

Hyperfosfatemie jako závažná komplikace chronické renální insuficience a chronického selhání ledvin.

I. Etiopatogeneze, důsledky a diagnostika.

J. Smržová

dialyzační a nefrologické oddělení Interní gastroenterologické kliniky Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Souhrn: Poruchy kalciofosfátového metabolismu se začínají rozvíjet již při mírném až středně závažném poklesu renální funkce při hodnotách glomerulární filtrace kolem 1 ml/s a postihují až 5 % populace. Tendence k retenci fosfátů zahajuje složitou kaskádu dějů, která končí sekundární hyperparatyreózou, renální osteopatií a poruchami metabolismu kalcia. Celý proces vede k tvorbě extraoseálních kalcifikací, urychlené ateroskleróze a zvýšení mortality pacientů. Cílem tohoto sdělení je shrnout aktuální poznatky v etiopatogenezi, klinických důsledcích a diagnostice poruch kalciofosfátového metabolismu při snížené funkci ledvin. Jako východisko jsou uvedeny poznámky k metabolismu kalcia, fosforu a kalcitropních hormonů při normální funkci ledvin. Dále jsou rozebrány příčiny hyperfosfatemie obecně a zvláště jsou rozvedeny příčiny hyperfosfatemie u dialyzovaných. Zvláštní kapitola je věnována klinickým důsledkům hyperfosfatemie. V závěru jsou pak vyjmenovány dostupné diagnostické prostředky. Pochopení etiopatogeneze poruch kalciofosfátového metabolismu je podmínkou úspěšné léčby, která by měla být v rukou nefrologů, internistů a praktických lékařů.

Klíčová slova: hyperfosfatemie – renální osteopatie – parathormon – renální insuficience – hemodialýza – etiopatogeneze

Hyperphosphataemia as an important complication of chronic renal insufficiency and chronic renal failure, part 1 – etiopathogenesis, consequences and diagnostics

Summary: Abnormalities of calcium-phosphate metabolism start developing as early as in mild to moderate renal insufficiency when the glomerular filtration rate drops to 1 ml/s. As a result, the abnormalities can be found in up to 5% of population. The tendency towards the phosphate retention initiates a complicated cascade of disorders that ends in secondary hyperparathyroidism, renal bone disease and calcium-phosphate metabolism disturbances. The whole process leads to extraosseal calcifications, accelerated atherosclerosis and rise in mortality. Understanding pathogenetic mechanisms of calcium-phosphate metabolism disturbances well is vital for successful treatment that should be carried out by nephrologists, medical doctors and general practitioners. The aim of this paper is to summarise the up-to-date information related to etiopathogenesis and clinical consequences of calcium-phosphate metabolism disturbances in renal insufficiency as well as possible diagnostic approaches. In the first part, the metabolism of phosphorus, calcium, vitamin D and parathormone in patients with normal renal function is briefly described. Further, the possible causes of hyperphosphataemia are analysed while special attention is paid to hyperphosphataemia in dialysed patients. A separate chapter is devoted to clinical consequences of hyperphosphataemia. Last, available diagnostic means are listed.

Key words: hyperphosphataemia – renal bone disease – parathormone – renal insufficiency – haemodialysis – etiopathogenesis

Úvod

Se stárnutím populace přibývá i nemocných s poruchou funkce ledvin. Ač je problém s hodnocením jednotlivých epidemiologických údajů, lze říci, že v současné době téměř 5 % populace má glomerulární filtraci nižší než 1 ml/s, tedy nižší než 50 % normy [19,41]. To odpovídá středně závaž-

nému až závažnému snížení glomerulární filtrace až selhání ledvin, tedy chronickému onemocnění ledvin stadia III–V podle K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) [16]. Ač samozřejmě zdaleka ne u všech těchto nemocných dojde časem k selhání ledvin, je třeba vědět, že již při tomto poklesu renální funkce

dochází k výrazným metabolickým změnám v organismu, které ovlivňují morbiditu i mortalitu pacientů.

Ke známým komplikacím snížené funkce ledvin patří kromě anémie, hypertenze, poruchy látkové přeměny vody, sodíku, draslíku, lipidů a cukrů i poruchy kalciofosfátového metabolismu. Ty zahrnují zejména poruchy

metabolizmu fosforu, vápníku, vitamínu D a parathormonu, které jsou značně rozmanité, liší se pacient od pacienta a mění se u jednotlivých nemocných i v čase. Jejich patogeneze je značně složitá a dosud není zcela objasněna. Roli zde hraje porucha funkce ledvin, nedostatečná očišťovací schopnost dialýzy, neadekvátní léčba metabolity vitamínu D či kalciiem a další aspekty. Zájem o tuto problematiku v posledních letech výrazně stoupá, neboť se ukazuje, že u dialyzovaných pacientů má hyperfosfatemie velký dopad nejen na morbiditu, ale i na mortalitu.

Poruchy kalciofosfátového metabolismu lze pozorovat již při poklesu glomerulární filtrace na hodnoty kolem 1,0–1,5 ml/s. Prvním krokem tohoto komplexu poruch je snížené vylučování fosforu, který vede ke zvýšené funkci příštítných tělísek a posléze k nárůstu fosfatemie, takže u dialyzovaných je hyperfosfatemie pravidlem. Teprve později, při glomerulární filtraci 0,8–1,3 ml/s, se objevuje pokles hladiny kalcitriolu a kalcia.

Podle odhadů by středně a více sníženou funkcí ledvin mělo v České republice trpět téměř 500 000 lidí (což odpovídá epidemiologickému údaji 5 % populace). Část z nich o svém onemocnění ledvin neví. Vzhledem k tomuto vysokému počtu pacientů a malému počtu nefrologů je řada těchto nemocných v rukou internistů, případně praktických lékařů, pro něž tak shrnutí problematiky může být přínosné.

V tomto sdělení se zaměříme nejprve na zopakování základních údajů i uvedení nových poznatků týkajících se metabolismu fosforu a kalcia při normální a snížené funkci ledvin, poté shrneme příčiny hyperfosfatemie při selhání ledvin a její dopad na organismus. V závěru se budeme zabývat současnými diagnostickými možnostmi poruch kalciofosfátového metabolismu. Jejich léčba pak bude předmětem následujícího sdělení.

Poznámky k metabolismu fosforu a kalcia Kalciofosfátový metabolismus při normální funkci ledvin

Fosfor

Fosfáty představují hlavní intracelulární anion. V buňkách se nachází 10–20 % celkového tělesného fosforu. Většina (80–90 %) fosforu je uložena v kostech, zatímco v extracelulární tekutině je ho pouze kolem 1 % z jeho celkového množství. Nicméně jen fosfor v séru je dostupný přímému měření. Jeho fyziologická hladina je 0,8–1,5 mmol/l, zhruba 12 % z toho je vázáno na bílkoviny séra [28,35].

Denní příjem fosforu dosahuje při nízkofosfátové dietě 800–1 200 mg, při běžné evropské stravě však i 2 000 mg. Z tohoto množství je resorbováno asi 75 %. Intenzita střevní resorpce je výrazně ovlivněna kalcitriolem.

Vylučování fosforu se děje především ledvinami. Volná (na bílkoviny nevázaná) frakce fosforu je filtrována a částečně zpětně resorbována, a to zejména v proximálním tubulu. Frakční exkrece dosahuje 7–20 % a je zvyšována parathormonem a snižována vitaminem D a růstovým hormonem. Zčásti se fosfor vylučuje i stolicí [28].

Vápník

99 % vápníku se nachází v kostech a pouze 1 % v extracelulární tekutině. Intracelulární koncentrace jsou velmi malé. Sérová koncentrace kalcia se pohybuje mezi 2,25–2,65 mmol/l, z toho je 40 % vázáno na sérové proteiny (a tedy nefiltrovatelné), 15 % je komplexně vázáno s fosfáty a citráty a 45 % představuje tzv. ionizované kalcium (filtrovatelné) [28,29].

Příjem kalcia v potravě činí denně 700–2 000 mg. Vstřebává se zejména v duodenu a jejunu, zčásti aktivně, zčásti pasivně. Střevní resorpce je podporována kalcitriolem a méně parathormonem.

Kalcium se vylučuje především stolicí a močí; potem odchází jen malá část. Na bílkoviny nevázaný vápník je

filtrován a z 97–99,5 % zpětně resorbován. Resorpce probíhá aktivně i pasivně – to zejména v tlusté části Henleovy kličky. Aktivní transport je zvyšován kalcitriolem a parathormonem [28].

Kalcitropní hormony

Metabolismus fosforu je řízen především vitaminem D a parathormonem, ale menší vliv má i kalcitonin, vitamin A, růstový hormon, kortikoidy a hormony štítné žlázy.

Kalcitriol, dříve nazývaný D-hormon, je lipofilní látka, která se za fyziologických podmínek poměrně složitě syntetizuje v těle. V kůži vzniká vlivem ultrafialového záření cholekalciferol (vitamin D₃) živočišného původu, resp. ergokalciferol (vitamin D₂) rostlinného původu. Vitamin D₃, resp. D₂ je poté přenášen do jater, kde se hydroxyluje na 25. uhlíku; tato reakce nebývá postižena ani při významném poklesu jaterní funkce. 25-OH-cholekalciferol, resp. 25-OH-ergokalciferol je z jater transportován do ledvin, v nichž ho 1 α -hydroxyláza hydroxyluje na 1. uhlíku na 1,25-(OH)₂D₃, tedy kalcitriol. Pomocí tohoto enzymu se děje řízení tvorby kalcitriolu v těle – stimuluje ji mj. parathormon, hypofosfatemie a laktace. Aktivita bývá snížena při onemocněních ledvin, hyperfosfatemii, hyperkalcemii a acidóze, terapii kortizolem, snižuje ji i samotný kalcitriol a pravděpodobně kalcitonin, naopak ji stimuluje PTH (parathormon), hypokalcemie, hypofosfatemie, kalcitonin, estrogeny, růstový hormon aj [35].

Vitamin D působí po navázání na cytosolický receptor pro vitamin D (VDR); po navázání vitamínu D putuje VDR do jádra, v němž se váže na promotorové oblasti DNA (VDRE – „vitamin D receptor element“ nebo „vitamin D-responsive element“), a ovlivňuje tak transkripci genů. V uremii se snižuje tvorba VDR a je zhoršena vazba vitamínu D na VDR i vazba jejich komplexu na VDRE.

Cílovým orgánem kalcitriolu je střevo, v němž kalcitriol stimuluje resorpci vápníku i fosforu, skelet, v němž podporuje jeho mineralizaci a stimuluje jeho resorpci, a příštítná tělíska, v nichž snižuje sekreci PTH a inhibuje proliferaci buněk. Kromě toho snižuje kalcitriol set-point, což je úroveň kalcemie potřebná ke snížení sekrece PTH na 50 %. V příštítných těliscích funguje pozitivní zpětná vazba mezi kalcitriolem a VDR; kalcitriol zde zvyšuje počet receptorů pro sebe sama. Kalcitriol dále zvyšuje citlivost kosti na parathormon. V ledvinách zvyšuje kalcitriol resorpci kalcia i fosfátů [29].

Vitamin D má také tzv. „neklaskické“ účinky, k nimž patří ovlivnění sekrece inzulinu a TSH, ovlivnění metabolismu fosfolipidů v příčně pruhovaném svalu, podpora imunitní odpovědi (tvorba IL-1 monocyty, imunoglobulinů B-lymfocyty, tvorba IL-2 T-lymfocyty atd.) a antiproliferativní efekt.

Parathormon je peptid složený z 84 aminokyselin. Tvoří se v příštítných těliscích z pre-pro-PTH a pro-PTH odštěpováním aminokyselinových řetězců. Syntéza PTH trvá asi 20 minut, poločas je 7,5 minuty [35]. V krvi koluje nejen celá molekula PTH (intaktní PTH), ale i jeho fragmenty, které mají různou biologickou aktivitu a mohou interferovat se stanovením hladiny PTH [5,7]. Nejsilnějším podnětem pro jeho tvorbu a sekreci je hypokalcemie.

Druhým poslem („second messenger“) pro PTH v ledvinách je cyklický adenosinmonofosfát. Parathormon snižuje v ledvinách reabsorpci kalcia, fosfátů a natria a inhibuje sekreci H^+ . Dále zde stimuluje tvorbu kalcitriolu, který pak podporuje resorpci kalcia ve střevě i v ledvinách. V kostech parathormon podporuje ve fyziologických hladinách odbourávání kosti s uvolněním kalcia a fosfátů, a napomáhá tak homeostáze těchto iontů. Při dlouhodobém působení

zvyšuje aktivitu osteoklastů a méně i osteoblastů [29,35].

Parathormon se někdy řadí mezi tzv. uremické toxiny. Kromě všech výše uvedených vlivů zhoršuje energetický metabolismus svalů i myokardu, intracelulárně inhibuje oxidaci v mitochondriích, snižuje produkci inzulinu i protilátkovou odpověď, způsobuje periferní neuropatii a mikrokalcifikace, přispívá k hypertenzi, hyperlipidemii a rezistenci na erythropoetin a zrychluje stárnutí buněk. Není ovšem dosud jasné, jak vysoká hladina je nebezpečná.

Kalcitonin je peptidový hormon skládající se ze 32 aminokyselin, který se tvoří v parafolikulárních C-buňkách štítné žlázy. Tvoří se zejména při hyperkalcemii; sekreci stimuluje i kalcitriol a estrogeny.

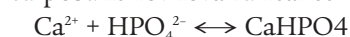
Kalcitonin zvyšuje exkreci kalcia a fosfátů v ledvinách a stimuluje aktivitu 1α -hydroxylázy. V kostech tlumí aktivitu osteoklastů a podporuje mineralizaci tkáně [35].

Kalciofosfátový metabolismus při snížené funkci ledvin

Poruchy metabolismu fosforu a kalcia

Při chronické renální insuficienci klesá s množstvím funkční renální masy i glomerulární filtrace. Tak se snižuje i filtrace fosfátů. Při zachované úrovni tubulární resorpce by fosfatemie stoupala, ale snížení filtrace je dlouho kompenzováno snížením tubulární resorpce fosforu pod vlivem zvýšené hladiny parathormonu. Vzrůstá tedy frakční exkrece fosforu FE_{P_i} nad 20 % a jeho sérová hladina se nemění. Ta se zvyšuje nad fyziologickou úroveň většinou až při snížení glomerulární filtrace (GF) po 20 % fyziologické hodnoty. FE_{P_i} může dosáhnout téměř 100 %.

Podle původní teorie nadbytek fosfátů posune rovnováhu reakce



směrem doprava [12]. V důsledku toho klesne hladina Ca^{2+} , což stimu-

luje sekreci parathormonu, který uvolňuje kalcium z kostí a zvyšuje frakční exkrece fosfátů, ustanoví se nový steady state a normalizuje se hladina obou iontů [31]. Při progresivním poklesu ledvinné funkce se takto vyvíjí těžká hyperparatyreóza.

Hyperfosfatemie dále snižuje tvorbu kalcitriolu prostřednictvím snížení aktivity 1α -hydroxylázy [32]. Tak dojde k rozvoji hyperparatyreózy jednak z důvodu snížení sérové koncentrace kalcia při poklesu jeho resorpce v gastrointestinálním traktu a jednak z důvodu zmenšení inhibičního efektu kalcitriolu na sekreci PTH, která se uskutečňuje prostřednictvím receptorů pro vitamin D [32,33]. Tato hypokalcemie je pak silným stimulem pro zvýšení sekrece parathormonu, a dokonce i pro proliferaci příštítných tělísek. Parathormon naproti tomu syntézu kalcitriolu zvyšuje [17,24].

Kalcitriol normálně tlumí funkci příštítných tělísek; hyperfosfatemie tomuto působení zabráňuje, což opět vede k hyperparatyreóze. Hyperfosfatemie dále snižuje účinnost působení PTH na kosti (tzv. rezistence skeletu vůči PTH) a zřejmě i přímo podporuje činnost [24,34] a dokonce i proliferaci příštítných tělísek [15].

Omezení příjmu fosfátů v dietě sklon k hyperparatyreóze snižuje [27,30], bývá vyšší hladina kalcitriolu a zlepšuje se i střevní resorpce kalcia [23].

Poruchy metabolismu kalcitriolu

Již při snížení glomerulární filtrace pod 1 ml/s klesá aktivita ledvinné 1α -hydroxylázy. Parathormon tento enzym stimuluje, a tak hladina kalcitriolu klesá teprve později. Na druhou stranu hyperfosfatemie aktivitu 1α -hydroxylázy inhibuje [17,24,32,33]. Snížené hladiny kalcitriolu (ale nikoliv kalcidiolu) byly prokázány u pacientů s omezenou funkcí ledvin častěji, než se očekávalo [10].

Nedostatek kalcitriolu přispívá ke zhoršování hyperparatyreózy hned několika mechanismy. Zvyšuje tran-

Tab. 1 Chronologie etiopatogenetických změn při renální insuficienci.

Glomerulární filtrace	Laboratorní nálezy
• 1,5–1,0 ml/s	vzestup hladin parathormonu
• 1,3–0,8 ml/s	vzestup exkreční frakce fosfátů
• 0,8 ml/s	pokles hladin kalcitriolu
• 0,4 ml/s	pokles absorpce kalcia
• 0,25 ml/s	hypokalcémie
• 0,1 ml/s	hyperkalcitoninémie
	hyperfosfatémie
	metabolická acidóza
	hypervitaminóza A
	retence hliníku, fluoru, magnezia, stroncia

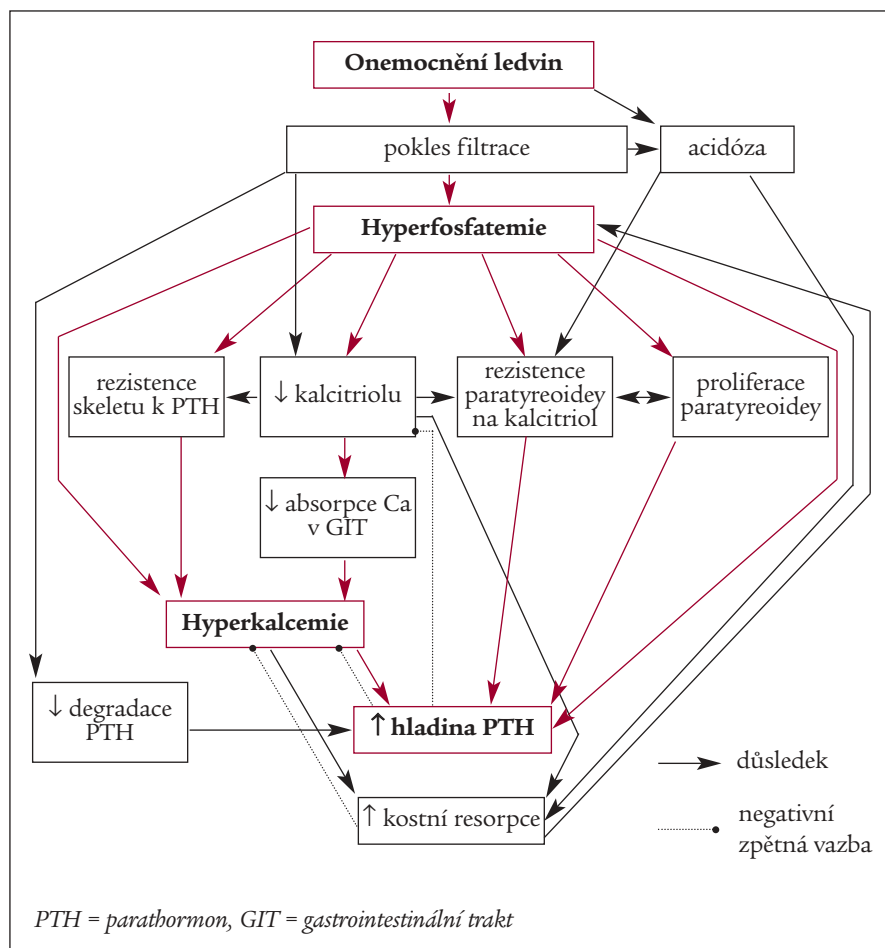


Schéma. Důsledky hyperfosfatemie při onemocnění ledvin.

skripce genu pro pre-pro-PTH, čímž se zvyšuje sekrece PTH a snižuje počet svých receptorů (VDR), takže se omezí možnost suprese produkce PTH i proliferace přístitných tělísek již i tak zmenšenou koncentrací kalcitriolu [11]. Funkci receptorů pro vitamin D snižují i uremické toxiny [13,14]. Snižená koncentrace VDR vysvětluje to, proč suprafyzi-

logické dávky kalcitriolu mohou výrazně snížit sekreci PTH, zatímco fyziologické dávky tento účinek nemají [2,6,33].

Nedostatek kalcitriolu nepřímo zvyšuje sekreci parathomonu přes hypokalcemii – jednak cestou snížení resorpce kalcia v gastrointestinálním traktu, a jednak rezistencí skeletu k hyperkalcemizujícímu účinku PTH.

Poruchy funkce příštítných tělísek

I mírná retence fosfátů vede ke zvýšené produkci parathormonu [1], což je dáno zvýšenou tvorbou i stabilitou PTH-mRNA (regulace na transkripční a posttranskripční úrovni). Později dochází též k proliferaci buněk přístitných tělísek, která přes stádium hyperplazie může vést až ke klonální expanzi, vzniku nodulární hyperplazie, a tedy tvorbě adenomu. Tento proces ovlivňuje hyperfosfatemie a hypokalcemie. Noduly jsou typické výrazným snížením počtu receptorů pro vitamin D a pro kalcium, a tím i autonomní sekrecí PTH bez ohledu na kalcemii a hladinu kalcitriolu. Právě těžká hyperparatyreóza daná výskytem těchto nodulů uvolňuje nadměrně kalcium ze skeletu a je tak – vedle léčby kalciovými vazací fosfáty či kalcitriolem a dynamické kostí nemoci – příčinou hyperkalcemie, s níž se někdy setkáváme u pacientů se selháním ledvin.

V příštích těliscích dochází pravděpodobně též ke zvýšení set-pointu, což znamená, že ke stejné supresi sekrece PTH je tedy nutná vyšší kalcemie. Tvorba parathomonu je navíc stimulována acidózou. Podávání kalcitriolu může zabránit rozvoji sekundární hyperparatyreózy nebo ji zmírnit [6,20].

Při renální osteopatii s nízkým obrátem je hladina PTH naopak příliš nízká. Tento stav je často dobře reverzibilní, pokud byl způsoben nadměrnými dávkami vitamínu D.

Chronologie etiopatologických změn uvádí tab. 1 [38].

Poruchy funkce skeletu – renální kostní nemoc

Výše uvedené poruchy metabolismu vápníku, fosforu a kalcitriolu ovlivňují kostní metabolismus. K osteopenii přispívá i metabolická acidóza, při níž je H^+ pufrován uhlíčanem z kostí, což způsobuje kostní demineralizaci. Hyperfosfatemie, snížená hladina kalcitriolu a down regulace receptorů pro PTH vedou k nižší cit-

Tab. 2. Příčiny hyperfosfatemie**Ze sníženého vylučování**

- snížení glomerulární filtrace
- zvýšení tubulární resorpce (hypoparatyreóza, pseudohypoparatyreóza, akromegalie, tyreotoxikóza, léčba bifosfonáty)

Ze zvýšeného příjmu/resorpce

příjem stravou, parenterálně
hypervitaminóza D

Ze změny distribuce

rozpad nádorových buněk
rabdomyolýza, hemolýza, maligní hypertermie
katabolismus
acidóza
uvolňování ze skeletu
(hyperparatyreóza, osteolýza)

livosti kostí na parathormon – rezistenci skeletu k PTH.

V důsledku všech výše uvedených změn se vyvíjí porucha kostního metabolismu zvaná **renální kostní nemoc** (renální osteopatie, renální osteodystrofie apod). Ta je představována několika jednotkami, které v důsledku vývoje nebo léčby mohou přecházet jedna do druhé. V zásadě se dělí na renální osteopatii s vysokým obratem a renální osteopatii s nízkým obratem. K renální *osteopatii s vysokým obratem* patří [36]:

- vysokoobratová kostní nemoc, dříve označovaná jako osteitis fibrosa, která je dána především významnou hyperparatyreózou a je typická vysokou aktivitou osteoblastů i osteoklastů;
- smíšená porucha představující přechod mezi renální osteopatií s vysokým a nízkým obratem.

Osteopatie s nízkým obratem představuje

- adynamická kostní nemoc s příliš nízkými hladinami parathormonu;
- osteomalacie spojená s nedostatkem kalcitriolu, intoxikací aluminem a snad i stronciem, přetížením železem, magnezíem, fluoridy.

Zastoupení jednotlivých typů renální osteopatie se během let mění v důsledku našich poznatků a možností léčby. Ubývá vysokoobratové kostní nemoci, přibývá smíšených forem a častěji se setkáváme s adynamickou formou. Ta souvisí s absolutní nebo relativní hypoparatyreózou způsobenou léčbou paratyroidními nebo kalcitriolem, je častější u diabetiků, starších osob, nemoc-

ných léčených peritoneální dialýzou nebo kortikoidy (i anamnesticky), při přetížení organismu železem či fluoridy. Dříve byla její častou příčinou intoxikace aluminem, nyní s výrazným omezením užívání aluminových vazáčů fosfátů se její výskyt výrazně snížil. Adynamická kostní nemoc zvyšuje sklon k tvorbě fraktur i k hyperkalcemii a extraoseálním kalcifikacím [35,39]. U sekundární hyperparatyreózy je sklon k hyperkalcemii a hyperfosfatemii dán především uvolňováním kalcia z kostí, zatímco u adynamické kostní choroby je způsoben ztrátou pufrovací schopnosti kosti při sníženém kostním obratu.

Složitost vztahů v etiopatogenezi renální osteopatie zachycuje schéma.

Adaptivní a maladaptivní stránka hyperparatyreózy

Nehledě na mechanismus vzniku je zvýšená sekrece PTH zpočátku adaptivní a pro organismus přínosná, neboť normalizuje hladiny fosfátů i kalcia. Protože však tato normalizace není úplná, dochází k poklesu tvorby kalcitriolu, a tak k podpoře sekrece PTH. S postupným poklesem glomerulární filtrace je sklon k retenci fosfátů stále větší, což podněcuje další zvyšování sekrece PTH.

Při poklesu glomerulární filtrace pod 0,4–0,5 ml/s už ani maximální zvýšení frakční exkrece fosfátů nestačí pro udržení normofosfatemie. V této chvíli už PTH nezvýší dále vylučování fosfátů, ale naopak uvolňuje fosfor z kostí, což – bez omezení příjmu fosfátů v dietě – nutně vyústí

v těžkou hyperfosfatemii. Takto začíná circulus vitiosus, protože hyperfosfatemie dále stimuluje sekreci PTH. V této chvíli se hyperparatyreóza stává maladaptivní, neboť zhoršuje biochemické poruchy a vede k extraoseálním kalcifikacím a k poškození kostí.

Příčiny hyperfosfatemie

Zvýšená hladina fosfátů může být jak renálního, tak extrarenálního původu. K renálním příčinám patří snížení filtrace fosfátů při poklesu funkce ledvin a zvýšení tubulární resorpce fosfátů při hypoparatyreóze, pseudohypoparatyreóze, akromegalii a tyreotoxikóze, k extrarenálním pak zvýšení příjmu fosfátů potravou a zvýšení jejich resorpce ze střeva (např. při intoxikaci vitaminem D) nebo přísun fosfátů z intracelulárního kompartmentu při nádorové lýze, rabdomyolýze, katabolismu, jak to ukazuje tab. 2.

U pacientů v dialyzačním programu se většinou uplatňuje několik příčin současně. Nejčastěji to jsou:

1. **Snížené vylučování fosfátů** – vylučování vlastními ledvinami je minimální nebo žádné, vylučování dialýzou v běžném režimu 3krát týdně 4–5 hod je většinou nedostatečné. To při běžné dietě vede k pozitivní bilanci fosforu. Odstraňování fosfátů při hemodialýze je totiž vzhledem k jeho intracelulárnímu výskytu pomalejší než u ostatních malých molekul. Množství fosforu odstraněného při jedné hemodialýze se pohybuje kolem 600–960 mg (v závislosti na

původní koncentraci, délce dialýzy, krevním průtokem aj.) [16,38]. Naopak při dlouhých nebo častých dialýzách může být bilance fosforu vyrovnaná i bez vazačů fosfátů a může být dokonce nutná jeho suplementace [21,26]. Při peritoneální dialýze je odstraňování fosfátů plynulé, kontinuální, denně se odstraní přibližně 300 mg fosforu [18,38].

2. Nemožnost dodržování nízkofosfátové diety na rozdíl od predialyzační fáze, v níž je nízkobílkovinná dieta zároveň dietou s omezením fosforu. Nemocní v hemodialyzačním nebo peritoneálním dialyzačním programu mají zvýšenou potřebu energie (35 kcal, resp. 150 kJ/kg ideální hmotnosti a den) i bílkovin pro ztráty živin do dialyzačního roztoku (9–13 g bílkovin na 1 hemodialýzu, resp. 5–15 g bílkovin denně u peritoneální dialýzy). Proto je doporučována dávka bílkovin 1,0 až 1,2 g/kg/den [42], což i při omezení dalších zdrojů fosforu umožňuje snížit příjem fosfátů na ne méně než 800–1 200 mg/den.

3. Omezená kapacita vazačů fosfátů – 1 g CaCO_3 váže denně 48 mg fosforu [38], ale již několikagramové množství CaCO_3 bývá špatně snášeno. Proto můžeme jen s obtížemi docílit vyrovnané bilance fosforu.

4. Neadekvátní dialýza neodstraní dostatečné množství fosforu. Vliv má délka i častost procedury, stejně jako plocha dialyzátoru či např. srážení krve v dialyzační kapiláře, v jehož důsledku se efektivní plocha dialyzátoru zmenšuje.

5. Problémy s arteriovenózní fistulí – stenóza nedovoluje dostatečný průtok krve, recirkulace krve způsobuje očišťování již očištěné krve; obojí snižuje účinnost dialýzy.

6. Sekundární hyperparatyreóza a renální kostní nemoc – stimulovaná osteoresorpce při renální osteopatii s vysokým obrátem uvolňuje fosfor společně s vápníkem ze skeletu, naopak renální osteopatie s nízkým obrátem může přispívat k hy-

perfosfatemii ztrátou pufrovací schopnosti kosti pro výkyvy hladin kalcia a fosforu.

7. Léčba aktivními metabolity vitaminu D (v neadekvátní dávce) – je častou příčinou hyperfosfatemie kombinované s hyperkalcemií. Mechanismem tohoto jevu je zvýšení střevní resorpce fosfátů i kalcia pod vlivem kalcitriolu. Novější syntetická analoga kalcitriolu působí pravděpodobně na zvýšení střevní resorpce méně silně, jsou tedy podle některých o něco bezpečnější [39]. Kalcitriol může hyperfosfatemii zvyšovat i tak, že při jeho podání se snižuje rezistence skeletu k působení PTH – při hyperparatyreóze, zejména např. v terénu nodulární hyperplazie přístitých tělísek s vymizením receptorů pro vitamin D na jejich buňkách, nedojde po podání kalcitriolu k omezení sekrece PTH, ale kosti se stanou k působení PTH zvýšeně citlivé, což vyplaví zvýšené množství kalcia i fosforu do krve.

8. Acidóza – vede ke kostní demineralizaci, neboť kost má snahu pufrovat přebytek kyselin a bikarbonáty z kostí vyvazují H^+ , což přispívá k hyperparatyreóze [18]. Zdá se navíc, že samotná acidóza stimuluje sekreci PTH.

9. Zvýšené uvolňování fosforu z buněk – nejčastěji katabolismus, méně často nádorová onemocnění, zejména myeloproliferativní a lymfoproliferativní.

Důsledky hyperfosfatemie v organismu

Zpočátku bývá hyperfosfatemie asymptomatická, později se vyvíjejí četné klinické projevy, které vzhledem ke komplexnosti poruchy nelze většinou přiznat čistě fosforu nebo vápníku. Ne zcela jasná je zde role hořčíku, snad snižuje sklon ke vzniku kalcifikací cév. Je prokázáno, že hyperfosfatemie je nezávislým rizikovým faktorem mortality dialyzovaných nemocných [3].

V zásadě rozlišujeme kalcifikace dystrofické a metastatické. *Metasta-*

tické kalcifikace se tvoří v jinak zdravé tkáni, která je vystavena abnormálním metabolickým podmínkám – hyperfosfatemii a hyperkalcemii. *Dystrofické kalcifikace* vznikají v patologicky změněné tkáni i při normálních sérových hodnotách kalcia a fosforu.

Kalcifikace jsou tvořeny dvěma typy sloučenin vápníku. Amorfni depozita sestávají ze směsi vápníku, hořčíku a fosfátu v poměru 3 : 3 : 2, vyskytují se v parenchymatózních orgánech a jsou rentgen-nekontrastní. V cévách a periartikulárně se nacházejí rentgen-kontrastní hydroxyapatitové mikrokrystaly [38].

Obecně se má za to, že ke vzniku kalcifikací vede příliš vysoká hodnota kalciofosfátového součinu. Není ovšem dosud jasné, jaká je mezní hodnota. Dřívější doporučení, aby kalciofosfátový součin (produkt) nepřesahoval 6, resp. 5,5 mmol^2/l^2 byla překonána, nynější doporučení [22] hovoří o hodnotě < 4,4 mmol^2/l^2 . Cílové hodnoty kalcemie jsou nyní 2,1–2,4 mmol/l a fosfatemie 0,8 až 1,78 mmol/l .

V důsledku hyperfosfatemie se vyvíjí **sekundární hyperparatyreóza a renální kostní nemoc**. Ta se projevuje kostními bolestmi lokalizovanými zejména v bedrech, kyčlích a dolních končetinách, které bývají zesíleny při nošení břemen. Pokročilá kostní choroba, a to jak s vysokým, tak s nízkým obrátem, vede ke snížení pevnosti skeletu s výskytem patologických fraktur obratlů i dlouhých kostí. U dětí dochází k růstové retardaci, jejíž patogeneze je ovšem komplexní. Ne zcela jasnou patogenezi má **progresivní svalová slabost** postihující především stehenní svaly. Projevuje se obtížným vstáváním, chůzí po schodech.

Závažným a častým problémem jsou **cévní kalcifikace**. Již na prostých rentgenových snímcích je nacházíme u 60 % pacientů. K depozicím kalcia dochází především do již nějak porušené stěny cév [39]. Intenzita tvorby kalciových depozit je ale-

spoň u některých pacientů dána vysokými dávkami kalciových vazačů fosfátů a při užití nekalciových vazačů fosfátů k další progresi kalcifikací nedochází [4]. Jiní autoři prokázali korelaci mezi hyperkalcemií, hyperfosfatemií a vysokou hladinou iPTH a kalcifikacemi v koronárních artériích i srdečních chlopních [25].

Periartikulární kalcifikace se vyskytuje v okolí velkých i malých kloubů, typicky na rukou a nohou, v okolí loktů, ramen, v oblasti pánve. Samy o sobě nejsou bolestivé, ale snižují pohyblivost kloubů a působí neesteticky. Vznikem periartritidy mohou napodobovat dnu nebo pseudodnu. Při excesivním ukládání hmot může dojít i k poruše kožního krytu a vyprazdňování hmot navenek.

Orgánové kalcifikace se v autoptických vyskytují až u 80 % dialyzovaných pacientů. Na jejich vzniku se podílí zřejmě více hyperparatyreóza než pouze hyperfosfatemie s hyperkalcemií.

V *srdci* způsobují depozita kalcia poškození převodního aparátu se vznikem převodních poruch a arytmií. Mohou se též podílet na vzniku srdečního selhání. Na srdečních chlopních dochází k podobnému usazování depozit jako na endotelu, což vede k chlopenním vadám – častěji stenózujícím nebo smíšeným než regurgitačním.

V *plicích* je komplikací vznik tzv. pemzové plíce vyvolaný depozicí kalciofosfátových depozit v intersticiu. Klinicky se projevuje kašlem s dušností při těžké ventilační poruše (restrikční nebo kombinované, s poruchou difuze). Rentgenový nálezh bývá chudý až do pokročilých stadií, v nichž jsou patrné kalcifikace parenchymu. Diagnostický je bifosfonátový plicní scan, často je ale onemocnění odhaleno teprve post mortem při palpaci plíce.

V *oční spojivce* se depozita kalcia ve spojivce projevují syndromem červených očí, který může být umocněn poruchou tvorby slz. Kalcifikace se

objevují i na rohovce, kde jsou detekovatelné štěrbínovou lampou.

Kalciová depozita v *kůži* jsou předpokládanou příčinou často úporného pruritu pacientů s CHSL. Na patogenezi pruritu se nicméně může podílet řada dalších faktorů jako nadměrná suchost kůže, uvolnění histaminu, další uremické toxiny.

Kalcifikace v *ledvinách* – v glomerulech i v papilách – jsou časté, ale klinicky méně významné. Nefrokalcinóza může způsobovat poruchu koncentrační funkce ledvin s polyurií.

Specifickým problémem je **kalcifylaxe**, což je řídce se vyskytující syndrom způsobený kalcifikací medie malých a středních arterií s intravaskulární trombózou a následnou poruchou perfuze tkání a nekrózou. Bývá spojena s těžkou hyperparatyreózou, hyperfosfatemií, hyperkalcemií a někdy defektem proteinu C, častěji se vyskytne u obézních nemocných, diabetiků, žen a při léčbě vysokými dávkami vitaminu D a kalciových vazačů fosfátů. Projevuje se vznikem velmi bolestivých lividních lézí na trupu či končetinách, které nekrotizují. Poškozena bývá kůže nebo podkožní tuk (i bez poruchy kožního krytu), méně často i svaly [8,9]. Vzniklé ulcerace se mohou druhotně infikovat, což způsobuje až 58% mortalitu u tohoto onemocnění. Patogeneze není zcela jasná, neboť se zdaleka nevyskytne u všech pacientů, kteří jsou jí podle našich znalostí ohroženi.

Diagnostické možnosti

Biochemická vyšetření

Vyšetřujeme predialyzační hladinu **kalcia a fosforu**, ev. **ionizované kalcium**. U dialyzovaných provádíme tyto odběry před dialýzou i po ní. Ke zhodnocení acidózy je důležité vyšetření **acidobazické rovnováhy**. U pacientů se zachovalou diurézou může být užitečné vyšetření močových **odpadů kalcia a fosforu**.

Vyšetření hladiny **parathormonu** je komplikováno tím, že při renální

insuficienci se v krvi hromadí fragmenty molekuly parathormonu bez biologické aktivity. Dřívějšími metodami, které byly založeny na detekci středních částí molekuly nebo jejího C konce, byly zachycovány i ty. Novější metody (imunochemiluminiscence, two-site immunoradiometric assay) měří hodnotu intaktního parathormonu (iPTH), která odpovídá 1–84 PTH a bohužel pravděpodobně i jeho inhibitoru 7–84 PTH [5,7,40].

Dosud málo dostupné je měření hladin **25-OH-vitaminu D** a **kalcitriolu**, a to pro finanční i časovou náročnost analýzy [10,40]. V indikovaných případech by pomohlo odlišit příčinu nízkého kostního obratu a identifikovalo by pacienty s osteomalácií.

Ke zhodnocení kostního metabolismu zjišťujeme hladinu **alkalické fosfatázy** (ALP) nebo lépe jejího **kostního izoenzymu**. U renální kostní choroby s vysokým obratem bývají její hladiny zvýšené, ale výpočetní hodnota vyšetření není příliš velká a význam má spíše její longitudinální sledování. **Osteokalcin** a **prokolagen typu I** (PICP) představují markery osteoblastické aktivity, zatímco **tartrát-rezistentní kyselá fosfatáza** a některé degradační produkty kolagenu, např. **cross-laps**, **C-terminál telopeptidu prokolagenu I** (ICTP) mohou dát obraz o aktivitě osteoklastů. Tyto metody zatím v rutinní diagnostice nenašly své uplatnění a využívají se spíše výzkumně [37].

K vyloučení přetížení organismu alumiinem se měří predialyzační hladina sérového aluminia. Z intoxikace hliníkem jsou vysoce podezřelé hodnoty 60–200 µg/l, přičemž normální hladina je do 20 µg/l [16]. Pro definitivní diagnózu je nutno provést desferoxaminový test, při němž po podání desferioxaminu stoupá do 24–48 hod hladina aluminia v séru [39]. Při hodnotách přes 200 µg/l se desferioxaminový test neprovádí [16].

Zobrazovací vyšetření

Relativně málo senzitivní je **rentgenové vyšetření** – i u pokročilých případů renální kostní choroby může být nález diskretní. Nicméně na rentgenovém snímku rukou, klíčních kostí a pánve jsou pro hyperparatyreózu relativně specifické subperiostální eroze. Na kalvě je typické setření lamina densa externa a interna a skvrnitý reliéf diploické části kalvy, na rentgenu páteře pozorujeme pruhovitou sklerózu obratlových těl. Renální osteopatie typu osteomalacie je charakterizována Looserovými zónami přestavby. Periartikulárně můžeme na RTG-snímcích pozorovat periartikulární depozita kalcia a v měkkých tkáních pak cévy většího či menšího kalibru postižené mediokalcinózou a kalcifikující aterosklerózou.

Ke zhodnocení kostní denzity se nejčastěji používá **DEXA** – dual-energy X-ray absorptiometry. Méně často se k tomuto účelu uplatňuje sonografie či kvantitativní CT.

Zlatým standardem při poruchách kostního metabolismu je **kostní biopsie**, která umožní jak kvalitativní posouzení kosti, tak kvantitativní zhodnocení kostního metabolismu pomocí značení tetracyklinem. V posledních letech, s rozšířením jiných neinvazivních diagnostických metod, je prováděna méně často [37].

Dynamická scintigrafie skeletu s použitím pyrofosfátu nebo bifosfonátu značeného Tc^{99m} dává představu o úrovni kostního obratu.

Při zobrazení příštítých tělísek má svoje nezastupitelné místo **ultra-sonografické vyšetření** nejčastěji lineární 7,5 MHz sondou, které při provedení zkušeným sonografistou má senzitivitu až 85 %. Umožňuje též provést probatorní punkci.

Při **scintigrafickém zobrazení příštítých tělísek** se používají subtrakční techniky, dnes nejčastěji izonitril značený Tc^{99m} . Vyšetření není specifické pro příštítná tělíska, ale

zachytí libovolnou metabolicky aktivní tkáň.

CT příštítých tělísek má menší rozlišovací schopnost než sonografie, ale je důležité pro operátora k objasnění anatomických vztahů a nenahraditelné v diagnostice intratorakálních příštítých tělísek. **Magnetická rezonance** se nyní využívá především u komplikovaných případů. Problémem je potřeba dosti kvalitního přístroje i zkušenost vyšetřujícího.

Separované odběry krve z žil krku ke stanovení PTH pomohou k lokalizaci příštítých tělísek v komplikovaných případech [37].

Možnosti léčby hyperfosfatemie

V léčbě hyperfosfatemie se uplatňují dietní opatření, vazače fosfátů, aktivní formy vitamínu D a jejich analogů, korekce poruchy acidobazické rovnováhy, terapie renální osteopatie včetně výkonů na příštítých těliscích a optimalizace dialyzačního režimu. Indikace i efekt těchto léčebných postupů je předmětem dalšího sdělení.

Závěr

Poruchy kalciofosfátového metabolismu u pacientů se sníženou funkcí ledvin mají značný dopad na morbiditu i mortalitu nemocných. Tento závažný problém se týká téměř 5 % populace. Diagnostice i léčbě těchto metabolických poruch se proto musí věnovat nejen nefrologové, ale i internisté a všeobecní lékaři, a to již při středně závažné ledvinné nedostatečnosti. Jen tak lze totiž předejít vzniku pokročilých forem onemocnění, jejichž léčba je náročnější, dražší a méně úspěšná.

Literatura

- Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1845.
- Andress DL, Norris KC, Coburn JW et al. Intravenous calcitriol in the treat-

ment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1989; 321: 274.

- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic haemodialysis patients. A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.
- Braun J, Oldendorf M, Moshage W et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394–401.
- Broulík P. Poruchy kalciofosfátového metabolismu. Praha: Grada 2003.
- Delmez JA, Dougan S, Gearing BK et al. The effects of intraperitoneal calcitriol on calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1987; 31: 795.
- Divieti P, John MR, Jüppner H et al. Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002; 143(1): 171–176.
- Don BR, Chin AI. A strategy for the treatment of calcific uremic arteriopathy (calciophylaxis) employing a combination of therapies. *Clin Nephrol* 2003; 6: 463–470.
- Fine A, Zacharias J. Calciophylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61: 2210.
- Fořtová M, Sulková S, Uhrová J et al. Parametry kostního metabolismu u pacientů s různým stupněm postižení funkce ledvin. *Čas Lék Čes* 2003; 142(2): 112–116.
- Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436.
- Herbert LA, Lemann J, Petersen JR et al. Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J Clin Invest* 1966; 45: 1886.
- Hsu CH, Patel SR, Young EW et al. The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 605.
- Hsu CH, Patel SR, Vanholder R. Mechanism of decreased intestinal calcitriol receptor concentration in renal failure. *Am J Physiol* 1993; 264: F662–669.
- Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Harcourt 2000: 14.69.1–14.

16. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): S1-S266.
17. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE et al. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 1992; 41: 161.
18. Lefebvre A, de Vernejoul MC, Gueris J et al. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 1989; 36: 1112.
19. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl. 1): 2-7.
20. Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan YL et al. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1986; 78: 1097.
21. Mucsi I, Hercz G, Uldall R et al. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399-1404.
22. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl. 3): S1-201.
23. Portale AA, Booth BE, Halloran BP et al. Effect of dietary phosphate on circulating concentrations on 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984; 73: 1580.
24. Prince RL, Hutchinson BG, Kent JC. Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988; 33: 722.
25. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(4): 695-701.
26. Raj DS, Charra B, Pierratos A et al. In search of ideal hemodialysis: is prolonged frequent dialysis the answer? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 597-610.
27. Rutherford WE, Bordier P, Marie P et al. Phosphate control and 25-hydroxycholecalciferol administration in preventing experimental renal osteodystrophy in the dog. *J Clin Invest* 1977; 60: 332.
28. Schück O. Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi. Praha: Grada 2000.
29. Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas fyziologie člověka. Praha: Grada/Avicenum 1993.
30. Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973; 4: 141.
31. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP et al. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971; 50: 492-499.
32. Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J et al. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 29(Suppl): S41.
33. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74: 2136.
34. Slatopolsky E, Finch J, Denda M et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534-2540.
35. Sotorník I et al. Kostní choroba při nezvratném selhání ledvin. Praha: Scientia Medica 1994.
36. Sotorník I, Bubeníček P. Kostní choroba u nemocných s chronickým selháním ledvin I. část: Vývoj problematiky, klasifikace a etiopatogeneze kostní choroby. *Osteol Bul* 1999; 2: 30-36.
37. Sotorník I, Bubeníček P. Kostní choroba u nemocných s chronickým selháním ledvin II. část: Diagnostika a léčení kostní choroby. *Osteol Bul* 2000; 4: 114-122.
38. Sotorník I, Táborský P. Nejnovější poznatky v renální osteopatii. Sborník přednášek ze sympozia v Lísku u Bystřice nad Pernštejnem 18.-19. 6. 1999.
39. Sulková S et al. Hemodialýza. Praha: Maxdorf 2000.
40. Sulková S, Fořtová M, Válek M et al. Renální kostní choroba. *Vnitř Lék* 2003; 49(5): 403-408.
41. Sulková S. Epidemiologie funkčního postižení ledvin. *Vnitř Lék* 2003; 49(5): 358-361.
42. Teplan V et al. Metabolismus a ledviny. Praha: Grada 2000.

MUDr. Jana Smržová, Ph.D.
www.fnbrno.cz
 e-mail: jsmrzova@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 10. 3. 2004
 Přijato po recenzi: 19. 5. 2004