

Fosfor a cévní kalcifikace

Definice a texty věnované problematice CKD-MBD se cíleně zaměřují i na klinický význam a detekci cévních a dalších kalcifikací (19, 28, 31). Pokud jsou zjištěny, je třeba pacienta považovat za kardiologicky vysoce rizikového.

V cévních kalcifikacích kupodivu není rozhodující samotný vápník, ale – fosfor! Působení fosforu v genezi kalcifikací, umístěných naprosto nefyziologicky v cévní stěně (vrstva svalové hladké svaloviny), není pasivní (prosté ukládání, spolu s vápníkem), ale aktivní (3, 33, 34). Fosfor dokáže aktivně změnit fenotyp buněk hladké cévní svaloviny v buňky podobné buňkám kostním. Ty produkují „matrix“, a do té se fosfor (spolu s vápníkem) ukládá. Výsledkem je tzv. mediokalcinóza tepen. Nejde o nějaký ojedinělý či málo zřetelný nález. Naopak – u pacientů v dialyzačním programu (někdy již v predialýze) zaznamenáváme na RTG snímcích viditelné (kalcifikované) cévy, resp. arterie až do periferie. Mediokalcinóza koronárních tepen je příčinou tzv. „microvessel disease“, „onemocnění malých cév“. Při myokardiální lokalizaci je klinický obraz totožný jako při ischemii na podkladě aterosklerózy. Mediokalcinóza, na rozdíl od aterosklerózy (která je u dialyzovaných pacientů rovněž silně vyjádřena), zhoršuje dodávku kyslíku tím, že cévní stěna ztrácí pružnost a adaptaci na aktuální koronární průtok (5–7, 33, 34).

Právě aktivní role fosforu v přímém poškození cévní stěny je podstatou toho, že fosfor, resp. jeho akumulace, či dokonce hyperfosfatemie, jsou skutečně považovány za toxické. Dominanta fosforu v procesu kalcifikace cévní stěny je velká a potřebný vápník je „nalezen“ vždy, bez ohledu na koncentraci vápníku v krvi.

Adaptivní a maladaptivní role fosfatoninů

Základní charakteristika zprvu pozitivních obou fosfatoninů již byla popsána (12). Oba působí aktivně na transportní mechanismus fosforu v renálních tubulech, který inhibují (odtud název „fosfatoniny“). V dalších účincích však je jejich role rozdílná: zatímco PTH zvyšuje renální hydroxylaci 25-hydroxycholecalciferolu, FGF-23 ji snižuje. FGF-23 a PTH mají tedy shodný účinek ve vztahu k bilanci fosforu. Naopak, FGF-23 a PTH mají rozdílný účinek ve vztahu k bilanci kalcia. Zatímco kalcium snižuje parathormon, na FGF-23 má vliv opačný (při kalciové zátěži FGF-23 stoupá) (12).

Jak známo, tvorba kalcitriolu je řízena renální 1 α -hydroxylázou. Oba fosfatoniny tento enzym regulují, avšak nejsou samy. Výsledná koncentrace kalcitriolu v krvi je odrazem nejméně 4 souběžně působících vlivů:

- zachovalý renální parenchym,
- dostupnost prekurzoru, tj. dostatek vitamínu D v organismu,
- aktivita příštítných tělísek,
- koncentrace a aktivita FGF-23.

Zatímco první 3 vlivy tvorbu kalcitriolu podporují a podněcují, resp. k ní přímo přispívají, poslední zmíněný (FGF-23) působí jednoznačně a silně negativně – tvorbu kalcitriolu tlumí (degraduje enzym zodpovědný za tvorbu).

Při finální maladaptaci patří FGF-23 i PTH mezi významné uremické toxiny. Představují tzv. „netradiční“ („uremia related“) rizikové faktory poškozující kardiovaskulární systém, s velmi vážnými důsledky (35–7).

Parathormon je mimo jiné permissivním faktorem fibrotizace myokardu (38, 39). Fibrotizace sama jako důsledek nepoměru mezi hypertrofovaným myokardem a původním cévním zásobením. Při takto vzniklé „mikroischemii“ reaguje srdce vznikem mikrožejev, dochází k fibróze tkáně myokardu. Na této změně se aktivně účastní i PTH.

K doloženým a/nebo stále studovaným účinkům a důsledkům vysokých koncentrací FGF-23 u pacientů s onemocněním, resp. selháním ledvin patří predikce budoucí refrakterní hyperparatyreózy, rychlejší progresse CKD a obecně nepříznivá prognóza. Je doložen přímý kardio-vaskulární toxický vliv, jeho molekulární podstata se zkoumá (12, 15, 39–41).

K problematice kalcia

V počátcích dialyzační léčby nebyla z kalcia žádná obava, naopak (bilance kalcia při selhání ledvin byla považována za negativní). Vazače fosfátů byly na kalciové bazi (prvním dostupným vazačem fosfátů byl uhličitán vápenatý, kalciumkarbonát). Koncentrace (difuzibilního) kalcia v dialyzačním roztoku 1,75 mmol/l byla běžná. Ani sekundární hyperparatyreóza neupozornila na žádné riziko, neboť byla (a je) prováděna normokalcemií.

Po dlouhou dobu ani léčba aktivními metabolity vitamínu D neupozornila na to, že kalciová bilance při selhání ledvin již vlastně dávno není negativní. Naopak! Pokud používáme léky s obsahem kalcia, navyšujeme koncentraci kalcia v dialyzačním roztoku, a zvyšujeme přívod kalcia metabolity vitamínu D, je bilance vždy pozitivní. Velikost takto „dodaného“ kalcia však nelze určit, a nelze ji ani odhadnout (vstřebávání kalcia z kalciových přípravků je silně variabilní). Doporučené koncentrace kalcia v krvi u dialyzovaných pacientů jsou identické s laboratorním referenčním rozmezím (28). Jejich dosažení však u části pacientů je problematické, při souběžné malnutrici či zánětu až nemožné (20, 27).

Kalciová bilance po podání vitamínu D je pozitivní. Nativní vitamin D ji zvýší nejméně. Kalcitriol má vyšší hyperkalcemizující potenciál než parikalcitol. Nejvyšší hrozba byla časově shodná s obdobím, kdy byl (přechodně) dostupný intravenózní kalcitriol; záhy byl nahrazen právě parikalcitolem, který používáme stále, ale opatrně.

Pozitivní kalciová bilance by mohla být pozitivní pro metabolismus kostí. Při selhání ledvin však bohužel často nevíme, zda dodané kalcium bude skutečně aponováno do kostí (viz doprovodná sekundární hyperparatyreóza a na druhé straně viz posun rovnováhy prokalcifikačních a protikalcifikačních faktorů z hlediska kalcifikace cév) (3, 33, 34).

Pozitivní kalciová bilance se účastní patogeneze mimokostních kalcifikací měkkých tkání a kalcifikací stěny arterií všech kalibrů. Podílí se na poškození kardiálních myocytů. Spolu s fosforem zvyšuje tuhost cévní stěny a mechanismem srdečního přetížení (afterload) přetěžuje srdce (20).

I při selhání ledvin je někdy nutné kalcium do organismu doplnit. Typicky při „fenotypu osteomalacie“, kdy je kalcium spíše nižší a je vyšší kostní ALP. V pozadí je deficit vitamínu D. Další situací je syndrom „hladové kosti“ („hungry bone syndrome“) (42). Naopak, při hypokalcemii asociované s hypoparatyreózou, jsme zdrženliví. Veškeré dodané kalcium zůstává v organismu, dialyzační procedura s nižším kalcielem není řešením, neboť odstraní jen aktuálně volné kalcium. Cévní kalcifikace jsou již ireverzibilní, a ve své podstatě progresivní.