

Nyní k druhé linii, **chybějící vylučovací funkci**. Nejdůležitější roli zde hraje fosfor. Pro organismus je zřejmě tak toxický, že již při malém snížení glomerulární filtrace se aktivují kontraregulačně působící mechanismy (12, 15, 16). Jejich úkolem je zvrátit riziko retence fosforu. Mechanismus spočívá v aktivní inhibici zpětného vstřebávání fosforu v renálních tubulech. Látky, které zvyšují exkreční frakci (frakční exkreci) fosforu, se nazývají fosfatoniny. Dva „fyziologické“ fosfatoniny (PTH a FGF-23) budou popsány v dalším textu. Jejich aktivita je zprvu funkční a přiřování k „trade-off“ termínu – „něco za něco“ – je vlastně správné. Organismus platí za to, že bude zbaven fosforu. Cena je splatná v budoucnosti a není malá. Při terminální ztrátě vylučovací funkce ledvin „obchod“ končí, ale aktivita fosfatoninů nikoliv. Obě výše zmíněné dráhy vzniku a fixace hyperparatyreózy jsou podle současných poznatků pevně propojeny „můstkem“, který představuje FGF-23.

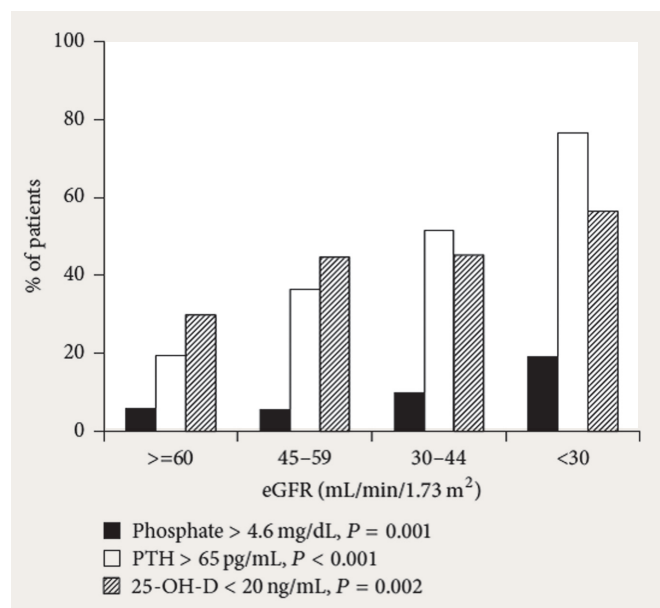
Z výše uvedeného vyplývá význam fosforu v patogenezi SHPT: s elevací PTH je spojen přímo (mechanismus „trade-off“) i nepřímo (deficit kalcitriolu v důsledku FGF-23). Navíc, fosfor sám o sobě prodlužuje životnost genového transkriptu pro PTH a patří ke stimulátorům patologické hyperplazie PT (2, 13, 15).

Uremická toxicita, uremické toxiny. Fosfor je uremický toxin

Konkrétních uremických toxinů a retinovaných molekul je mnoho a jsou stále dál zkoumány (17). Zjednodušeně se dělí na látky s malou molekulovou hmotností (urea, kreatinin), které se při dialýze dobře eliminují, látky se středně velkou molekulou (β_2 -mikroglobulin, relativní molekulová hmotnost 11 800), které se běžnou dialýzou neodstraňují, ale přestupují difuzí a hlavně konvekcí přes vysokopropustné (high-flux) dialyzační membrány (metoda on-line hemodiafiltrace) a látky, resp. toxiny, vázané na bílkoviny (např. indoxylsulfát), které nejsou eliminací odstraněny, resp. jejich odstranění je jen velmi malé (18). K velmi významným uremickým toxinům se řadí i fosfor (3, 16, 19). Jeho eliminační charakteristika při dialýze je specifická: malá molekula sice umožňuje přestup přes membránu, limitující je však vícekompartimentová distribuce v organismu. Rychlost přestupu fosforu z ostatních kompartmentů do krve je nižší, než eliminace dialýzou. Proto základním požadavkem je zde délka procedury.

Tedy blíže neurčená „toxicita“ fosforu byla dokumentována již před více než 20 lety (8). Analýza dat dvou velkých kohort dialyzovaných pacientů (rok 1990 a rok 1993) ukázala, že hyperfosfatemie je nezávislým rizikovým faktorem mortality. Zvýšení koncentrace fosforu nad 6,5 mg/dl (nad 2,01 mmol/l, převodní koeficient z mg/dl na mmol/l je 0,3228) bylo po zohlednění („adjustaci“) demografických a dalších dat spojeno s rizikem o 27 % vyšším než při normofosfatemii (2,4–6,5 mg/dl). Se zvyšující se koncentrací fosforu dále stoupalo. Prognosticky nepříznivé byly sice i vysoké koncentrace PTH, ale mortalita asociovaná s hyperfosfatemií byla významněji a navíc na hodnotě PTH nezávislá. Sérová koncentrace kalcia mortalitu neovlivňovala. I když autoři v závěru zdůraznili nutnost korekce hyperfosfatemie, vlastní příčinu vyšší mortality ve spojení s hyperfosfatemií považovali za nejasnou. Jen pro zajímavost (pro srovnání s dnes zjišťovanými koncentracemi v dialyzačních programech) uvádíme tehdejší konkrétní hodnoty: průměrná fosfatemie 6,2 mg/dl (2,0 mmol/l);

Obr. 1. Prevalence hyperfosfatemie (4,6 mg/dl = 1,48 mmol/l), hyperparatyreózy a deficitu vitamínu D (25D, monohydroxylovaná forma – po hydroxylaci v játrech; tato forma vitamínu D je ukazatelem zásob vitamínu D v organismu; 20 ng/ml = 50 pmol/l) (podle (35))



ve 30% byla fosfatemie nad 7 mg/dl (nad 2,26 mmol/l) a u 10% pacientů nad 9 mg/dl (nad 2,9 mmol/l) (8). Vidíme, že současné koncentrace se liší jen snížením extrémních hodnot.

Koncentrace vápníku v této práci neukázaly žádný vztah k mortalitě. Závěry pozdějších studií byly různorodé. Jako rizikové se ukázaly buď až velmi vysoké (méně často i velmi nízké) koncentrace kalcia v krvi. Sami zastáváme stanovisko, že kalcemie sama o sobě není prognosticky jednoznačná. Koncentrace kalcia v krvi není spolehlivá, neodráží zásoby kalcia v organismu (20). Korekce hypokalcemie u dialyzovaných pacientů není zcela bezpečná a u některých pacientů může být i kontraproduktivní (ukládání do mimokostních tkání, zejména do cév, spolu s fosforem).

Přímá i nepřímá toxicita fosforu pro myokard, a zejména pro cévní stěnu, je zmíněna v samostatné části textu.

Možnosti a limity prevence a léčby hyperfosfatemie

Po objevu toxicity fosforu se rozběhly početné studie zaměřené na možnosti dosažení normofosfatemie, ať již eliminací při dialýze, snížením obsahu fosforu v potravě či zabráněním vstřebání fosforu z potravy pomocí vazačů fosfátů v zažívacím traktu. Pochopitelně, nejbližší k úspěchu je aplikace všech tří postupů souběžně (3).

Dieta s omezením fosforu znamená vynechání potravin s konzervanty a aditivy (potravinová „éčka“ s fosforem), velkým omezením mléčných výrobků včetně sýrů a dalšími mnohými doporučeními. Obecně se preferuje příjem bílkovin rostlinného (neživočišného) původu. Limitem pro praxi je riziko malnutrice – každá potrava s obsahem bílkovin obsahuje fosfor, a přísná restrikce fosforu může skončit až deficitem živin (21).

Vazače fosfátů v zažívacím traktu jsou známy téměř od počátku dialyzačního léčení. Tehdejší pacienti měli nejen vysoké sérové koncen-