

Vyšetřování tubulární resorpce fosfátů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Miroslava Horáčková¹, Otto Schück^{1,2}, Ivo Sotorník², Janka Franková², Milena Štollová², Irena Látová², Hana Malinská², Jana Urbanová²

¹ Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil CSc., MBA

² Klinika nefrologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Ondřej Vlkický, CSc.

Souhrn

Úvod: Mírné až střední snížení glomerulární filtrace (GFR) u jedinců s chronickým renálním onemocněním (CKD) nemusí být spojeno s hyperfosfatemii díky adaptivnímu snížení tubulární resorpce fosfátů (TR_{pi}) v reziduálních nefronech. Klinické hodnocení této funkce se provádí na podkladě měření frakční exkrece fosfátů (FE_{pi}), což je veličina, která udává, jaká část z profiltrovaného množství fosfátů je vylučována do moči. Tato veličina může poskytnout užitečné informace o účasti ledvin na fosfátové homeostáze vnitřního prostředí. Tato studie je zaměřena na porovnání hodnoty $kr(FE_{pi})$ vyšetřené na podkladě poměru clearance fosfátů (C_{pi}) a clearance kreatininu (C_{kr}) označeného $kr(FE_{pi})$ a hodnotu vypočítanou na podkladě poměru C_{pi} a přesně změřené GFR jako clearance inulinu (C_{in}), označenou jako $in(FE_{pi})$. **Cílem** porovnání obou metod vyšetření FE_{pi} bylo zjistit, jak dalece lze na podkladě jednoduchého vyšetření $kr(FE_{pi})$ posoudit stupeň inhibice tubulárního transportu fosfátů v reziduálních nefronech. **Metodika:** Vyšetření $in(FE_{pi})$ a $kr(FE_{pi})$ bylo provedeno u 53 pacientů s CKD. Hodnoty vyšetřených veličin byly následující: S_{kr} 199 ± 45 $\mu\text{mol/l}$; S_{pi} $1,41 \pm 0,29$ mmol/l ; C_{kr} $0,95 \pm 0,36$ ml/s/1,73 m^2 ; C_{in} $0,71 \pm 0,25$ ml/s/1,73 m^2 . Pro porovnání byla vyšetřena skupina 18 zdravých dobrovolníků. **Výsledky:** U jedinců s CKD činila průměrná hodnota $kr(FE_{pi})$ $29,1 \pm 10,9$ % a $in(FE_{pi})$ $52,4 \pm 4,3$ %. Hodnoty $in(FE_{pi})$ byly u všech pacientů vyšší než $kr(FE_{pi})$ ($p < 0,001$), ačkoli se průměrná hodnota C_{pi} u pacientů s CKD významně nelišila od skupiny kontrolní ($0,22$ vs $0,21$ ml/s/1,73 m^2). Hodnoty $in(FE_{pi})$ se zvyšovaly v závislosti na hodnotách S_{kr} a při vyšších hodnotách S_{kr} (> 300 $\mu\text{mol/l}$) se pozvolna přibližovaly k 100 % (indikující úplnou inhibici tubulární resorpce fosfátů v reziduálních nefronech). Hodnoty $in(FE_{pi})$ byly dle očekávání u všech pacientů s CKD vyšší než $kr(FE_{pi})$, zřejmě protože u jedinců s CKD hodnota C_{kr} klesá pomaleji než C_{in} (GFR) v důsledku zvýšené tubulární sekrece kreatininu v reziduálních nefronech. **Závěr:** Výsledky této práce podporují předpoklad, že jestliže hodnoty $kr(FE_{pi})$, které jsou v klinické praxi snadno měřitelné, dosahují 50–60 %, je nutno předpokládat téměř úplnou inhibici tubulární resorpce fosfátů v reziduálních nefronech a nelze očekávat příznivý vliv fosfatoninů na renální vylučování fosfátů. Při hledání nových možností inhibice tubulární resorpce fosfátů je třeba též vzít v úvahu i možné nežádoucí orgánové působení fosfatoninů.

Klíčová slova: hyperfosfatemie – chronické renální onemocnění – tubulární resorpce fosfátů

Investigation of tubular reabsorption of phosphates in patients with chronic kidney disease

Summary

Introduction: Moderate to medium decrease in glomerular filtration (GFR) in individuals with chronic kidney disease (CKD) does not need to be associated with hyperphosphatemia due to an adaptive decrease in tubular reabsorption of phosphates (TR_{pi}) in residual nephrons. The clinical assessment of this function is performed based on the measurement of fractional phosphate excretion (FE_{pi}), which is a quantity specifying the proportion of the filtered amount of phosphates which is excreted in the urine. This quantity may provide useful information about the involvement of kidneys in phosphate homeostasis of the internal environment. This study focuses on the comparison of a $kr(FE_{pi})$ value examined based on a ratio of a phosphate clearance (C_{pi}) and a creatinine clearance (C_{kr}) marked $kr(FE_{pi})$, and a value calculated based on a ratio of C_{pi} and an exactly measured GFR as an inulin clearance (C_{in}), marked as $in(FE_{pi})$. **The goal** of comparing the two methods of examining FE_{pi} was to establish to what extent it is possible to evaluate the degree of inhibition of tubular phosphate transport in residual nephrons based on a simple examination of $kr(FE_{pi})$. **Methodology:** The examination of $in(FE_{pi})$ and $kr(FE_{pi})$ was carried out for 53 patients with CKD. The values of the examined quantities were as follows: S_{kr} 199 ± 45 $\mu\text{mol/l}$; S_{pi} $1,41 \pm 0,29$ mmol/l ; C_{kr} $0,95 \pm 0,36$ ml/s/1,73 m^2 ; C_{in} $0,71 \pm 0,25$ ml/s/1,73 m^2 . For the purpose of comparison a cohort of 18 healthy

volunteers was examined. **Results:** For individuals with CKD an average value of $kr(Fe_{pi})$ equalled $29.1 \pm 10.9\%$ and $in(Fe_{pi})$ $52.4 \pm 4.3\%$. The values of $in(Fe_{pi})$ were higher than $kr(Fe_{pi})$ ($p < 0.001$) for all patients, although an average C_{pi} value for patients with CKD did not significantly differ from the control cohort (0.22 vs 0.21 ml/s/1.73 m²). The values of $in(Fe_{pi})$ increased proportionally to S_{kr} values and at higher values S_{kr} (> 300 μmol/l) they gradually approached 100 % (indicating the complete inhibition of tubular reabsorption of phosphates in residual nephrons). The values of $in(Fe_{pi})$ were higher in all patients with CKD than $kr(Fe_{pi})$ as expected, likely because the value C_{kr} decreases at a slower rate than C_{in} (GFR) in individuals with CKD as a result of increased tubular secretion of creatinine in residual nephrons. **Conclusion:** The results of this study support the assumption that, provided the values of $kr(Fe_{pi})$ which are easily measurable in clinical practice have reached 50–60 %, almost complete inhibition of tubular reabsorption of phosphates in residual nephrons must be assumed and no favourable effect of phosphatonins on renal phosphate excretion can be expected. When looking for new possibilities of inhibition of tubular phosphate reabsorption, potential adverse effects of phosphatonins on organs must be considered.

Key words: hyperphosphatemia – chronic renal disease – tubular phosphate reabsorption

Úvod

Díky řadě regulačních mechanismů je hladina fosfátů ve vnitřním prostředí udržována v úzkém rozmezí fyziologických hodnot ($0,7$ – $1,6$ mmol/l). Na udržování fosfátové homeostázy se významně účastní ledviny [1–5]. Velký pokles renální funkce způsobuje hyperfosfatemii, která je spojena s rozvojem řady závažných komplikací, jež zvláště postihují kostní metabolismus a cévní systém [4,6–8].

Za normálních okolností jsou fosfáty téměř volně filtrovány v glomerulech a z největší části (80–90 %) zpětně resorbovány v proximálních tubulech. To znamená, že za těchto okolností je močí vylučováno 10–20 % z profiltrovaného množství. Tuto hodnotu nazýváme frakční exkrece fosfátů a označujeme ji FE_{pi} [4,9]. Při poklesu glomerulární filtrace (GFR) v důsledku chronického renálního onemocnění (CKD) může být sérová koncentrace fosfátů (S_{pi}) udržována v mezích normy díky poklesu tubulární resorpce fosfátů (TR_{pi}) v reziduálních nefronech [4,9]. Tato funkční adaptace reziduálních nefronů však stačí k udržení S_{pi} v mezích normy pouze do určitého poklesu GFR, který se většinou pohybuje kolem $0,5$ ml/s/1,73 m² [8,10]. Větší pokles GFR je spojen s rozvojem hyperfosfatemie, zjevnými poruchami kostního metabolismu a poškozením kardiovaskulárního systému [6,7]. Prevencí zmíněných komplikací je dodržování diety se sníženým obsahem fosfátů a podávání farmak, která snižují jeho střevní resorpci – vazačů fosfátu [4,8].

Z hlediska klinické praxe je důležitou otázkou, proč účast ledvin na zachování normální hodnoty S_{pi} selhává při poklesu GFR k hodnotám kolem $0,5$ ml/s/1,73 m², přestože úroveň této funkce postačuje k udržení normální sérové koncentrace Na^+ a K^+ . Je za těchto okolností již zcela inhibována TR_{pi} v reziduálních nefronech (a veškeré profiltrované množství je vylučováno močí) nebo jsou vyčerpány regulační mechanismy ovlivňující TR_{pi} v reziduálních nefronech, přestože resorpce fosfátů neklesla na nulovou hodnotu?

Na snížení TR_{pi} se v reziduálních nefronech významně uplatňuje parathormon [6,7] a tzv. fosfatoniny, z nichž je v současné době nejvíce studován fibroblastový růstový

faktor FGF23 [11–18]. Možnost farmakologického ovlivnění TR_{pi} v reziduálních nefronech nebyla dosud úspěšně vyřešena. Naše dřívější studie nasvědčují tomu, že furosemid z tohoto hlediska není účinný [19]. Domníváme se, že při hledání eventuálních nových možností léčení (či prevence) hyperfosfatemie u jedinců s CKD by bylo třeba zodpovědět otázku, zda při větším poklesu GFR je již zcela inhibována kapacita tubulární zpětné resorpce fosfátů či zda zbývá ještě možnost jejího ovlivnění. V této práci se pokoušíme tuto otázku zodpovědět a využít při tom přesného měření GFR pomocí clearance inulinu (C_{in}). Na podkladě S_{pi} , močového vylučování fosfátů a C_{in} lze propočítat přesnou hodnotu FE_{pi} . Hodnota FE_{pi} je běžně posuzována na podkladě GFR hodnocené na podkladě clearance kreatininu (C_{kr}) [18,20] nebo GFR odhadnuté podle predikčních vzorců. Hodnota TR_{pi} na podkladě C_{in} byla měřena u pacientů s CKD v roce 1968 Slatopolskym et al [1]. U 15 pacientů s významným poklesem GFR byla snížena k 95 %. V této práci bohužel nejsou udány hodnoty FE_{pi} měřené na podkladě C_{kr} .

Z renální patofyziologie je dobře známým faktem, že u jedinců s CKD hodnota C_{kr} klesá pomaleji než C_{in} díky zvýšené tubulární sekreci kreatininu v reziduálních nefronech [21]. Z těchto důvodů je hodnota FE_{pi} kalkulovaná na podkladě C_{kr} nižší než FE_{pi} propočtená na základě C_{in} . Jelikož hodnota FE_{pi} může významně ovlivňovat S_{pi} , pokusili jsme se studovat, jak dalece může FE_{pi} kalkulovaná na podkladě clearance fosfátů (C_{pi}) a C_{kr} informovat o tubulární resorpci fosfátů v reziduálních nefronech. Domníváme se, že řešení této otázky by mohlo být v budoucnu přínosné pro přesnější hodnocení vlivu fosfatoninů na renální vylučování fosforu.

Pacienti a metody

Studie byla provedena u 53 pacientů (30 mužů a 23 žen) ve věku od 18 do 64 roků (průměrný věk 56 let) trpících chronickým onemocněním ledvin (CKD). V 21 případech se jednalo o různé formy chronické glomerulonefritidy, ve 20 případech o tubulointersticiální nefropatii, u 8 jedinců šlo o vaskulární nefropatii a ve 4 případech o nemocné s polycystickými ledvinami. Dále bylo vyšetřeno

18 jedinců ve věku od 20 do 58 let (průměrný věk 42 let), kteří neměli žádné známky ledvinového či jiného onemocnění a jejichž anamnestické, fyzikální a základní laboratorní vyšetření nesvědčilo pro přítomnost zjevného akutního nebo chronického onemocnění. Tito zdraví dobrovolníci se stali kontrolní skupinou. U pacientů s CKD byla terapie individualizována dle stupně snížení renální funkce a dle přítomnosti extrarenálních příznaků ledvinového onemocnění a v zásadě respektovala doporučení Clinical practice guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease (KDIGO) 2013 (Kidney Disease Improvement Global Outcome) [22]. V době vyšetřování nebyl žádný z pacientů léčen kortikoidy či imunosupresivy. U jedinců s hyperfosfatemii byly podávány vazáče fosfátů (sevelamer-hydrochlorid v dávce 2–6 tablet/den, tedy 1,6–4,8 g/den). U jedinců se známkami sekundární hyperparatyreózy byl podáván kalcitriol v dávce 0,25–0,75 µg/den, za předpokladu předchozího dosažení normalizace $S_{\text{P}}^{\text{P}}_{\text{P}}$. Jedinci zařazení do kontrolní skupiny přijímali normální stravu a neužívali žádné léky.

Vyšetření renální funkce

U všech jedinců byla vyšetřena renální clearance inulinu (C_{in}) za podmínek stabilizované sérové koncentrace inulinu a navozené vodní diurézy v klidné, izolované vyšetřovací místnosti. Podrobnosti tohoto vyšetření jsou uvedeny v naší předcházející práci [9]. Současně bylo vyšetřeno močové vylučování a sérové koncentrace fosfátů a kreatininu a na podkladě těchto hodnot vypočítány renální clearance fosfátů (C_{P}^{P}) a kreatininu (C_{K}^{P}). Močové a sérové koncentrace inulinu byly stanoveny spektrofotometrickou metodou dle Whita a Samsona [23]. Variační koeficient (CV) této metody ověřený na třech různých hladinách v plazmě i moči nepřesahoval 2 % (1,59–1,99 %). Močové a sérové koncentrace kreatininu byly stanoveny enzymatickou metodou (Abbot Architect Creatinine, katalog 8L24–31) standardizovanou s referenčním materiálem NIST SRM 957. Variační koeficient této metody pro nižší koncentrace kreatininu (117 µmol/l) byl 0,32 % a pro vyšší koncentrace (268,5 µmol/l) 0,30 %. Anorganický

fosfor byl stanoven metodou Goldberg a Fernandez [24]. Variační koeficient této metody činil 2 %. Frakční exkrece P_i byly počítány na podkladě poměrů $C_{\text{P}}^{\text{P}}/C_{\text{in}} \times 100$ [tato veličina je označována jako $\text{in}(\text{FE}_{\text{P}_i})$] a poměru $C_{\text{P}}^{\text{P}}/C_{\text{K}}^{\text{P}} \times 100$ [tato veličina je označována symbolem $\text{kr}(\text{FE}_{\text{P}_i})$].

Statistické zhodnocení

Změřené a kalkulované hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr $\pm$ SD. Vztahy mezi změřenými veličinami byly hodnoceny na podkladě regresní analýzy. Diference mezi průměrnými hodnotami byly hodnoceny pomocí dvoustranného t-testu. Hodnoty $p < 0,05$ byly pokládány za významné. Pro hodnocení shody mezi užitými metodami byla použita metoda Blanda a Altmana [25].

Výsledky

Průměrné hodnoty, SD a rozpětí naměřených veličin u jedinců s CKD a zdravých dobrovolníků jsou uvedeny v tab. Z této tabulky je patrné, že průměrná hodnota S_{P_i} u jedinců s CKD sice nepřekročila horní hranici normy, avšak je významně vyšší než ve skupině kontrolní ($p < 0,001$). Tento rozdíl v průměrných hodnotách S_{P_i} byl podmíněn tím, že v 8 případech tato hodnota převyšovala 2,0 mmol/l a celkem v 11 případech horní hranici normy (1,61 mmol/l). Jak bylo uvedeno výše, kalcitriol byl podáván během hospitalizace jen po dosažení normalizace S_{P_i} . Užívání kalcitriolu při zvýšené fosfatemii však nelze vyloučit před hospitalizací. Z připojené tabulky je rovněž patrné, že průměrná hodnota renální clearance fosfátů (C_{P_i}) u vyšetřených jedinců s CKD se významně nelišila od průměrné hodnoty zjištěné v kontrolní skupině. Dle očekávání hodnoty C_{K_i} u jedinců s CKD byly významně vyšší než hodnoty C_{in} ($p < 0,001$). Hodnoty $\text{in}(\text{FE}_{\text{P}_i})$ byly u všech jedinců s CKD vyšší než hodnoty $\text{kr}(\text{FE}_{\text{P}_i})$ ($p < 0,001$). Analýza shody hodnot $\text{in}(\text{FE}_{\text{P}_i})$ a $\text{kr}(\text{FE}_{\text{P}_i})$ ukazuje, že obě metody jsou nezastupitelné. Průměr difference $\text{in}(\text{FE}_{\text{P}_i}) - \text{kr}(\text{FE}_{\text{P}_i})$ činil -23,3 % a hodnota 2SD 17,4 %.

Hodnoty $\text{in}(\text{FE}_{\text{P}_i})$ se zvyšovaly v závislosti na hodnotě S_{K_i} . Tato závislost je zachycena na grafu 1. V žádném ze

Tab. Průměrné hodnoty, SD a rozpětí sledovaných veličin u jedinců s CKD a zdravých dobrovolníků (kontrolní skupina). Symboly $\text{kr}[\text{FE}_{\text{P}_i}]$ označují frakční exkrece fosfátů vypočítanou na podkladě clearance kreatininu, respektive $\text{in}[\text{FE}_{\text{P}_i}]$ inulinu

	S_{K_i} (µmol/l)	S_{P_i} (mmol/l)	C_{K_i} (ml/s/1,73 m ²)	C_{in} (ml/s/1,73 m ²)	C_{P_i} (ml/s/1,73 m ²)	$\text{kr}[\text{FE}_{\text{P}_i}]$ %	$\text{in}[\text{FE}_{\text{P}_i}]$ %
CKD (N = 53)							
průměr	199	1,41	0,95	0,71	0,22	29,1*#	52,4*
(SD)	(75)	(0,29)	(0,36)	(0,25)	(0,07)	(10,9)	(14,3)
rozpětí	72–656	0,72–2,67	0,11–2,30	0,06–1,43	0,05–0,42)	9,3–55,4	13–99,5
kontroly (N = 18)							
průměr	66	1,06 (0,09)	1,73	1,75	0,21	12,0	12,1
(SD)	(10)	0,85–1,37	(0,26)	(0,11)	(0,07)	(3,7)	(3,7)
rozpětí	37–100		1,35–2,91	1,53–2,23	0,11–0,41)	6,2–21,6	6,3–22,9

* významný rozdíl ve srovnání $\text{kr}[\text{FE}_{\text{P}_i}]$ a $\text{in}[\text{FE}_{\text{P}_i}]$ se skupinou kontrolní ($P < 0,0001$)

významný rozdíl mezi $\text{in}[\text{FE}_{\text{P}_i}]$ a $\text{kr}[\text{FE}_{\text{P}_i}]$ u jedinců s CKD ($P < 0,001$)

sledovaných případů $\text{in}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ nepřekročilo 100 %. **Graf 2** zachycuje vztah mezi C_{in} a $\text{kr}(\text{FE}_{\text{Pi}})$. Z tohoto obrázku je patrné, že hodnota $\text{kr}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ se zvyšuje v závislosti na poklesu C_{in} , avšak s výjimkou dvou případů nepřesahuje 60 % [nejvyšší zjištěná hodnota $\text{kr}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ činila 78,4 %].

Diskuse

Udržování normální sérové hladiny fosfátů je důležitou součástí terapie jedinců s CKD [22]. Z hlediska konzervativní terapie CKD a zachování vyrovnané zevní bilance Pi se klade největší důraz na přiměřený příjem Pi potravou a dle potřeby lze ovlivnit střevní resorpci Pi podáním jejích vazačů. Většinou se neklade větší důraz na možnost ovlivnění močového vylučování Pi, které se běžně nevyšetřuje, protože v současné době nemáme farmaka, která by klinicky významně ovlivňovala tubulární transport Pi v reziduálních nefronech. Nicméně výzkum v posledních letech ukazuje, že existují endogenně produkováné látky, které mohou významně ovlivňovat tubulární transport Pi v reziduálních nefronech. Z tohoto hlediska je v současné době studován především fibroblastový růstový faktor FGF23 [18]. Výzkum v této oblasti stimuluje zájem kliniků též o hodnocení renálního vylučování a tubulárního transportu Pi u jedinců s CKD. Práce Gutierrez et al [18] při svých analýzách vlivu FGF23 na fosfatemii u jedinců s CKD doporučují preferovat měření FE_{Pi} . Tito autoři zjistili, že tato hodnota u jedinců s odhadnutou GFR (eGFR) $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) činila $12,1 \pm 9,1 \%$ a u jedinců s CKD, jejichž $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) byla $38,7 \pm 13,9 \%$. Na základě těchto dat by bylo možné soudit, že tubulární transport Pi v reziduálních nefronech není zcela inhibován, protože u pacientů s $\text{eGFR} < 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($\text{S}_{\text{Kr}} > 283 \text{ } \mu\text{mol/l}$) průměrná hodnota $\text{FE}_{\text{Pi}} + 2 \text{ SD}$ nedosahovala 100 % (pouze 66,5 %). Zmíněná práce však posuzuje hodnotu

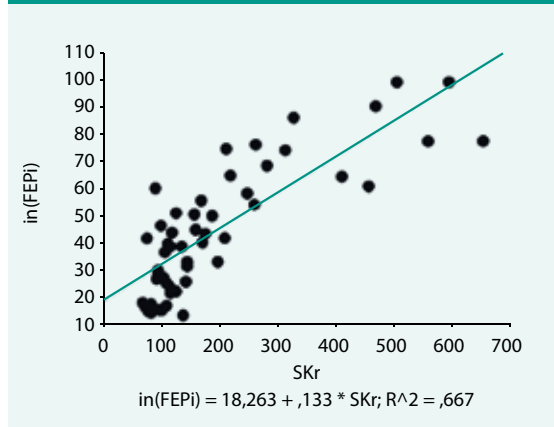
FE_{Pi} pouze na podkladě odhadnuté GFR dle MDRD formule. Dle uvedených výsledků této práce by mohlo být usuzováno, že tubulární transport Pi v reziduálních nefronech není zcela inhibován a že zbývají možnosti pro event. farmakologické ovlivnění tohoto procesu. Farmakologická intervence kalcitriolem může nepřímo ovlivnit intenzitu tubulární resorpce fosfátů v reziduálních nefronech (kalcitriol stimuluje FGF23). Vliv působení léčby kalcitriolem však nedokážeme posoudit.

Výsledky naší práce, které se opírají o přesné měřené GFR na podkladě clearance inulinu, však podporují představa, že při velkém snížení GFR (resp. velmi vysokých hodnotách S_{Kr}) se hodnota $\text{in}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ blíží 100 %, což nasvědčuje téměř úplné inhibici tubulárního transportu Pi v reziduálních nefronech. Naše nálezy jsou v souladu se starší originální prací Slatopolského et al [1].

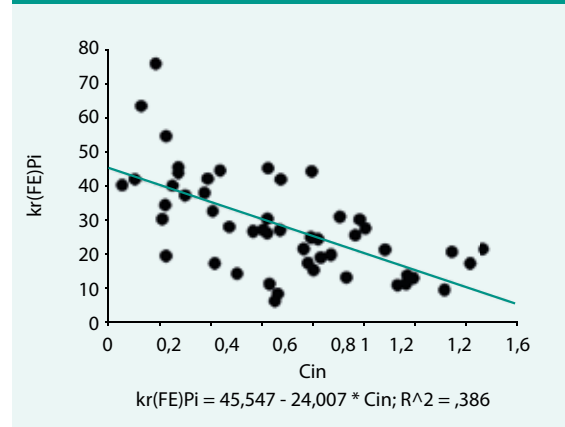
V běžné klinické praxi však hodnotu FE_{Pi} posuzujeme na podkladě sérových a močových koncentrací kreatininu, takže hodnotu močového vylučování Pi respektive jeho clearancí (C_{Pi}) nevztahujeme k přesné hodnotě GFR, ale k hodnotě kreatininové clearance (C_{Kr}). Z těchto důvodů považujeme za důležité porovnat hodnoty $\text{kr}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ s hodnotami $\text{in}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ a posoudit, při jaké hodnotě $\text{kr}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ (snadno dostupné) můžeme posoudit intenzitu tubulárního transportu Pi u jedinců s CKD.

V této práci nemůžeme analyzovat vztah mezi C_{in} a $\text{in}(\text{FE}_{\text{Pi}})$, protože tato analýza ze statistického hlediska není přístupná. Analýza vztahu mezi C_{in} a $\text{kr}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ svědčí pro snižování tubulární resorpce fosfátů v reziduálních nefronech, avšak ani při velkém snížení C_{in} se hodnoty $\text{kr}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ neblíží k 100 %. Na podkladě našich nálezů lze nepřímo soudit, že dosahuje-li $\text{kr}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ hodnot kolem 50–60 %, dochází pravděpodobně ke snížení tubulární resorpce fosfátů k hodnotám, které se blíží úplné inhibici tohoto procesu. Dosažené výsledky rovněž podporují předpoklad,

Graf 1. Vztah mezi sérovou koncentrací kreatininu (S_{Kr}) a frakční exkrecí fosfátů měřenou na podkladě poměru clearance Pi a clearance inulinu – $\text{in}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ u pacientů s chronickým renálním onemocněním (bivariantní regresní bodový graf)



Graf 2. Vztah mezi clearancí inulinu (C_{in}) a frakční exkrecí fosfátů měřených na podkladě clearance Pi a clearance kreatininu – $\text{kr}(\text{FE}_{\text{Pi}})$ u pacientů s chronickým renálním onemocněním (bivariantní regresní bodový graf)



že přesnější hodnocení vlivu různých fosfatoninů bude vyžadovat přesnější měření glomerulární filtrace.

Závěr

Hodnoty $kr(Fe_{Pi})$ podhodnocují skutečnou intenzitu tubulárního transportu P_i v reziduálních nefronech u jedinců s CKD. Na možnost úplné inhibice tohoto procesu lze soudit, jestliže $kr(Fe_{Pi})$ dosahuje hodnot okolo 50–60 %.

Literatura

1. Slatopolsky E, Rondon AM, Elkan I et al. Control of phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest* 1968; 47(8): 1865–1874.
2. Prié D, Beck L, Urena P et al. Recent findings in phosphate homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(4): 318–324.
3. Prié D, Beck L, Urena P et al. Recent findings in phosphate homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 13(6): 675–681.
4. Sotorník I, Kutálek Š et al. Kostní minerály a skelet při chronickém onemocnění ledvin. Galén: Praha 2011. ISBN 9788072627691.
5. Jabor A et al. Vnitřní prostředí. Grada: Praha 2008. ISBN 978–80–247–1221–5.
6. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61(4): 601–606.
7. Llach F, Velasquez Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(5 Suppl 5): S20–S33.
8. Sulková S. Renální osteopatie. Maxdorf: Praha 2007. ISBN 978–80–7345–119–6.
9. Schück O. Examination of kidney function. Martinus Nijhoff: Boston-Hague-Dodrecht-Lancaster: 1984.
10. Teplan V et al. Metabolismus a ledviny. Grada: Praha 2000. ISBN 80–7169–731–1.
11. Schiavi SG, Moe OW. Phosphatonins: a new phase of phosphate regulating proteins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11(4):423–430.
12. Saito H, Kusano K, Kinoshita M et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na^{+} -dependent phosphate cotransport activity and 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 production. *J Biol Chem* 2003; 278: 2206–2211.
13. Imanishi A, Inaba M, Nakatsuka K et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 65(5):1943–1946.
14. Lasson T, Nisbeth U, Ljunggren O et al. Circulating concentration of FG-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease but does not change in response to variation of phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003; 64(6): 2272–2279.
15. Shigematsu TKJ, Yamashita T, Fukumoto S et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(2): 250–256.
16. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in hyperphosphatemia rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 4957–4960.
17. Quarles LD. FGF-23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285(1):E1–E9.
18. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(17): 2205–2215.
19. Schück O, Kašílková J, Skibová J. Močové vylučování fosforu a reziduální funkce ledvin u jedinců v pravidelném dialyzačním léčeni. *Klin Biochem Metab* 1998; 6(1): 3–5.
20. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold of phosphate concentration. *Lancet* 1975; 2(7929): 309–310.
21. Shemesh O, Goldbertz H, Kriss J et al. Limitations of creatinine clearance as a filtration marker of glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28(5): 830–838.
22. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 1–150. Dostupné z WWW: <http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf>.
23. White RP, Samson FE. Determination of inulin in plasma and urine by use of anthrone. *J Lab Clin Med* 1954; 43(3):475–478.
24. Goldberg H, Fernandez A. Simplified Method for the estimation of inorganic phosphorus in body fluids. *Clin Chem* 1966; 12(12): 871–882.
25. Bland JM, Altman DG. Statistical methods assessing agreement between methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476): 307–310.

doc. MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.

✉ horackov@email.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 18. 5. 2015

Přijato po recenzi 6. 8. 2015