

adaptivní. Negativní účinky parathormonu u dialyzovaných pacientů zahrnují nejen postižení kosti, ale i postižení srdce, cév, imunitního systému a dalších orgánů. Parathormon je řazen mezi uremické toxiny (24). Rovněž nefyziologicky vysoké koncentrace FGF-23 působí v organismu negativně (25).

Moderní farmakoterapie SHPT, její možnosti a úskalí

Současné farmakoterapeutické postupy zahrnují léky pro snížení vstřebávání fosforu v zažívacím traktu, léky regulující tvorbu PTH, resp. úroveň genové transkripce (aktivní vitamin D, selektivní VDR aktivátory) a léky zasahující na úrovni receptoru pro kalcium (CaSR, calcium-sensing receptor). Všechny skupiny lze kombinovat. Podrobnější informace přináší literatura (26, 27). V dalším textu zmíníme některé z příčin, proč je tato problematika stále živá.

Vzhledem k závažným důsledkům pokročilé SHPT je třeba věnovat pozornost již iniciálním stádiím. Terapeuticky se zde vysloveně nabízí snížení fosforu v dietě, pochopitelně nikoliv za cenu snížení přívodu proteinu natolik, aby hrozila malnutrice. Lze předpokládat, že při nízkofosfátové dietě nenastanou intenzivní adaptivní procesy, nedojde k vysoké produkci FGF-23 ani k rozvoji (těžké) hyperparathyreózy. Jak je tomu však s příjmem fosforu v praxi?

Fosfor je v různém množství obsažen v bílkovinách, nejvíce v mléčných výrobcích, rybách a sýrech. Mnohem důležitější je však fosfor obsažený v aditivech, konzervantech, barvivech, tj. v tzv. potravinových „ěčkách“ – tento fosfor je v zažívacím traktu prakticky stoprocentně vstřebán. Bohužel, tato jednoduchá terapeutická strategie, tj. vynechání potravinových „ěček“ je mezi pacienty málo známá a podceňují ji i lékaři, resp. zdravotníci (28). Stojí za zmínku, že rostlinné bílkoviny obsahují fosfor v nevstřebatelné formě a jsou tedy vlastně pro nefrologické pacienty vhodnější. Existují podrobná vypracovaná doporučení a schémata ohledně obsahu fosforu ve stravě nefrologických pacientů. Příkladem je obrázková „fosfátová pyramida“ s rozdělením potravin podle obsahu fosforu, množství bílkovin a dostupnosti, resp. vstřebatelnosti fosforu (29). Edukace a motivace pacientů tímto směrem je dosud však nedostatečná.

Ani moderní farmakoterapie (kalcimimetika, aktivní vitamin D, resp. jeho syntetická analoga) nepostihuje patofyziologické procesy komplexně (26, 27). Jednak chybí zásah na receptor pro FGF-23 (viz dále), a také není dostatečná kontrola posttranskripčních dějů po přepisu genové informace pro PTH. Opět, i zde je důležitá role fosforu. Při hyperfosfatemii je životnost mRNA pro PTH prodloužena a při stejné intenzitě genového přepisu se vytvoří více PTH (3).

V souvislosti s neúplnou odpovědí SHPT na léčbu je vhodné zmínit i poruchu na receptorové úrovni: oba receptory, VDR i CaR, jsou totiž při selhání ledvin významně méně exprimovány. Efekt aktivního (metabolitu) vitaminu D na inhibici genové transkripce je pak nižší než očekávaný a léčba VDR aktivátory je nejen neúčinná, ale dokonce kontraproduktivní (hyperkalcemie a hyperfosfatemie; ale také „odbrzdění“ původní „rezistence skeletu na PTH“, tj. akutní akcelerace kostních změn a jejich klinických projevů. V klinické praxi bývá problémem odlišení rezistence na léčbu od nevhodného dávkovacího schématu (13).

Suplementace kalcia u dialyzovaných pacientů musí být uvážlivá, neboť v mezidialyzačním období chybí eliminační možnosti

a kalciová bilance je i během dialýzy pozitivní. Sérová koncentrace kalcia je jen málo vypovídající a vždy musíme zvažovat, zda podávané kalcium je zabudováno do kostí, či se ukládá spolu s fosforem do cévních stěn.

Ve vybraných, avšak dosud jen ojedinělých případech adynamické formy kostní nemoci při selhání ledvin se lze pokusit o léčbu rekombinantním parathormonem, který má potenciál obnovit kostní obrát; v detailech odkazujeme na literaturu (31).

Vitamin D, FGF-23 a klotho

Tyto tři jen volně spojené oblasti problematiku kostních změn při selhání ledvin významně doplňují. Každá z nich představuje velmi důležitou a rozsáhlou oblast, zde jsou zmíněny jen vybrané základní a stručné informace ve vztahu k SHPT.

Fibroblastový růstový faktor (FGF-23)

Fibroblastový růstový faktor 23 se tvoří v kostních buňkách, osteocytech a osteoblastech. Kost je zde vlastně aktivním endokrinním orgánem s úlohou adaptace na zátěž organismu fosfátem, avšak současně při nastalé maladaptivní extrémní syntéze FGF-23 se stává jedním z cílů orgánového poškození.

FGF-23 byl zmíněn v souvislosti se svým fosfaturickým účinkem a také jako významný inhibitor aktivity renální alfa-hydroxylázy. K jeho dalším fyziologickým účinkům patří mimo jiné i inhibice sekrece PTH po vazbě na svůj receptor na povrchu buněk příštítných tělísek. Mnohé regulační účinky, které FGF-23 prostřednictvím svého receptoru vykazuje, jsou však aktivní pouze za přítomnosti klotho (klotho je koreceptorem FGF-23 receptoru). Klotho se fyziologicky tvoří v ledvinách a při selhání ledvin chybí. Proto jsou příštítná tělíska pacientů se selháním ledvin na účinek FGF-23 rezistentní (viz dále).

Klotho

Klotho je protein vytvářený v ledvinách, má mnoho biologických funkcí, je spojen s výrazem „elixír mládí“. Mimo jiné zvyšuje fosfaturii, udržuje funkci ledvin a na molekulární úrovni inhibuje vstup fosforu do buněk hladké cévní svaloviny, čímž snižuje kalcifikaci mediální vrstvy cévních stěn (17). Jedním z důsledků chybění klotho při selhání ledvin je i rezistence cílových tkání na účinek FGF-23, v daném případě rezistence příštítných tělísek na rezistence na FGF-23 při nepřítomnosti klotho (viz výše).

Farmakologická či jiná možnost ovlivnění příštítných tělísek zásahem na klotho-FGF-23 receptorovém komplexu při selhání ledvin není známa, žádná farmakoterapie toto neumožní. Zřejmě i tato okolnost přispívá k tomu, že i přes nepochybné pokroky stále není možné farmakologicky SHPT plně kontrolovat. Teoreticky je jedinou možností velmi časná restrikce přívodu fosforu do organismu, aby k elevaci FGF-23 nedocházelo. Tvorbu FGF-23 však zvyšuje i hyperkalcemie a řada dalších faktorů.

Vitamin D

V současné době je suplementace nativního vitaminu D u nefrologických pacientů na většině pracovišť již samozřejmostí (30). V nefrologii