

Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM. Effects of statins on endothelium and endothelial progenitor cell recruitment. *Semin Vasc Med* 2004;4:385–393.

Woywodt A, Streiber F, de Groot K, et al. Circulating endothelial cells as markers of ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Lancet* 2003;361:206–209.

Nové poznatky o patofyziologických regulacích poruchy fosfokalciového metabolismu: FGF-23 a jeho klinický význam

*Nakanishi S, Kazama J, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S, Gejyo F, Schigematsu T, Fugakawa M. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1171–1178.*

FGF-23 (fibroblast growth factor 23) je nově rozpoznáný růstový faktor, který výrazně zasahuje do regulace koncentrace fosforu v krvi. Ukazuje se, že se výrazně uplatňuje v patogenezi poruchy fosfokalciového metabolismu provázející selhání ledvin. Bylo sledováno, jaké jsou jeho koncentrace ve vztahu k tíži hyperparathyreózy, a to nejen v době měření, ale i v prospektivním dvouletém období.

Do prospektivní studie bylo zahrnuto celkem 103 pacientů dialyzovaných pro chronické selhání ledvin déle než 10 let a s koncentrací PTH nižší než 300 pg/ml (stanoveno jako intaktní PTH; koncentrace se pohybovaly v rozmezí 6–300 pg/ml), adekvátně dialyzovaných a bez předchozí parathyreoidektomie, nikdo z nich neměl diabetes mellitus. Byly odebrány krevní vzorky a séra zmrazena při –80 °C po dobu dvou let. Pacienti byli poté dva roky klinicky sledováni, byli dialyzováni oproti roztoku s koncentrací kalcia 1,5 mmol/l a z hlediska kostní nemoci byli léčeni tak, aby se jejich koncentrace PTH pohybovala mezi 150–300 pg/ml, koncentrace kalcia v krvi nebyla vyšší než 2,63 mmol/l a koncentrace fosforu v séru byla menší než 2,42 mmol/l (tuto koncentraci bychom považovali dle současných doporučení za vysokou). Analoga či metabolity vitamínu D a/nebo vazače fosfátu v gastrointestinálním traktu byly indikovány ošetřujícím lékařem dle vývoje laboratorních ukazatelů.

Po dvouletém období byla stanovena koncentrace PTH a pacienti byli dle výsledku rozděleni do dvou skupin: první představovali ti, u nichž se koncentrace PTH během dvou let zvýšila na více než 300 pg/ml, případně byla provedena intervence na příštích tělískách; druhou skupinu tvořili pacienti s koncentrací PTH nižší než 300 pg/ml.



Do první skupiny, označené jako „refractory“ hyperparathyreóza, náleželo 17 osob, druhá skupina, vyhodnocená jako „kontrolovaná“ aktivita příštích tělísek, zahrnovala 86 osob, tedy většinu.

Byly stanoveny parametry fosfokalciového metabolismu včetně kostního izoenzymu alkalické fosfatázy, intaktní PTH a FGF-23 (metodou ELISA; detekce kompletní molekuly).

Všech 103 pacientů bylo vyšetřeno opět po dvou letech (nulová mortalita). Nikdo z nich nepodstoupil během sledovaného období intervenci na příštích tělískách.

Na vstupu do studie byla koncentrace FGF-23 velmi variabilní, v rozmezí od 14 do 98 646 ng/l, rozdíl tedy představoval několik řádů (koncentrace u zdravých dobrovolníků byla 27,8 ± 9,0 ng/ml).

Pacienti, kteří byli po dvou letech klasifikováni jako „refrakterní“ z hlediska aktivity příštích tělísek, měli výrazně vyšší vstupní koncentraci FGF-23 (uveďeno v grafu bez číselného vyjádření, rozdíl průměrných hodnot více než trojnásobný, $p < 0,001$). Žádný další ze sledovaných laboratorních ukazatelů (Ca, P, ALP, PTH) nepřispěl k predikci pozdější elevace PTH.

Autoři současně ukázali, že FGF-23 byl zjištěn v kostní tkáni (bioptické vzorky odebrané z hřebene kyčelní kosti). V tkáni příštích tělísek jeho přítomnost zjištěna nebyla.

Při rozdělení pacientů podle koncentrace FGF-23 do skupiny s koncentrací $< 7\,500$ ng/l a $\geq 7\,500$ ng/l nebyl na počátku sledování zjištěn žádný rozdíl v koncentracích parathormonu mezi takto definovanými podskupinami, avšak po dvouletém období se ukázalo, že ti pacienti, jejichž výchozí koncentrace FGF-23 byla vyšší než 7 500 ng/l, mají výrazně vyšší hodnoty PTH. Ukazuje se tedy, že vyšší koncentrace FGF-23 mohou být určitým prediktorem pro pozdější rozvoj hyperparathyreózy. Autoři uzavírají, že stanovení FGF-23 by mohlo představovat příslib pro odhad budoucího vývoje kostní nemoci u dialyzovaných pacientů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Je známo, že významnou terapeutickou cestu pro dosažení úpravy nadměrné aktivity příštích tělísek při selhání ledvin (sekundární hyperparathyreóza) představuje podání metabolitů či analog vitamínu D. Praktická aplikace těchto léků však má četná úskalí. Nejvíce je v povědomí riziko hyperkalcémie a hyperfosfatémie.

Koncentrace kalcia a fosforu v krvi se zvýší vlivem vitamínu D tehdy, pokud absorpce těchto minerálů v GIT převyšuje jejich apozici do kostí. Apozice do kostí je problematická za dvou zcela rozdílných situací: buď je kostní přestavba natolik snižena, že není možné fosfor ani vápník do osteoidu zabudovat (neboť nemi-neralizovaný osteoid není k dispozici, nevytvořil se),

nebo je kostní přestavba natolik rychlá, že uvolňování vápníku a fosforu z kosti je vyšší než případná mineralizace vytvářeného osteoidu. První situace je známa jako adynamická forma kostní nemoci, její příčiny jsou komplexní a je jisté, že naše znalosti o nich jsou podstatně menší, než bychom si přáli. Jednou z možných příčin je i nepřiměřená terapie vitamínem D. Druhá situace znamená neúspěšnou léčbu, hovoříme o tzv. rezistenci na vitamin D. Ukazatele, které by mohly pomoci odhadnout, že daný pacient bude na konzervativní terapii rezistentní, v klinické praxi chybějí. Koncentrace PTH je v tomto smyslu jen hrubě orientační, poněkud přínosnější je velikost příštích tělísek.

FGF-23 je nedávno rozpoznáný cirkulující fosfat-urický faktor. Jeho koncentrace v krvi prudce stoupají po fosfátové zátěži a jeho hlavním fyziologickým účinkem je zvýšení fosfaturie. Současně působí inhibičně na syntézu kalcitriolu v ledvinách. Znamená to, že při zvýšení sérové koncentrace fosforu nastává zvýšení FGF-23, důsledkem tohoto zvýšení je sice normalizace fosfatémie (při zachovalé funkci ledvin), ale současně snížení hladin kalcitriolu. Takto vzniklý deficit kalcitriolu indukuje rozvoj sekundární hyperparathyreózy.

Při selhání ledvin navíc chybí fosfat-urická odpověď, FGF-23 je zvýšeno až v rozsahu tří řádů (Imanishi, 2004)

Poznatky o FGF-23 jsou v začátcích. Studie jsou dosud prakticky jen z japonských pracovišť, faktor nepatří k běžně stanoveným parametrům. Objevuje se však hypotéza, že může být zodpovědný za snížení produkce kalcitriolu v časných fázích poklesu funkce ledvin. Dosud se předpokládalo, že pokles syntézy kalcitriolu probíhá paralelně se zánikem funkčního renálního parenchymu. Ukazuje se však, že FGF-23 působí pokles kalcitriolu dříve (Gutierrez, 2005). Protože vzestup koncentrace FGF-23 nastává při zátěži fosforem a při hyperfosfatémii, znamená to, že kontrola hodnot fosfatémie má pro zachování produkce kalcitriolu klíčovou roli a že patogenetická role hyperfosfatémie v časných fázích renálního postižení je pro pozdější vývoj renální kostní choroby primární a klíčová (Shigematsu, 2004)

K těmto poznatkům přináší práce další poznatky o významu FGF-23 při renálním selhání. Zdá se, že stanovení FGF-23 by mohlo přispět k rozpoznání pacientů rizikových z hlediska pozdějšího rozvoje refrakterní hyperparathyreózy. Výzkumy v této oblasti jsou však v počátku.

Literatura

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;26:2205–2215.

Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:1943–1946.

Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, 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;44:250–256.

Anémie u diabetiků s onemocněním ledvin nastává podstatně dříve než u nediabetiků

Tarek ME, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, Bakris GL, Keane W, Flack JM. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency. *The Kidney Early Evaluation Program. Kidney Int* 2005;67:1483–1488.

Americká National Kidney Foundation iniciuje programy, zaměřené na aktivní vyhledávání osob ohrožených onemocněním ledvin. Jeden z těchto programů je prezentován v předložené studii. Jde o program KEEP (The Kidney Early Evaluation Program).

Bylo vyšetřeno šest tisíc osob s některým z těchto rizik pro onemocnění ledvin: diabetes mellitus, hypertenze, pozitivní rodinná anamnéza diabetu či hypertenze nebo onemocnění ledvin. Byly sledovány hodnoty hemoglobinu, glykémie a kreatininu v séru. Pacienti byli považováni za anemické, pokud koncentrace hemoglobinu byla nižší než 120 g/l (muži i ženy starší než 50 let), resp. nižší než 110 g/l (ženy mladší než 50 let) – tato kritéria odpovídají kritériím K/DOQI pro posuzování renální anémie (www.kdoqi.org). Z hodnot kreatininu byla výpočtem určena clearance kreatininu, použita byla zjednodušená rovnice MDRD (viz příl. 1) a sledovaným osobám byla přiřazena příslušná klasifikace CKD (stadium 1–5, viz příl. 2), pro nízký počet byly sloučeny stadium 4 a stadium 5 do jedné podskupiny. Jako diabetici byli vyhodnoceni pacienti s glykemií na lačno vyšší než 6,9 mmol/l či bez lačnění vyšší než 11,1 mmol/l nebo ti, kteří uvedli, že diabetem trpí. Pro další analýzu byli srovnáni diabetici versus nediabetici, a to ve výskytu a tíži anémie a ve vztahu případné anémie k funkci ledvin (tj. ke stadiu CKD).

Byli zařazeni jen ti z vyšetřených, u nichž byla k dispozici kompletní data: 5 380 osob. Z nich mělo diabetes 27 % (30 % mužů, 25 % žen). U 5 % byl diabetes zjištěn de novo, ostatních 95 % byli diabetici, kteří o své nemoci věděli a sami ji uvedli. Snížení funkce ledvin, posuzované jako snížení vypočítané clearance kreatininu < 1,0 ml/s byla zjištěna u 16 % souboru, přitom jen 5 % osob mělo vyšší koncentraci kreatininu v séru než horní referenční mez, u diabetiků bylo snížení funkce ledvin pravděpodobnější. Třetina osob měla hodnotu clearance kreatininu < 1,5 ml/s a přibližně polovina v rozmezí 1,0–1,5 ml/s. Procentuální zastoupení hodnot clearance kreatininu < 1,0 ml/s bylo v souboru diabetiků i nediabetiků přibližně stejné, avšak podíl snížené funkce (CKD 3–5) byl u diabetiků výrazně vyšší než u nediabetiků (1,5 vs. 0,6 stadium CKD 4 plus 5; 21,2 vs. 12,0 stadium CKD 3). Anémii, tj.

