

HELENA MIETTINEN

dosentti, osastonlääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, HYKS,
Vatsakeskus, endokrinologia

HEIKKI KOISTINEN

dosentti, kliininen opettaja
Lääketieteellinen tutkimuslaitos
Minerva
Helsingin yliopisto, Clinicum ja
HUS, HYKS, sisätaudit ja kuntoutus

Fosfaattiaineenvaihdunnan säätely ja häiriöt

- Laboratoriossa mitattu plasman fosfori kuvaa pääosin fosfaattia. Kliinisessä työssä termejä ”fosfori” ja ”fosfaatti” käytetään usein synonyymeinä.
- Plasman fosfaatti heijastaa huonosti koko kehon fosfaattivarastoja.
- Fosfaatin saanti ravinnosta on suosituksia suurempaa.
- Plasman fosfaattipitoisuuden kasvaessa lisäkilpirauhashormonin (PTH) ja fibroblastikasvutekijän 23 (FGF-23) pitoisuudet suurenevät. Tämä johtaa vähentyneeseen fosfaatin reabsorptioon munuaisissa ja fosfaturiaan.
- Hyperfosfatemian yleisin syy on munuaisten vajaatoiminta.
- Plasman fosfaattia tulisi seurata sairaalahoitoon joutuvalta huonokuntoiselta ja aliravitulta potilaalta sekä alkoholistilta.

Fosfori on yksi elimistön yleisimmistä mineraaleista, ja se esiintyy valtaosin divalenttina ionina, fosfaattina. Sitä tarvitaan luuston, solukalvojen ja nukleiinihappojen rakennusaineena, energia-aineenvaihdunnassa, solunsisäisessä signaloinnissa sekä happo-emästasapainon säätelyssä. Elimistön fosfaatista 85 % sijaitsee luustossa kalsiumiin sitoutuneena, 15 % solujen sisällä ja vain alle 1 % plasmassa ja soluvälinesteissä. Niinpä plasmasta mitattava fosfaattipitoisuus heijastelee huonosti koko elimistön fosfaattivarastoja.

Fosfaatteja saadaan erityisesti maitotuotteista, lihasta ja viljasta. Suomalaisten arvioitu päivittäinen fosfaatin saanti on noin 1,5 grammaa (1). Tämä lienee aliarvio, sillä pitkälle jalostetuissa elintarvikkeissa fosfaatteja käytetään lisäaineina mm. säilyvyyden ja koostumuksen parantamiseksi eikä näiden fosfaattien määrää ja kulutusta tarkasti tiedetä. Tavanomaisesta ravinnosta saadusta fosfaatista imeytyy suolistosta

fosfaatin erityis alkua vähentyä ja fosfaattia kertyä elimistöön. Vaikka riittävä fosfaatin saanti ja imeytyminen on tärkeää, liiasta fosfaatista voi olla haittaa.

Plasman fosfaattipitoisuus liittyy tiiviisti kalsiumin aineenvaihduntaan ja on tarkasti säädelty. Tärkeimmät hormonaaliset säätelijät ovat lisäkilpirauhashormoni (parathormoni, PTH), D-vitamiini sekä fibroblastikasvutekijä 23 (FGF-23). Fosfaattitasapaino jakaantuu suolistosta imeytyvän fosfaatin, luuston fosfaattivarastojen sekä munuaisten kautta erittyvän fosfaatin kesken (kuva 1).

Fosforipitoisuuden säätely

Lisäkilpirauhashormoni ja D-vitamiini

Hypofosfatemia ja lisäkilpirauhashormoni stimuloivat munuaisissa 25-(OH)-D-vitamiinin hydroksylaatiota 1-asemaan, jolloin muodostuu biologisesti aktiivisinta D-vitamiinimetaboliittia, 1,25-D-vitamiinia eli kalsitriolia (kuva 1). Kalsitrioli lisää kalsiumin ja fosfaatin imeytymistä suolesta ja varmistaa näin luun mineraalilistumiselle optimaalisen kalsium-fosforitulon.

Hyperfosfatemia ja suurentunut fibroblastikasvutekijän FGF-23 pitoisuus estävät 1-hydroksylaatiota ja stimuloivat kalsitriolia ja 25-(OH)-D-vitamiinia inaktivoivan 24-hydroksylaasin toimintaa munuaisissa. Tällöin kalsitriolin pitoisuus pienenee, ja fosfaatin imeytyminen suolesta vähenee (4,5,6).

Fibroblastikasvutekijä 23

Luustossa syntyvä FGF-23 on pääasiallinen plasman fosforipitoisuuden säätelijä. Se vaikut-

Vaikka riittävä fosfaatin saanti on tärkeää, liiasta fosfaatista voi olla haittaa.

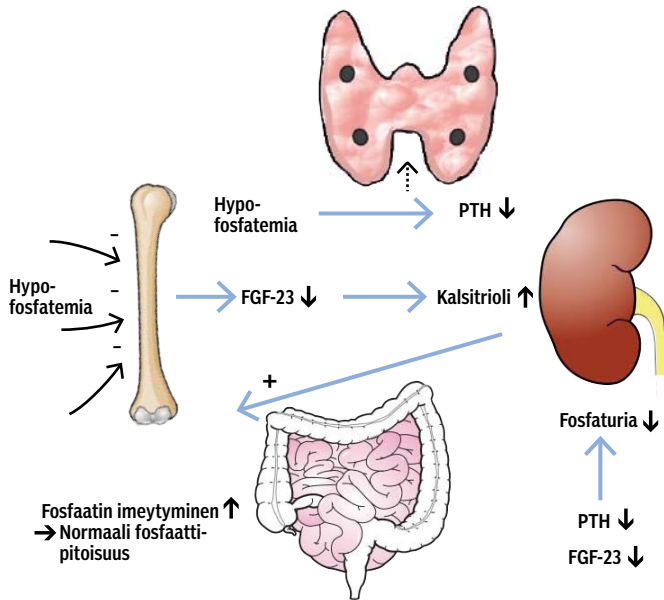
40–60 % mutta jalostettujen elintarvikkeiden fosfaatista 90 % (2). Valtion ravitsemuskeskuksen suositus päivittäiselle fosforin saannille on 600 mg (3), joten nykyinen saanti ylittää suositukset selvästi.

Terveellä aikuisella munuaiset erittävät suolistosta imeytyneen ylimääräisen fosfaatin virtsaan. Jo lievässä munuaisten vajaatoiminnassa

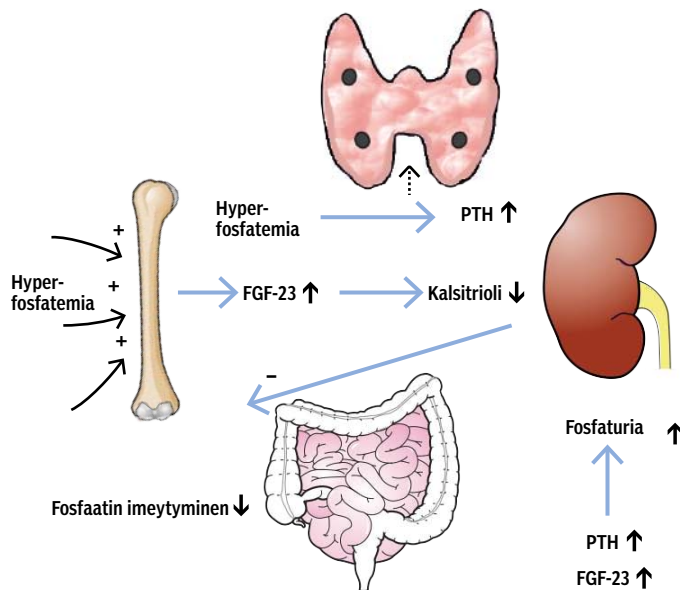
KUVA 1.

Lisäkilpirauhaset, luusto, munuaiset ja suolisto säätelevät fosfaattitasapainoa.

A) Hypofosfatemia ja lisäkilpirauhasen erittämä PTH stimuloivat munuaisissa 25-(OH)-D-vitamiinin hydroksylaatiota 1-asemaan, jolloin muodostuu 1,25-D-vitamiinia eli kalsitriolia. Kalsitrioli lisää fosfaatin imeytymistä suolesta.



B) Hyperfosfatemia ja suurentunut FGF-23-pitoisuus pienentävät kalsitriolipitoisuutta, jolloin fosfaatin imeytyminen suolesta vähenee. Plasman fosfaattipitoisuuden suureneminen myös lisää PTH:n eritystä lisäkilpirauhasesta. Suurentuneet PTH- ja FGF-23-pitoisuudet lisäävät fosfaatin erittymistä virtsaan.



taa munuaisissa lisäämällä fosforin erittymistä virtsaan sekä pienentää kalsitriolipitoisuutta vähentäen näin fosfaatin imeytymistä suolistosta. Lopputuloksena plasman fosforipitoisuus pienenee.

Luuston osteosyytit ja osteoblastit syntetisoivat 251 aminohapon mittaisen FGF-23-proteiinin, josta pilkkoutuu N-terminaalinen 24 aminohapon signaalipeptidi ja 227 aminohapon mittainen FGF-23-aktiivimuoto. FGF-23 sitoutuu reseptoriinsa (FGFR) muodostaen kompleksin Klotho-proteiinin kanssa (7,8). Koreseptori Klotho on välttämätön, jotta FGF-23 voi aktivoida reseptorinsa. Vaikka FGF-reseptoria esiintyy elimistössä laajalti, Klotho syntetisoi-tuu lähinnä lisäkilpirauhasessa ja munuaisessa, ja tämä määrää FGF-23:n kohde kudokset.

FGF-23:n pitoisuus kasvaa plasman fosforipitoisuuden suurenessa ja pienenee hypofosfatemiassa. FGF-23-geenin ilmentymistä säätelevät fosfaatin lisäksi ainakin PHEX (phosphate regulatory gene with homology to endopeptidase on the X-chromosome), DMP-1 (dentin matrix protein -1), 1,25-D-vitamiini, Klotho, lisäkilpirauhashormoni ja kalsium (8).

FGF-23 hajotetaan proteolyttisesti kahtia, jolloin syntyvät inaktiiviset N-terminaalinen (155 aminohappoa) ja C-terminaalinen (72 aminohappoa) fragmentti. C-terminaalinen osa voi kilpailla sitoutumisesta FGF-reseptori-Klotho-kompleksiin, ja estää aktiivisen FGF-23:n sitoutumisen (7). Mutaatiot proteolyttistä katkaisualuetta koodaavassa FGF-23-geenin kohdassa voivat johtaa joko poikkeavan nopeaan (pienentynyt FGF-23-pitoisuus) tai hitaaseen tai estyneeseen (FGF-23-ylimäärä) pilkkoutumiseen.

Fosfaattiaineenvaihdunnan häiriöiden erotusdiagnostiikassa FGF-23-pitoisuuden määrittämisestä on kliinikolle hyötyä. Määrittäminen on saatavilla Yhtyneet Medix-laboratorioitten kautta (www.yml.fi).

Fosfaatin imeytyminen suolistosta

Fosfaatti imeytyy suolistosta ainakin kahdella mekanismilla, para- tai transsellaarisesti sekä erityisten kuljettajaproteiinien kautta (9). Tyyppin 2 natrium-fosfaattikuljettajaproteiini (Na-Pi2b) ilmentyy enterosyyttien apikaalisella membraanilla, ja se on natriumista riippuvainen fosfaatin kotransportteri. Fosfaattia imeytyy eniten duodenumin ja jejunumin alueelta Na-Pi2b-geenin ilmentymiseen korreloiden.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Helldán A, Raulio S, Kosola M ym. Finravinto 2012 -tutkimus - The National FINDIET 2012 Survey. THL, 2012.
- 2 Kalantar-Zadeh K, Gutkunst L, Mehrotra R ym. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:519–30.
- 3 Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Terveystä ruuasta –Suomalaiset ravitsemussuositukset 2014. <http://www.ravitsemusneuvottelukunta.fi>
- 4 Prie D, Urena Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. Kidney Int 2009;75:882–9.
- 5 Goldsweig BK, Carpenter TO. Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. Curr Osteoporos Rep 2015;13:88–97.
- 6 Välimäki M, Mäkitie O. Luusto ja mineraalisairaudet. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. Endokrinologia, 2. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009:264–350.
- 7 Goetz R, Nakada Y, Hum C ym. Isolated C-terminal tail of FGF23 alleviates hypophosphatemia by inhibiting FGF23-FGFR-Klotho complex formation. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:407–12.
- 8 Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. Annu Rev Physiol 2013;75:503–33.
- 9 Marks J, Debnam ES, Unwin RJ. The role of the gastrointestinal tract in phosphate homeostasis in health and chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013;22:481–7.
- 10 Lee GJ, Marks J. Intestinal phosphate transport: a therapeutic target in chronic kidney disease and beyond? Pediatr Nephrol 2015;30:363–71.
- 11 Biber J, Hernando N, Forster I. Phosphate transporters and their function. Annu Rev Physiol 2013;75:535–50.
- 12 Keronen S, Martola L, Honkanen E. Munuaisten krooninen vajaatoiminta haurastuttaa luuston ja jäykistää verisuonet. Duodecim 2012;128:465–74.
- 13 Prie D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. N Engl J Med 2010;362:2399–409.
- 14 Kontula K. Hypofosfatemia. Kirjassa: Mäkijärvi M, Harjola V-P, Päivä H, Valli J, Vaula E, toim. Akuuttihoito-opas, 18. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.
- 15 Stubbs JR, Yu ASL. Overview of the causes and treatment of hyperphosphatemia. UpToDate 1.7.2013.
- 16 Gattineni J. Inherited disorders of calcium and phosphate

TAULUKKO 1.

Hypofosfatemian mekanismit ja syyt (6).

Mekanismi	Syy	Esimerkki
LISÄÄNTYNYT ERITYS VIRTSAAN		
Munuaisperäiset syyt	Tubulushäiriöt	Amyloidoosi Myelooma Kystinoosi Wilsonin tauti Fanconin oireyhtymä Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä Ks. taulukko 2
	Perinnölliset syyt	
FGF-23-välitteinen	Onkogeeninen osteomalasia Fibroottinen dysplasia Perinnölliset syyt	Ks. taulukko 2
PTH/PTHr-välitteinen	Primaarinen hyperparatyreoosi Maligni hyperkalsemia Sekundaarinen hyperparatyreoosi	D-vitamiinin tai sen vaikutuksen puute Kalsiumin puute
Muut syyt	Alkoholismi Hyperaldosteronismi Diabetes Lääkkeet ja toksiinit	Huono hoitotasapaino
VÄHENTYNYT IMEYTYMINEN SUOLISTOSTA		
	Lääkkeet Suolistosairaus	
SIIRTYMINEN SOLUN SISÄÄN		
	Suoneen annettu glukoosi, insuliini Akuutti respiratorinen alkaloosi Nopea soluproliferaatio Sepsis	Blastikriisi Gramnegatiivinen
SIIRTYMINEN LUUHUN		
	Hyperparatyreoosikirurgian jälkeen Skleroottiset metastaasit D-vitamiininpuutoksen hoito	Hungry bone -oireyhtymä

Tärkeimmät fosfaatin imeytymisen säätelijät ovat ravinnon fosfaatti sekä 1,25-D-vitamiini. FGF-23 vähentää fosfaatin imeytymistä pienentämällä kalsitriolin pitoisuutta. Myös muiden tekijöiden, kuten glukokortikoidien, estrogeenien sekä asidoosin (lisää) ja alkaloosin (pienentää), on kuvattu vaikuttavan imeytymiseen (10).

Imeytymiseen suolistosta vaikuttaa fosfaattipitoisuus, mutta myös se, missä muodossa fosfaatti nautitaan. Säilöntäaineiden fosfaatti imeytyy huomattavasti paremmin kuin tavallisen ruoan, lihan ja maitotuotteiden fosfaatti paremmin kuin viljan.

Fosfaatin imeytymistä suolistosta voidaan estää kalsium-, magnesium- tai alumiini-ionien avulla, yleisimmin kalsiumkarbonaatilla. Mu-

nuaisten vajaatoimintapotilaille käytetään fosforinsitojina myös sevelameeria tai lantaanikarboonaattia.

Fosfaatti ja munuaisten

Fosfaatin reabsorptio ja erittyminen munuaisista Munuaiset vastaavat pääosin elimistön fosfaattitasapainosta, ja ne reagoivat nopeasti plasman fosfaattipitoisuuden tai fosfaatin saannin muutoksiin. Fosfaatin reabsorptio tapahtuu munuaisten proksimaalisessa tubuluksessa, jossa otetaan talteen noin 70 % primaarivirtsan erittyneestä fosfaatista. Lähinnä tämä hormonaalisesti säädelty tapahtuma määrittelee plasman fosfaattipitoisuuden silloin, kun munuaistoiminta on normaali. Natrium-fosfaattikuljetusproteiinit NaPi2a ja NaPi2c vastaavat fosfaatin

- metabolism. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:215–22.
- 17 Brownstein CA, Adler F, Nelson-Williams C ym. A translocation causing increased alpha-klotho level results in hypophosphatemic rickets and hyperparathyroidism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:3455–60.
- 18 Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H ym. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390:45–51.
- 19 Kuro-o M. Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:650–60.
- 20 Ellam TJ, Chico TJ. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis* 2012;220:310–8.
- 21 Kemi VE, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ. High phosphorus intakes acutely and negatively affect Ca and bone metabolism in a dose-dependent manner in healthy young females. *Br J Nutr* 2006;96:545–52.
- 22 Chang AR, Lazo M, Appel LJ, Gutierrez OM, Grams ME. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: results from NHANES III. *Am J Clin Nutr* 2014;99:320–7.
- 23 Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD ym. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2014;124:1587–97.
- 24 Imel EA, Zhang X, Ruppe MD ym. Prolonged correction of serum phosphorus in adults with X-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2565–73.
- 25 Liu ES, Carpenter TO, Gundberg CM, Simpson CA, Insogna KL. Calcitonin administration in X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2011;364:1678–80.

SIDONNAISUODET
Ei sidonnaisuuksia.

reabsorptiosta. Kuljetusproteiinien geneettiset virheet tai vähentynyt ilmentyminen munuaisten proksimaalisen tubulussolun apikaalisessa osassa johtavat lisääntyneeseen fosfaturiaan, munuaiskivien riskiin sekä hypofosfateemiseen luustosairauteen (4,5).

Plasman fosfaattipitoisuuden suuretessa lisäkilpirauhashormonin ja FGF-23:n erityis lisääntyvät. PTH vähentää NaPi2a-kuljetusproteiiniin sijaintia tubulussolun apikaalisessa osassa, jolloin fosfaatin reabsorptio vähenee ja fosfaatin erittyminen virtsaan lisääntyy. PTH:n vaikutusta toiseen, NaPi2c-kuljetusproteiiniin ei täysin tunneta. PTH estää fosfaatin takaisinottoa myös distaalissa tubuluksessa. PTH:n fosfaturiaa lisäävä vaikutus selittääkin hypofosfatemian primaarisessa hyperparatyreoosissa. Fosfaatin puutteessa fosfaatin takaisinotto proksimaalisessa tubuluksessa on lisääntynyt ja PTH-vaikutus ohittuu (4,6).

FGF-23 vähentää NaPi2a:n ja NaPi2c:n pitoisuutta proksimaalisen tubulussolun apikaalisessa osassa, ja siten lisääntynyt FGF-23-pitoisuus johtaa lisääntyneeseen fosfaturiaan. Hypokalemia, hyperkalsemia, PTH:n kaltainen peptidi (PTHrP), sydämen natriureettinen eteisperitidi (ANP), glukokortikoidit ja asidoosi lisäävät myös fosfaatin erittymistä munuaisissa (5,11).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta johtaa fosfaatin erityksen heikentymiseen ja hyperfosfatemiaan, kalsitriolin pitoisuuden pienenemiseen 1- α -hydroksylaation häiriintyessä ja kalsiumin imeytymisen vähentymiseen suolistossa. Nämä tekijät stimuloivat PTH:n eritystä ja johtavat sekundaariseen hyperparatyreoosiin. PTH korjaa hypokalsemiaa vapauttamalla kalsiumia luustosta ja lisäämällä munuaisissa kalsiumin reabsorptiota. Hyperfosfatemia lieventyy, koska PTH lisää fosfaatin eritystä munuaisissa. Jatkuaan pitkään sekundaarinen hyperparatyreoosi johtaa lisäkilpirauhashormonin liikakasvuun ja tertiärisen hyperparatyreoosiin.

Hyperfosfatemia lisää luustossa FGF-23-synteesiä, mikä vähentää fosfaatin reabsorptiota ja kalsitriolipitoisuutta. FGF-23 lisääntyy jo ennen kuin muita merkkejä hyperfosfatemian on havaittavissa, ja Klothon väheneminen on vieläkin varhaisempi muutos (8). Suurentuneiden FGF-23-pitoisuuksien on todettu olevan yhteydessä paitsi sekundaariseen hyperparatyreoosiin,

myös endoteelin toimintahäiriöihin ja sydänlihaksen liikakasvuun sekä lisääntyneeseen kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. Aiheesta on ilmestynyt suomalainen katsaus (12).

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvän hyperfosfatemian hoitona käytetään ravinnon fosfaattirajoitusta (erityisesti maito- ja viljatuotteet) sekä fosfaattinsitoja, jotka estävät fosfaatin imeytymistä suolistosta (12).

Fosfaatti ja luusto

Luuston mineraaliumin optimaalinen kalsium-fosforitulo edellyttää normaalia plasman fosfaattipitoisuutta, jottei kalsiumfosfaattia saostuisi pehmytkudoksiin tai verisuoniin (13). Hypofosfatemia johtaa luun mineraaliumin poikkeavuuteen, osteomalasiaan ja riisitautiin. Hypofosfateemisessa luustotautissa voi esiintyä spontaaneja luunmurtumia ja kasvuhäiriöitä. Se voi ilmentyä myös luuston kiusallisena kipuoireena. Hoidon tavoitteena on vähentää kipuja, parantaa luun mineraaliumin, ehkäistä murtumia sekä edistää luunmurtumista tai luuston kohdistuvasta leikkauksesta paranemista (5).

Hypofosfateemisten luustotautien hoidossa käytetään fosfaattisuoloja sekä aktivoituja D-vitamiinivalmisteita (6). Aikuisille fosfaattia annetaan 1–3 g/vrk ja lapsille noin 50 mg/kg/vrk. Käytössä on kaksi erityislupavalmistetta, nieltävä K-Phos Neutral 250 mg tai liuotettava poretabletti Phosphate-Sandoz 500 mg. Hyperparatyreoosin kehittymisen estämiseksi hoitoon yhdistetään PTH:n eritystä estävä alfa-kalsidoli (aikuisille 0,25–2 μ g/vrk, lapsille 0,05–0,1 μ g/kg/vrk). Lasten hoitoa jatketaan, kunnes pituuskasvu on päättynyt. Hypofosfateemisten aikuispotilaiden hoidosta on niukasti kirjallisuutta, mutta ainakin oireisten potilaiden hoitoa on syytä jatkaa (5).

Onkogeeninen osteomalasia

Useat kasvaimet voivat aiheuttaa hypofosfateemisen riisitautin erittämällä FGF-23:a, mikä johtaa hyperfosfaturiaan ja hypofosfatemiaan. Onkogeenista osteomalasiaa (tumor induced osteomalacia, TIO) on kuvattu useiden, mutta erityisesti mesenkymaalisten kasvainten yhteydessä. Tuumorit ovat yleensä pieniä ja hankalasti paikallistettavissa. Hoitona on tuumorin poisto, mikäli mahdollista.

Milloin fosfaatti kannattaa mitata?

Hypofosfatemia

Hypofosfatemian syyt on esitetty taulukossa 1. Hypofosfatemia on tavallisin vakavasti sairailta potilailla, alkoholisteilla, huonossa tasapainossa olevilla diabeetikoilla sekä nälkiintyneillä potilailla. Sairaalahoittoon joutuessa näille potilailla voi kehittyä vaikea hypofosfatemia (plasman fosfaatti alle 0,32 mmol/l) jos parenteraalisen ravitsemuksen yhteydessä tai glukoosia infusoidaessa ei huomioida riittävästi fosfaatin saantia (6,14). Näiden potilasryhmien plasman fosfaattia tulisikin muistaa seurata säännöllisesti.

Vähentynyt imeytyminen suolistossa (krooninen ripuli, malabsorptio, fosfaattia sitovat valmisteet) ja fosfaatin siirtyminen soluihin (refeeding-oireyhtymä aliravitsemuspotilailla kuten anorektikoilla, respiratorinen alkaloosi, diabeettisen ketoasidoosin hoito) johtavat myös hypofosfatemiaan.

Kliininen kuva vaihtelee sen mukaan, onko hypofosfatemia syntynyt nopeasti vai onko kyse kroonisesta tilanteesta. Vaikea akuutti hypofosfatemia ilmenee neuromuskulaarisina oireina: tajunnan taso voi laskea, potilailla esiintyy ärtyneisyyttä ja sekavuutta. Hypofosfatemia voi oirehtia lihasteikkoutena ja -kipuina, ja se voi laukaista rabdomyolyyysin. Punasolujen 2,3-di-

ovat suurentuneet. D-vitamiinin puutteessa lisäkilpirauhashormonin pitoisuus suurenee sekundaarisesti. Vuorokausivirtsan fosfaatti määrätetään epäiltäessä fosfatuurista sairautta, jolloin hypofosfatemian vallitessa fosfaattia erittyy virtsaan suhteettoman paljon.

Hyperfosfatemia

Krooninen lievä hyperfosfatemia on yleensä oireeton. Akuutissa hyperfosfatemiassa oireet johtuvat hypokalsemiasta ylimääräisen fosfaatin saostuessa kalsiumin kanssa kudoksiin. Kalsiumfosfaatin saostuminen munuaisissa voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

Yleisin hyperfosfatemian syy on akuutti tai krooninen munuaisten vajaatoiminta. Hyperfosfatemia seuraa, kun fosfaatin tarjonta ylittää fosfaatin erittymisen munuaisissa. Solunsisäistä fosfaattia vapautuu runsaasti verenkiertoon tuumorilyyisissä hoidettaessa solunsalpaajilla suuren solutaakan kasvaimia, kuten lymfoomia ja eräitä leukemioita. Fosfaattia vapautuu myös rabdomyolyyisissä tai hypertermian, vaikean hepatiitin tai laaja-alaisten vammojen aiheuttamassa kudostuhoissa. Suuri annos fosfaattia sisältävää laksatiivia, liian nopea fosfenytoiini-infuusio kouristusten hoitoon tai hypofosfatemian liian nopea suonensisäinen korjaus johtavat hyperfosfatemiaan. Fosfaatin reabsorptio munuaisissa lisääntyy hypoparatyreoosissa, akromegaliassa ja hieman bisfosfonaattihoidossa (6,15).

Lievä hyperfosfatemia korjautuu itsestään, mikäli munuaistoiminta on normaali. Tarvittaessa fosfaatin saantia ravinnosta rajoitetaan ja fosfaatin imeytymistä suolistosta vähennetään käyttämällä fosfaatinsitojia. Keittosuolainfuusiolla lisätään fosfaatin eritystä. Vaikea hyperfosfatemia ja oireinen hypokalsemia voivat olla hengenvaarallisia. Hemodialyysi korjaa molempia poikkeamia, erityisesti jos munuaistoiminta on heikentynyt (6,15).

Fosfaatti ja geenit

Fosfaattitasapainoon vaikuttavista säätelytekijöistä on saatu tietoa paitsi poistogeenisistä hiirimalleista, myös periytyvistä fosfaattiaineenvaihdunnan häiriöistä (taulukko 2). Yleensä häiriöt johtuvat geenimuutoksista, jotka johtavat FGF-23:n pitoisuuden tai aktiivisuuden suurentumiseen (ilmentymänä hypofosfatemia) tai pieneneeseen (ilmentymänä hyperfosfatemia) (16).

Munaiset vastaavat pääosin elimistön fosfaattitasapainosta.

fosfoglyseraatin väheneminen vaikeuttaa kudosten hapensaantia. Vaikeimmillaan tilannetta komplisoivat kouristukset ja kooma. Valkosolujen toimintahäiriöt lisäävät infektioltautia ja heikentynyt trombosyyttifunktio lisää vuototai-pumusta (6,14).

Lievan tai keskivaikean hypofosfatemian (plasman fosfaatti 0,32–0,8 mmol/l) hoidoksi riittää usein maitotuotteiden suosiminen ravitsemuksessa. Vaikea, oireinen hypofosfatemia hoidetaan parenteraalisesti munuaistoiminta huomioiden (14).

Hypofosfatemiaa epäiltäessä perustutkimuksia ovat P-Pi, P-Ca-ion, P-Na, P-K, P-Mg, P-krea, S-D-25-OH, P-PTH (14). Primaarisessa hyperparatyreoosissa seerumin ionisoituneen kalsiumin ja lisäkilpirauhashormonin pitoisuudet

TAULUKKO 2.

Periytyvät fosfaattiaineenvaihdunnan häiriöt.

Sairaus	Geeni	Patogeneesi	Fenotyyppi	Hoito
HYPOFOSFATEEMISET				
X-kromosomissa periytyvä hypofosfateeminen riisitauti (XLH)	PHEX	Luuston FGF-23-ekspressio ↑	Kuten ADHR + lyhyt kasvu, hammaspoikkeamat	Kalsitrioli, fosfaatti
Autosomissa dominantisti periytyvä hypofosfateeminen riisitauti (ADHR)	FGF-23	FGF-23-degradaatio ↓	Tyyppi 1: aikuisiän lihasheikkous, luustokipu, murtumat Tyyppi 2: lapsuusiän riisitauti, luustodeformiteetit	Kalsitrioli, fosfaatti
Autosomissa resessiivisesti periytyvä hypofosfateeminen riisitauti (ARHR)	DMP-1 ENPP-1	Luuston FGF-23-ekspressio ↑	Kuten ADHR ja XLH	Kalsitrioli, fosfaatti
Hypofosfateeminen riisitauti, jossa hyperkalsiuriaa (HHRH)	NaPi2c	Proksimaalisen tubuluksen NaPi2c-toiminta ↓	Luustokipu, murtumat, lyhyt kasvuisuus, 1,25-D-vitamiinipitoisuus suurentunut, PTH-taso matala	Fosfaatti, ei kalsitriolia
Perinnöllinen Fanconin oireyhtymä	NaPi2a	Proksimaalisen tubuluksen NaPi2a-toiminta ↓	Hypofosfateeminen riisitauti, murtumat, lyhytkasvuisuus	Fosfaatti
Hypofosfateeminen riisitauti	Klotho	Klotho ↑	Hyperparatyreoosi	Kalsitrioli, fosfaatti
HYPERFOSFATEEMISET				
Tuumorikalsinoosi	FGF-23	FGF-23-degradaatio ↑	Pehmytkudoskalkkeumat	Fosfaattirajoitus, fosfaattinsitojat
	GALNT3	FGF-23-glykosylaatio ↓ FGF-23-degradaatio ↑	Pehmytkudoskalkkeumat	Fosfaattirajoitus, fosfaattinsitojat
	Klotho	Klothon puute, FGF-23-resistenssi	Pehmytkudoskalkkeumat	Fosfaattirajoitus, fosfaattinsitojat

Fibroottisessa dysplasiassa luun uudismuodostus on häiriintynyt eikä normaalia kypsää luuta synny. Taustalla on somaattinen aktivoiva mutaatio G-proteiinia $G_s\alpha$ koodittavassa GNAS1-geenissä. Fibroottisen dysplasian leesiot voivat autonomisesti tuottaa FGF-23-proteiinia, mikä johtaa hypofosfatemiaan.

Perinnöllinen hypofosfatemia

Yleisin (1:20 000) perinnöllinen hypofosfatemia on X-kromosomissa periytyvä hyperfosfatuuriin hypofosfatemia (XLH) (taulukko 2). Taudissa FGF-23:n pitoisuuteen vaikuttavan PHEX-geenin mutaatiot johtavat suurentuneeseen FGF-23-pitoisuuteen sekä lisääntyneeseen fosfaturiaan (5). Geenivirheen perineet lapset tun-

nistetaan yleensä ensimmäisen elinvuoden aikana. Kliiniseen ilmiäsuun kuuluvat heikko pituuskasvu, alaraajojen käyristyminen varusvirheeseen sekä hampaiston poikkeavuudet. Plasman fosfaattipitoisuus on pienentynyt, ja tähän suhteutettuna fosfaturia on lisääntynyt. Plasman alkaalisen fosfataasin (AFOS) aktiivisuus on suurentunut merkinä aktiivisesta riisitaudista. Vaikka plasman fosfaattitaso on laskenut, kalsitriolin pitoisuus on pienentynyt, sillä suurentunut FGF-23-pitoisuus estää D-vitamiinin aktivoitumista. XLH:n erottaa D-vitamiinin puutoksesta johtuvasta riisitaudista siitä, että XLH:ssa 25-(OH)-D-vitamiinin ja lisäkilpirauhashormonin pitoisuudet ovat normaalit (6).

Autosomaalisesti dominantti hypofosfateemi-

nen riisitauti (ADHR) aiheutuu FGF-23-geenin mutaatioista proteaasien tunnistamalla alueella, jolloin FGF-23 on resistentti degradaatiolle (taulukko 2). Autosomaalisesti resessiivinen hypofosfateeminen riisitauti (ARHR) on harvinaisen, ja sen aiheuttavat homotsygoottiset mutaatiot DMP-1- tai ENPP1- (ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1) geeneissä, jotka johtavat toistaiseksi tuntemattomalla tavalla FGF-23-pitoisuuden suurenemiseen.

FGF-23:sta riippumattomia periytyviä hypo-

Plasman fosfaattipitoisuus on ollut yhteydessä sydän- ja verisuonitautisairastuvuuteen.

fosfatemian syytä on munuaisten kuljettajaproteiiniin NaPi2c-geenin mutaatiosta johtuva hypofosfateeminen riisitauti, jossa esiintyy myös hyperkalsiuriaa (HHRH). NaPi2a-geenin mutaatiot puolestaan aiheuttavat harvinaisen perinnöllisen Fanconin oireyhtymän. Myös kalsiumaineenvaihdunnan periytyvissä häiriöissä, kuten D-vitamiinista riippuvaisessa riisitaudissa (tyypin 1 eli 1- α -hydroksylaasigeenivirhe ja tyypin 2 eli vitamiini D-reseptorin geenivirhe), tai PTH-reseptorigeenia aktivoivissa mutaatioissa esiintyy hypofosfatemiaa.

Klotho-geenin translokaatio on kuvattu yhdellä potilaalla. Mutaatio aiheutti Klotho-pitoisuuden suurentumisen, hypofosfatemiaa, hyperkalsemiaa ja hyperparatyreoosin. Tämä vahvisti käsitystä Klothon merkityksestä fosfaattiaineenvaihdunnassa (17).

Perinnöllinen hyperfosfatemia

Familiaalinen tuumorikalsinoosi on harvinaisen periytyvä tila, jossa fosfaatin reabsorptio munuaisissa on lisääntynyt. Sen taustalla voi olla inaktiivoina mutaatio FGF-23-, Klotho- tai GALNT3-geeneissä (O-linked glukosyylitransferaasientsyymi, joka normaalisti glykosyloi ja ak-

tivoi FGF-23:n). Seurauksena on FGF-23:n puutteellinen vaikutus. Tyypilliset löydökset ovat hyperfosfatemia, mutta siitä huolimatta suurentunut tai normaali 1, 25-D-vitamiinipitoisuus. Potilailla voi esiintyä luun liikakasvua (hyperostoosia) ja ektooppisia kalsifikaatioita.

Liiallisen fosfaatin haitat

Hyperfosfateemisissa poistogeenisissä hiirimalleissa ilmenee monenlaisia ongelmia, kuten verisuonten kalkkeutumista, lihasten surkastumista ja eliniän lyhentymistä (18,19). Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla plasman fosfaattipitoisuuden on havaittu olevan yhteydessä verisuonten kalkkeutumiseen ja jäykistymiseen, renaaliseen luustosairauteen sekä suurentuneeseen sydän- ja verisuonitautisairastavuuteen ja kuolleisuuteen. Myös ilman munuaisten vajaatoimintaa suurempi, joskin normaalirajoissa oleva plasman fosfaattipitoisuus on liittynyt lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitautisairastavuuteen (20).

Tutkimuksia terveiden ihmisten liiallisen fosfaatin saannin haitoista on niukasti. Joissakin tutkimuksissa on viitteitä siitä, että liiallinen fosfaatin saanti voisi vaikuttaa epäedullisesti luustoon (21) tai liittyä lisääntyneeseen kokonaiskuolleisuuteen (22).

Tulevaisuuden hoitoja

FGF-23-riippuvaisissa fosfatuurisissa sairauksissa, kuten XLH:ssa, hoitojen kehittäminen on keskittynyt FGF-23:n vaikutuksen vähentämiseen. Faasin II lääketutkimuksissa ihon alle annettava anti-FGF-23-vasta-aine normalisoi plasman fosfaattipitoisuuden suurimmalla osalla tutkituista XLH-potilaista (23,24). Myös kalsitoniniin on kuvattu pienentäneen FGF-23-pitoisuuksia XLH-potilailla (25). Muita mahdollisia tulevaisuuden kohteita on FGF-23-inaktiivisen C-terminaalisen fragmentin käyttö, FGF-23-signaalin siirron esto tai vaikuttaminen FGF-23-tuotantoon osteosyyteissä. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Regulation and disturbances of phosphate metabolism

HELENA MIETTINEN

M.D., Ph.D., Docent, Senior
Physician
Endocrinology, University of
Helsinki, Helsinki University
Central Hospital, HUCH

HEIKKI KOISTINEN

M.D., Ph.D., Docent, Clinical
Lecturer
Minerva Foundation Institute for
Medical Research
University of Helsinki, Clinicum
Internal Medicine, Helsinki
University Central Hospital, HUCH

Regulation and disturbances of phosphate metabolism

Phosphate homeostasis is tightly regulated, with interactions between intestines, bone and kidneys. In the normal situation, the kidneys excrete excess phosphate into the urine. Renal insufficiency is the most common cause of hyperphosphatemia. An increase in the plasma phosphate concentration stimulates PTH (parathyroid hormone) and FGF-23 (fibroblast growth factor) secretion, which results in decreased phosphate reabsorption in the kidneys and phosphaturia.

Several genetic causes leading to FGF-23 excess/increased activity and inherited hypophosphatemia have been identified. The most common is X-chromosome linked hypophosphatemic rickets, XLH (1:20 000).

The plasma phosphate concentration poorly reflects body phosphate stores as 85% of the body's phosphate is located in bone as hydroxyapatite and only a small proportion (< 1%) is present in plasma. Phosphate plays a vital role in energy metabolism, intracellular signalling, cell structure and oxygen transport. Acute symptoms of severe hypophosphatemia include fatigue, seizures and rhabdomyolysis and can lead to respiratory and cardiac failure. The plasma phosphate concentration should be followed in hospitalized patients with malnutrition and alcoholism.