

KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST - POREMEĆAJ METABOLIZMA MINERALA I KOSTI: ZAŠTO I KAKO KONTROLIRATI FOSFOR

DRAŠKO PAVLOVIĆ, DAJANA KATIČIĆ, JOSIPA JOSIPOVIĆ

Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Kronična bubrežna bolest (KBB) je globalni javno zdravstveni problem. Koštana bolest i poremećaj mineralnog metabolizma česti su u KBB. Značaj fosfora u patogenezi koštane bolesti odnosno sekundarnog hiperparatiroidizma dobro je poznat. Postoje brojni dokazi kako je hiperfosfatemija predskazatelj povećane smrtnosti u KBB, odnosno kako je hiperfosfatemija novi rizični čimbenik kalcifikacije krvnih žila, hipertrofije lijeve klijetke i progresije kronične bubrežne bolesti. Prevencija i liječenje hiperfosfatemije u KBB je veliki stručni izazov. Novi vezači fosfata pružaju nove i bolje mogućnosti liječenja.

Cljučne riječi: fosfor, kronična bubrežna bolest, vezači fosfata

Adresa za dopisivanje: Doc.dr.sc. Draško Pavlović
Zavod za nefrologiju i dijalizu
KBC Sestre milosrdnice
Vinogardska c.29
10000 Zagreb
Hrvatska
Tel 01 3787526 Fax 01 3787563
E mail drasko.pavlovic@kbcsm.hr

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) je veliki javno zdravstveni problem. Oko 10% odraslog stanovništva ima oštećenje bubrega koje se najčešće manifestira albuminurijom ili smanjenjem bubrežne funkcije. KBB je povezana sa mnogobrojnim komplikacijama. Desetljećima je poznato kako je koštana bolest, renalna osteodistrofija jedna od najčešćih komplikacija. Zadnjih desetak godina je poznato kako je koštana bolest samo dio puno šireg sindroma, kojeg nazivamo kronična bubrežna bolest, mineralno koštani poremećaj koji se manifestira biokemijskim poremećajima, patološkim kalcifikacijama i koštanom bolesti. Neosporno, posljedica ovog sindroma je povećani morbiditet i mortalitet bolesnika s KBB. Kardiovaskularne komplikacije povezane s poremećajem mineralnog metabolizma najčešći su uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika. Poremećaj metabolizma fosfora jedan od najvažnijih uzroka mnogobrojnih komplikacija u bolesnika s KBB, napose kardiovaskularnih te koštanih promjena.

METABOLIZAM FOSFORA

Fosfor je važan mineral u ljudskom organizmu. Pored kalcija je najvažniji mineral u građi kosti i zuba, sastavni je dio nukleinskih kiselina (RNK i DNK), sastavni je dio građe staničnih membrana. Fosfor je vrlo značajan u mnogim metaboličkim procesima, npr. fosforilaciji glukoze, neophodna je u regulaciji aktivnosti raznim enzima kao

i u metabolizmu lipida. Najveća količina fosfora nalazi se u kostima. U odraslom zdravom čovjeku ima oko 700 g fosfora. Manje od 1% te količine je u serumu, gdje se nalazi u tri oblika: anorganski fosfor (fosfat), fosfolipid te fosforni ester. U bubrežima nakon slobodne filtracije u glomerulima, reapsorbira se u proksimalnim tubulima. Zadnjih desetak godina je poznato kako reapsorpciju fosfora reguliraju dva hormona, parathormon (PTH) te fibroblastni čimbenik rasta 23 (engl. Fibroblast growth factor 23, FGF 23). Normalno postoji ravnoteža između unosa fosfora hranom (oko 60% fosfora iz hrane se reapsorbira u tankom crijevu) te količine koja se izlučuje urinom. Kalcitriol, aktivni metabolit vitamina D povećava asporpciju fosfora u crijevu. (1,2) FGF 23, fosfatonin, hormon koji regulira promet fosfora, je protein građen od 251 aminokiselina, molekularne mase 32 kDa. Luče ga koštane stanice, najvećim dijelom osteociti. Hiperfosfatemija, odnosno unos većih količina fosfora hranom glavni su podražaj povećanog lučenja FGF 23. Kalcitriol također povećava lučenje FGF 23 koji smanjuje reapsorpciju fosfora u proksimalnim tubulima bubrega. PTH, najvjerojatnije indirektno preko povećane sinteze kalcitriola može također povećati lučenje FGF 23, možda najvažniji hormona u regulaciji prometa fosfora. FGF 23 djeluje i na bubreg i na stanice paratiroidnih žlijezda preko receptora za aktivaciju kojih je neophodan transmembranski protein Klotho. Značajan učinka FGF 23 je i smanjenje sinteze kalcitriola. Posljedica nedostatka FGF 23 i/ili proteina klotho je hiperfosfatemija, obrnuto povećana količina ovih proteina uzrok je hipofosfatemije. (2)

Kako je uz crijevo, bubreg najvažniji organ u regulaciji prometa fosfora, jasno je da oštećenjem bubrežne funkcije dolazi do poremećaja prometa, tj. izlučivanja fosfora. U bolesnika za smanjenjem bubrežne funkcije, zbog povećane koncentracije PTH i FGF 23 nema značajnije hiperfosfatemije. Ipak u većine bolesnika u 4. stadiju kronične bubrežne bolesti (glomerularna filtracija < 30 ml/min) dolazi do značajnije hiperfosfatemije.

FOSFOR I KBB

Neosporno je zadržavanje fosfora jedan od najvažnijih čimbenika u patogenezi sekundarnog hiperparatireoidizma odnosno renalne osteodistofije.(3,4) Međutim mnogobrojne epidemiološke studije pokazale su kako je hiperfosfatemija povezana sa povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom. Jedno od najpoznatijih ispitivanja proveli su Block i sur. (5) Oni su u preko 40000 bolesnika na kroničnoj hemodijalizi dokazali kako je hiperfosfatemija bila značajan faktor rizika povećane smrtnosti dijaliznih bolesnika. Hiperfosfatemija, pa čak i koncentracija fosfora na gornjoj granici referentnih vrijednosti povezana je sa povećanim kardiovaskularnim mortalitetom i u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom. Više in vitro i in vivo studija pokazale se kako je hiperfosfatemija jedan od glavnih uzroka kalcifikacija krvnih žila. (6) Ne radi se isključivo o pasivnom procesu, tj. taloženju kalcija i fosfora u krvnim žilama nego o aktivnom procesu. Fosfor je uzrok transformacije glatkih mišićnih stanica krvnih žila u oteoblastima slične stanice. (6,7,8) Također hiperfosfatemija je povezana s poremećajem funkcije endotela krvnih žila. Pored ubrzane kalcifikacije krvnih žila postoji epidemiološki dokazi kako je hiperfosfatemija nezavisni čimbenik uzroka hipertrofije lijeve klijetke bolesnika sa KBB. Dokazano je kako je hiperfosfatemija i u bolesnika u kojih nema patoloških kalcifikacija krvnih žila, povezana s hipertrofijom lijeve klijetke. Epidemiološke studije su dokazale povezanost hiperfosfatemije i ubrzanog pogoršanja bubrežne funkcije u bolesnika s KBB. (6)

Ukratko poremećaj metabolizma fosfora u bolesnika s KBB je povezan ne samo s koštanom bolesti nego i sa ubrzanom kalcifikacijom krvnih žila, hipertrofijom lijeve klijetke pa i ubrzanom progresijom bubrežnog zatajenja.

KADA I KAKO PRATITI POREMEĆAJ METABOLIZMA FOSFORA U BOLESNIKA S KBB

Kao što smo već rekli u mnogih bolesnika sa KBB koncentracija fosfata (određuje se koncentracija anorganskog fosfora, tj. fosfata) je u granicama normale. Postavlja se pitanje kada započeti i kako često kontrolirati

koncentraciju fosfata. (9) Prema KDIGO (engl. kidney disease improvign global outcomes) smjernicama, koncentraciju fosfata trebalo bi odrediti 1-2 puta godišnje bolesnika u 3. stadiju, te 2-4 puta u 4. stadiju KBB. U bolesnika u 5. stadiju trebalo bi koncentraciju odrediti svaki mjesec. (10) Pri interpretaciji nalaza neophodno je obratiti pažnju na dnevnu varijaciju koncentracije fosfata kao i na utjecaj obroka na koncentraciju fosfata. Ostaje otvoreno pitanje kako interpretirati uredan nalaz koncentracije fosfata u bolesnika u 3. i 4. stadiju KBB. Kako je koncentracija fosfata najčešće u granicama normale zbog povećane koncentracije FGF 23 i PTH bilo bi poželjno odrediti koncentraciju ova dva hormona. (9) Nažalost određivanje FGF 23 još uvijek nije u rutinskoj kliničkoj praksi. Možda bi moglo biti korisno odrediti tubularnu reapsorbiciju fosfata ($\%TRP=1 - \{(Up:Pp) \times (Pcr : Ucr)\} \times 100$; Up, Pp koncentracija fosfata u urinu odnosno plazmi, Ucr, Pcr koncentracija kreatinina u urinu odnosno u plazmi). $TRP < 80\%$ ukazuje na poremećaj reapsorpcije fosfata, tj. povećano izlučivanje, što znači da postoji poremećaj prometa fosfora (9).

PREVENCIJA I LIJEČENJE HIPERFOSFATEMIJE

Tri su osnovna načina prevencije i liječenja: dijeta, vezači fosfata i dijaliza.

Dijetom, zbog rizika izazivanja malnutricije nije moguće značajno smanjiti unos fosfata. Ipak neophodno je bolesnike upozoriti na hranu bogatu fosforom: meso, mlijeko i mliječni proizvodi. U hrani je fosfor najčešće u obliku organskog estera i u ovom obliku apsorbira se oko 50 % fosfora. Međutim velik problem je velika količina fosfora u raznim aditivima i konzervansima koji se dodaju hrani.(6,11) Fosfor u raznim aditivima, naročito oni koji se dodaju u mesne prerađevine nije u obliku organskog estera nego je „slobodan“ i lako se apsorbira u gastrointestinalnom traktu, preko 80%. . Gotova i polugotova hrana zbog dodataka konzervansa i aditiva ima veliku količinu fosfora Također neka osvježavajuća pića, npr.- coca cola ima zbog navedenog puno fosfora, tj. u 1 litri coca cole ima oko 520 mg fosfata. Poželjno bi bilo na sve navedeno upozoriti bolesnike s KBB i provoditi stalnu edukaciju, slično kao što dijabetolozi educiraju dijabetičke bolesnike. (6,12)

Redovitim učinkovitim dijalizama nije moguće odstraniti dovoljnu količinu fosfata. Značajna koncentracija fosfata može se odstraniti samo dugotrajnim svakodnevnim hemodijalizom, metodom koja nije u rutinskoj kliničkoj praksi. Hemodijafiltracijom se može odstraniti više fosfata nego klasičnom hemodijalizom ali još uvijek ne dovoljno. (6) Zbog svega navedenog većina bolesnika na dijalizi, pa i mnogu u preterminalnoj fazi bubrežnog zatajenja moraju uzimati vezače fosfata. (13) (Tablica 1) Nema idealnog vezača fosfata. (Tablica 2). Ipak neki

vezači imaju prednost pred drugima (15) jer imaju manje nuspojave ili su manje toksični. Aluminij hidroksid kao vrlo dobar vezač fosfata je skoro potpuno napušten zbog moguće intoksikacije aluminijem. Ipak u malim dozama i kraće vrijeme može biti koristan. Kalcij karbonat je dugo bio najčešće upotrebljavani vezač fosfata. Zbog velikog rizika patoloških kalcifikacije s upotrebom ovog vezača fosfata treba biti oprezan i poželjno bi ga bilo izbjegavati u bolesnika s patološkim kalcifikacijama, u bolesnika starije dobi, žena u postmenopauzi, dijabetičara, u bolesnika s usporenom pregradnjom kosti. (15,16) Lantanov karbonat nije dostupan na našem tržištu. Radi se o vrlo učinkovitom vezaču fosfata ali se ne smije zaboraviti kako se radi o vezaču fosfata na bazi metala i da se ipak jedan dio lantan apsorbira.

Tablica 1.
Vezači fosfata

1. Kalcijski vezači fosfata i vezači na bazi metala
Kalcij karbonat*
Kalcij acetat
Kalcij acetat/magnezijev karbonat (Osvaren®)
Aluminij hidroksid
Lantan karbonat (Fosrenol®)
2. Ne kalcijski vezači
Sevelamer hidroklorid (Renagel®) *
Sevelamer karbonat (Renvela®) *

*Registrirani u Hrvatskoj

Sevelamer hidroklorid je nekoliko godina bio na našem tržištu najvažniji vezač fosfata. Od 2012 godine u Hrvatskoj je registriran sevelamer karbonat. Radi se o učinkovitom vezaču fosfata. Prednost ovog vezača je što postoji u dva oblika, tabletama i prahu što može omogućiti bolju suradljivost bolesnika jer mogu izabrati oblik koji im više odgovara. Pored toga sevelamer ispravlja dislipidemiju bolesnika što je dodatni povoljni učinak. (Tablica 2) Mnogi novi lijekovi su nažalost skupi i predstavljaju značajno opterećenje za zdravstvene fondove i bogatih zemalja. No pitanje je smije li cijena biti preprekama za adekvatno liječenje bolesnika. Mišljenje mnogih autira, pa i autora ovog članka kako cijena nebi smjela biti prepreka za uspješno liječenje bolesnika s KBB. (17,18,19)

Tablica 2.
Karakteristike idealnog vezača fosfata

- učinkovitost (veliki afinitet za vezanje fosfata bez obzira na pH)
- mala toksičnost (vrlo mala topljivost i zanemariva apsorpcija lijeka)
- zanemarive nuspojave (gastrointestinalne)
- zadovoljavajućeg okusa (povećava se suradljivost bolesnika)
- niska cijena

ZAKLJUČAK

Neosporno je fosfor „tih ubojica“ bolesnika s KBB. Koštana bolest te povećani ukupni i kardiovaskularni morbiditet i mortalitet povezani su s poremećajem metabolizma fosfora. Rano otkrivanje ovog poremećaja te liječenje djetom i vezačima fosfata mogu spriječiti mnogobrojne komplikacije u bolesnika s KBB.

LITERATURA

1. Fukumoto S. FGF23: Phosphate metabolism and beyond. *IBMS BoneKey*. 2010 August;7(8):268-278 <http://www.bonekey-ibms.org/cgi/content/full/ibmske;7/8/268> doi: 10.1138/20100458
2. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology* 2008; 24:17-25.
3. Orlić L, Crnčević Ž, Pavlović D, Zaputović L. Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: difference between genders and what to measure. *Ren Fail* 2010;32:400-308.
4. Seidl K, Pavlović D. Renalna osteodistrofija. U Škrabalo Z, Seidl K, Granić M ur. *Metaboličke bolesti kostiju i poremećaj metabolizma kalcija*. Zagreb, JUMENA 1990;119-134.
5. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM i sur. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-2018.
6. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J: Phosphate additives in food—a health risk. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(4): 49–55. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0049
7. Foley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1136–1139.
8. Adeney KL, Siscovick DS, IX JH i sur. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381–387.
9. Martin KJ, Gonzalez EA. Prevention and control of phosphate retention/ hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? *Clin J Am Soc Nephro* 2011; 6: 440–446.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; Suppl. :S1-S130.
11. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease. *JAMA*. 2009;301:629-635.
12. Lopes AA, Tong L, Thumma J i sur. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): Evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:90-101.

13. Hutchinson A. Oral phosphates binders. *Kidney Int* 2009;75:906-914.
14. Kazama JJ. Oral phosphate binders. History and prospects. *Bone* 2009;45:S8-S12.
15. Raggi P, Vukicevic S, Moyses MR, Wesseling K, Spiegel DM. Ten-year experience with sevelamer and calcium salts as phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: S31-S40.
16. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y i sur. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 388-396.
17. Fernandez-Giraldez E. Phosphate binders. Is selection determined by price? No. *Nefrologia* 2012;32:240-244.
18. Pavlović D, Tomić Brzac H. Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism : still a challenge for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (suppl 5): v45-v46.
19. deFrancisco ALM. Phosphate binders. Is selection determined by price?: Yes. *Nefrologia* 2012;32: 235-239.

SUMMARY

CHRONIC KIDNEY DISEASE – MINERAL AND BONE DISORDER: WHY AND HOW TO CONTROL PHOSPHATE

DRAŠKO PAVLOVIĆ, DAJANA KATIČIĆ, JOSIPA JOSIPOVIĆ

Department of Nephrology and Dialysis, University Hospital Centre Sestre Milosrdnice, Zagreb, Croatia

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem. Metabolic bone disease and mineral metabolism disturbance are common disturbance of CKD. A critical role of phosphorus in metabolic bone disease, i.e. secondary hyperparathyroidism is well known. There is growing evidence that hyperphosphatemia is a strong predictor of mortality in CKD, i.e. is a novel risk factor for vascular calcification, left ventricular hypertrophy and kidney disease progression.

Prevention and treatment of phosphate disturbance in CKD is still great challenge and new phosphate binders offer new and advanced possibilities.

Key words: phosphorus, chronic kidney disease, phosphate binders