC skóre) jsou výrazné již u mladých dialyzovaných osob<br>Aktivní role fosforu v indukci cévních kalcifikací (změna fenotypu VSMC) |
| 2001–2002 | Cévní kalcifikace přímo a nezávisle zhoršují prognózu ESRD pacientů<br>Sevelamer zpomaluje cévní kalcifikace při ESRD („Treat To Go“ studie)                |
| 2002–2003 | Nízký sérový fetuin A asociován s horší prognózou ESRD pacientů<br>Rozdíl v prognóze dialyzovaných pacientů léčených různými aktivními VDRA                 |
| 2003–2004 | 2003 – K/DOQI „guidelines“ pro kostní metabolismus<br>Negativní vliv poruchy minerálového metabolismu na prognózu ESRD pacientů                             |
| 2004–2005 | Hodnoty Ca, P a PTH ovlivňují přežívání dialyzovaných pacientů<br>Hyperfosfatemie snižuje přežívání i u nedialyzovaných pacientů s CKD                      |
| 2005–2006 | FGF-23/Klotho reguluje metabolismus fosforu a vitaminu D<br>Cinaclet snižuje cévní kalcifikace in vivo  |
| 2006–2007 | Sevelamer nemá výhodu (oproti Ca vazačům) pro přežívání ESRD pacientů<br>Vitamin K má antikalcifikační potenciál  |
| 2007–2008 | Rozdílné VDRA mají rozdílný vliv na vznik cévních kalcifikací<br>Adynamická kostní nemoc u ESRD pacientů je asociována s kalcifikacemi                      |
| 2008–2009 | Fosfor má negativní vliv na „cévní zdraví“ („vascular health“)<br>Hyperfosfatemie a hyperkalcemie + „uremické prostředí“                                    |
| 2009–2010 | 2009 – KDIGO „guidelines“<br>Těsný vztah mezi kostním a cévním „zdravím“ („kostní a cévní osa“)   |

VSMC – buňky hladké cévní svaloviny (vascular smooth muscle cells), VDRA – aktivátor receptoru pro vitamin D (vitamin D receptor activator), K/DOQI – Kidney Disease outcome quality initiative (iniciativa USA – „National Kidney Foundation“)