

# Zánět zhoršuje důsledky minerálové poruchy při nemocech ledvin

*Navaro-Gonzalez J, Mora-Fernandez C, Muros M, Herrera H, Garcia J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1646–1654.*

**S**ouvislost mezi poruchou homeostázy fosforu a zánětem nebyla dosud v literatuře dokumentována, přitom může mít velký klinický význam.

Na poměrně malém počtu pacientů ( $n = 133$ , průměrný věk 61,8 roku; 31 % diabetiků) s chronickým onemocněním ledvin stadia CKD 3–4 (odhad glomerulární filtrace podle starší MDRD rovnice se čtyřmi proměnnými) analyzovali autoři v průřezové studii (tj. při jednorázovém stanovení) možnou souvislost mezi zvýšenou koncentrací fosforu v séru a zánětem. Pacienti však byli před zařazením pečlivě posouzeni tak, aby soubor byl co nejvíce homogenní. Nikdo ze sledovaných osob nebyl léčen aktivátory receptoru pro vitamin D, kalciovými preparáty či vazací fosfátů. K vylučovacím kritériím patřila i souběžná ischemická choroba srdeční, manifestní zánětlivé onemocnění, kouření, imunosupresivní léčba a zvýšený počet leukocytů v krvi. Před zařazením byli všichni cíleně vyšetřeni, aby byla vyloučena případná malignita, infekce a autoimunitní onemocnění. Toto vyšetření zahrnovalo i laboratorní část, do které spadaly tumorové markery a široké spektrum autoprotítek, dále i sérologie hepatitid (podmínkou zařazení byly zcela fyziologické hodnoty).

Zánět byl posouzen dvěma laboratorními ukazateli: zvýšenými sérovými koncentracemi hsCRP (vysoce senzitivní CRP) a interleukinu 6 (IL-6). Souběžně byly změřeny sérové koncentrace kalcia, fosforu, PTH, albuminu, HDL a LDL.

Vyšetřovaný soubor 133 osob byl sestaven na základě aplikace všech vyřazovacích kritérií z původní téměř trojnásobné kohorty, tj. téměř dvě třetiny osob s CKD 3–4 mají některou z výše uvedených vyřazovacích charakteristik. Průměrná eGF zařazených osob byla 34,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Průměrná koncentrace albuminu v séru 40 g/l (směrodatná odchylka SD = 3,1 g/l), průměrná kalcémie byla 2,35 g/l (SD = 0,15), fosfatémie 1,42 mmol/l (SD = 0,36 mmol/l) a koncentrace iPTH byla 177 pg/ml (SD = 96 pg/ml).

Koncentrace hsCRP a IL-6 vykazovaly jiné než normální rozložení (tj. nebyly rozloženy podle Gaussovy křivky), proto jsou jejich výsledky zpracovány tzv. neparametrickými statistickými metodami. Geometrický průměr sérových koncentrací hsCRP je 1,18 mg/l (rozmezí 0,30–9,7), geometrický průměr IL-6 je 6,31 pg/ml (0,1–29). I když všichni pacienti byli asymptomatictí, jedna pětina (přesněji 19,5 %) měla abnormální koncentraci hsCRP a/nebo IL-6, tj. tato část pacientů splňovala kritéria subklinického zánětlivého stavu. Jak je ukázáno dále, při subklinickém zánětlivém stavu byly překvapivě vyšší sérové koncentrace fosforu.

Pro další analýzy byli pacienti rozděleni vždy do tří stejně početných skupin (tercilů), a to podle hodnot kalcémie nebo fosfatémie.

Koncentrace kalcia v séru nejevila žádný vztah k zánětu. Při rozdělení pacientů do tří podskupin podle tercilů sérových koncentrací kalcia nebyly zjištěny v žádném z dalších laboratorních ukazatelů rozdíly, tj. žádný ze sledovaných ukazatelů nesouvisel s koncentrací kalcia v séru. Jinými slovy, kalcium v séru nijak nesouvisí s přítomností či nepřítomností zánětu. Nesouvisí ani s dyslipidemií a nebyl dokumentován ani rozdíl v koncentracích PTH.

Obdobné rozdělení pacientů do tří podskupin podle koncentrace fosforu v séru však ukázalo určité rozdíly a trendy, a to v míře poklesu funkce ledvin, ve stupni zvýšení iPTH a zejména v nárůstu koncentrací obou zánětlivých ukazatelů. Pacienti s nejvyšším tercilem koncentrace fosforu v séru měli horší funkci ledvin (eGF 29 ml/min oproti 34 ml/min v prostřední skupině a 38 ml/min ve skupině s nejnižší koncentrací fosforu). To znamená, že fosfatémie stoupá s klesající funkcí ledvin a k rozdílu stačí, aby funkce byla nižší o necelých 10 ml/min. Dále byly zaznamenány velké rozdíly v koncentracích iPTH (průměr 234 pg/ml u pacientů s nejvyšší fosfatémií, oproti 171 pg/ml v prostředním tercilu

a 126 pg/ml v nejnižším tercilu; rozdíl byl vysoce statisticky významný).

Subklinický zánět byl nejvíce vyjádřen při nejvyšší fosfatémii. Pacienti s koncentrací fosforu v séru v dolním tercilu měli střední hodnotu hsCRP 0,72 mg/l, avšak geometrický průměr koncentrace hsCRP u pacientů s nejvyšším tercilem koncentrací fosforu byl 2,6 mg/l ( $p < 0,001$ ). Analogické, avšak ještě více statisticky signifikantní ( $p < 0,0001$ ) byly rozdíly v koncentracích IL-6 (hodnoty geometrických průměrů koncentrací IL-6 v jednotlivých podskupinách podle tercilů fosfatémie byly 4,2; 5,35 a 11,3 pg/ml).

Korelační koeficient (vyjadřující, zda se stoupající jednou veličinou bude stoupat nebo klesat i veličina druhá) byl  $r = 0,53$  pro vztah mezi fosfatémií a CRP a  $r = 9,59$  pro vztah mezi fosfatémií a IL-6. Pro ilustraci, mezi parametry lipidového metabolismu a zánětem nebyl zjištěn naprosto žádný vztah.

Při složitější statistické analýze (mnohorozměrová logistická regresní analýza) byly určeny jen dva parametry, které po započtení vlivu všech ostatních souvisely se zánětlivým stavem: stupeň snížení funkce ledvin (eGF) a koncentrace fosforu v séru.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

*Asymptomatický zánět je při selhání ledvin častý (Stenvinkel, 2003) a postihuje až 30–50 % pacientů. K příčinám subklinického či zcela klinicky němého zánětu jsou obecně řazeny kombinace mnoha faktorů, včetně uremické toxicity (s mnoha vlivy různě vyjádřené akumulace látek, běžně vylučovaných či metabolizovaných v ledvinách), dysbalance cytokinů, zvýšený oxidační stres, ale i přidružené doprovodné nemoci a chronická hyperhydratace a mnohé jiné. Není možné dohledat či pojmenovat jediný zodpovědný faktor. Dosud však nebyla zvažována role jiné, přitom dobře dokumentované dysbalance, a to poruchy fosfokalciového metabolismu. Tato práce je první, která upozorňuje, že koncentrace fosforu může být spojena s laboratorně vyjádřeným zánětem.*

*Kromě této souvislosti jsou zajímavé i další okolnosti. Zmíníme dvě.*

*První z nich je zjištění zánětlivé reakce u zcela asymptomatických pacientů s CKD 3–4. Pro ilustraci – autoři uvádějí, že průměrná fyziologická koncentrace IL-6 v séru u zdravých osob je 2,1 pg/ml; pro hsCRP je to koncentrace 0,63 mg/l. Obě tyto referenční hodnoty jsou významně nižší než naměřené koncentrace ve sledovaném souboru. Tato okolnost není nová, avšak je obecně málo doceněná. Platí tedy, že s klesající funkcí ledvin se zvyšuje zánětlivá reakce.*

*Dále je vhodné zmínit, že nepříznivý význam fosfátové zátěže či retence v organismu přesahuje oblast chronické nefrologie. Objevují se zprávy, že i u osob bez onemocnění ledvin souvisí cévní poškození s koncentrací fosforu v séru, a to i u osob bez jakýchkoli symptomů cévní ischemie. Příkladem je studie ARIC, ve které sledovali autoři vztah mezi koncentrací fosforu v séru a aterosklerózou u pacientů bez onemocnění ledvin, ukazatelem aterosklerózy byl poměr intimy a medie a. carotis (cIMT, coronary intima-media thickness) u více než 13 000 osob ve věku 45–64 let a bez známé ischemické choroby srdeční či cerebrovaskulárního postižení. Zjistili, že cIMT (hodnota korigovaná na pohlaví a věk, dále i na klasické rizikové faktory aterosklerózy a na odhad funkce ledvin podle eGF) byla významně nižší u pacientů s nejnižším kvintilem koncentrace fosforu v séru, a to zejména u mužů (u žen byla korelace zaznamenána pouze v nekompletně korigovaném modelu). Data tedy ukazují, že fosfor může souviset s cévním postižením i u osob bez postižení ledvin, tzn. že jeho*

*toxicita přesahuje oblast nefrologie. Vzestup koncentrace fosforu o jednu směrodatnou odchylku znamenal u mužů vzestup cIMT o 0,012 mm (statistická významnost na hladině  $p < 0,007$ ) (Onufrak, 2008). V nedávném minireview jsou analogické poznatky shrnuty se závěrem, že sérová koncentrace fosforu může být užitečná z hlediska stratifikace kardiovaskulárního rizika u dospělých osob bez onemocnění ledvin (Foley, 2009).*

*Navíc, významná může být nejen sérová koncentrace, ale i přívod fosforu v dietě (který se vzestupem fosfatémie ani nemusí projevit). Skupina japonských výzkumníků totiž přišla se zjištěním, že po požití potravy obsahující fosfor se zhoršuje funkce cévní stěny, toto zhoršení je podmíněno poklesem produkce NO v cévní stěně (Shuto et al., 2009).*

*Všechny uvedené okolnosti jen potvrzují, že nadměrná zátěž organismu fosforem je negativní. Nově se ukazuje, že tato role je důležitá nejen u osob se selháním ledvin, a může dosud málo prozkoumaným mechanismem souviset se zánětlivým stavem.*

## **Literatura**

Foley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1136–1139.

Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ, et al. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. Atherosclerosis 2008;199:424–431.

Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. J Renal Nutr 2003;23:1295–1301.

Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. J Am Soc Nephrol 2009;20:1504–1512.