proLékaře.cz | 15.11.2026

Specifika léčby postižení cévního systému u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Specificities of the treatment for vascular system diseases in patients with a chronic renal disease

Petr Táborský

Fresenius Medical Care - ČR, s.r.o., Praha

✉ **MUDr Petr Táborský** | taborskyp485@gmail.com | www.freseniusmedicalcare.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 17. 9. 2019
Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii 9. 10. 2019

Abstrakt
Chronické onemocnění ledvin je rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárních komplikací. Mortalitu nemocných zvyšuje postižení cév, které má podobu atero- i arteriosklerotických změn a začíná se objevovat již v časných fázích selhání ledvin. Vedle běžných etiologických faktorů zde působí i netradiční, uremické faktory. Nejdůležitějším z nich je porucha kostního a minerálového metabolizmu. Poškození cév působí vysoká koncentrace fosforu, která vede ke vzniku cévních kalcifikací. Nedostatek ochranného faktoru Klotho a vysoká koncentrace fosfatoninu FGF23 přispívají k předčasnému stárnutí cév. První klinickou známkou poruchy je zvýšená tuhost cév, kterou lze detekovat měřením rychlosti pulzové vlny. Léčba minerálové a kostní poruchy spočívá v prevenci hyperfosfatemie dietou, podáváním vazačů fosforu, léčbou sekundární hyperparatyreózy a odstraňováním fosforu dialýzou.

Klíčová slova: arterioskleróza –FGF23 – fosfor – chronické onemocnění ledvin – Klotho – kostní a minerálová porucha – parathormon

Abstract
Chronic kidney disease is a significant risk factor for cardiovascular complications. The main cause of mortality in kidney failure is a complex vascular disease manifested as athero- and arteriosclerosis. Vascular involvement starts very early in the course of kidney disease. Besides classical risk factors the specific, uremia-related factors are in action. Most important of them is the bone and mineral disorder (CKD-MBD). Vascular wall injury is initiated by hyperphosphatemia, later on the vascular calcifications are formed. Deficit of Klotho and high concentration of phosphatonin FGF23 contribute to accelerated aging of vessels. First clinical sign of this disorder is vascular stiffness which can be quantified by pulse wave velocity measurement. CKD-MBD treatment consists of hyperphosphatemia prevention by diet, phosphate binders administration, secondary hyperparathyroidism management and phosphate removal by dialysis.

Key words: arteriosclerosis – bone and mineral disorder – chronic kidney disease – FGF23 – Klotho – parathyroid hormone – phosphorus

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je někdy označováno za největší moderní epidemii. Prevalence CKD definovaného jako snížená hodnota glomerulární filtrace, abnormální močový nález nebo patologický nález při zobrazovacím vyšetření je odhadována na 10–15 % populace [1]. Pacientů, kteří potřebují náhradu funkce ledvin v podobě dialýzy nebo transplantace ledviny, je ve vyspělých zemích zhruba 100krát méně, přibližně 1 000 nemocných na milion obyvatel. Tato zdánlivá diskrepance je dána jednak pomalým vývojem renálního selhání u většiny pacientů, jednak vysokou úmrtností nemocných s CKD.

Chronické onemocnění ledvin a kardiovaskulární riziko

Na vysokou úmrtnost dialyzovaných pacientů poprvé upozornil Foley, který ukázal, že mortalita na kardiovaskulární (KV) komplikace je u dialyzovaných pacientů ve věkové katego-

proLékaře.cz | 15.11.2026

rii 25–34 let zhruba 500krát vyšší než mortalita ve stejné věkové kategorii bez dialýzy a je srovnatelná s mortalitou nedialyzovaných osob ve věku > 85 let [2]. CKD se ukazuje jako významný rizikový faktor pro všechny kategorie KV-komplikací, dokonce významnější než je diabetes [3]. Populační studie, kterou publikoval o 8 let později Go, ukázala, že zvýšená morbidita a mortalita z jakékoliv příčiny není spojena jen s dialýzou, ale začíná se projevovat již v časných stadiích CKD [4]. V této studii se také spekulovalo o mnoha faktorech, které se na tomto jevu mohou etiologicky podílet: hypertenze, anémie, zvýšená hladina homocysteinu, porucha metabolizmu apolipoproteinů, hyperkoagulační stav, cévní kalcifikace. U dialyzovaných pacientů je to navíc hyperhydratace, porucha výživy, mikrozánět, hyperfosfatemie, při hemodialýze nežádoucí vliv cévního přístupu (arteriovenózní spojky s vysokým průtokem krve). Přestože řada těchto problémů byla alespoň částečně vyřešena, mortalita nemocných s CKD se zlepšuje jen nepatrně. Nejlépe je to vidět na očekávané době dožití, v americké statistice je tato hodnota pro věkovou kategorii 25–29 let v obecné populaci 52 let, u dialyzovaných pacientů jen 15 let [5]. Pátrání po příčině tohoto nepříznivého stavu přineslo mnoho nových poznatků o patofyziologii uremie se zajímavými přesahy do normální fyziologie.

Chronické onemocnění ledvin a ateroskleróza

První, kdo popsal vztah mezi onemocněním ledvin a srdce, byl „otec nefrologie“ Richard Bright (1789–1858). V roce 1836 publikoval pitevní nálezy 100 nemocných s albuminurií [6]. Při jejich popisu si všiml, že u 34 z 52 případů, u nichž byla přítomna hypertrofie levé komory srdeční, nebyla nalezena chlopňová vada, tehdy jediná známá příčina zvětšení srdce. Bright tady spekuluje o 2 možných příčinách tohoto jevu: buď je to způsobeno přímým vlivem patologických změn krve na myokard, nebo změnami mikrocirkulace, které nutí srdce pracovat proti zvýšenému odporu. Podle tvrdých a zmenšených ledvin usuzoval na chronický charakter změn. Genialitu tohoto pozorování podtrhuje fakt, že Bright svůj článek publikoval v době, kdy nebylo dostupné laboratorní vyšetření ani měření krevního tlaku.

Vzhledem k tomu, že před zavedením dialýzy do klinické praxe bylo přežívání nemocných se selháním ledvin velice omezené, bylo toto téma na dalších 140 let zapomenuto. Při publikaci výsledků prvních 39 pacientů léčených pravidelnou hemodialýzou v Seattlu od roku 1960 bylo ukázáno, že hlavní příčinou úmrtí byly aterosklerotické komplikace, výrazně těžší než u srovnatelně starých pacientů se zachovalou funkcí ledvin [7]. U prvního pacienta, který byl léčen dialýzou 11 let, je doslova uvedeno, že ateroskleróza byla takového rozsahu, jaký patolog ještě nikdy neviděl. Je nutné připomenout, že v té době byli do dialyzačního léčení přijímání pouze mladší pacienti bez dalších komorbidit, průměrný věk v publikované skupině byl 37 let.

Dlouhou dobu se myslelo, že příčinou urychlené aterosklerózy u nemocných se selháním ledvin je kumulace klasických rizikových faktorů. Extrapolací nálezů u normální populace se soudilo, že hlavní příčinou KV-komplikací je obezita, hypertenze a hypercholesterolemie. V roce 2003 publikoval Kalantar-Zadeh zásadní práci, ve které ukázal, že klasické ukazatele kardiovaskulárního rizika se u dialyzovaných nemocných chovají jinak než u obecné populace, a tento jev nazval reverzní epidemiologie [8]. Ve své studii dokládá, že vyšší krevní tlak, vyšší cholesterol a nadváha působí protektivně a nemocní s nimi přežívají déle. Podobné překvapení přinesly i intervenční studie, které ukázaly, že zvyšování dialyzační dávky, normalizace hemoglobinu pomocí erytropoetinu a snižování cholesterolemie statiny u dialyzovaných pacientů nevedou ke snížení mortality [9–12]. Výsledky těchto studií nutně neznamenají, že u dialyzovaných pacientů neplatí běžné zákony fyziologie a patofyziologie, ale spíše ukazují, že jejich efekt může být převážen jinými, pro selhání ledvin specifickými rizikovými faktory.

Chronické onemocnění ledvin a porucha kalcium-fosfátového metabolizmu

Z těchto ostatních rizikových faktorů, někdy také nazývaných netradiční, se v poslední době nejvíce soustředila pozornost na kalcium-fosfátový metabolizmus. V roce 2009 navrhla pracovní skupina KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) nový koncept, který KV-komplikace při CKD dává do spojitosti s minerálovou a kostní poruchou (CKD–Mineral and Bone Disorder – CKD-MBD), dříve nazývanou renální osteopatie [13,14].

Porucha kalcium-fosfátového metabolizmu při selhání ledvin byla dlouhou dobu chápána jako čistě endokrinní porucha. Původní koncept (dnes nazývaný „kalciocentrický“) předpokládal, že klíčovou změnou je nedostatečná hydroxylace vitaminu D v selhávajících ledvinách [15]. Druhým krokem měla být hypokalcemie způsobená nedostatkem aktivního vitaminu D (kalcitriolu), která vyvolává klasickou zpětnou vazbou zvýšenou sekreci parathormonu – PTH (sekundární hyperparatyreóza – SHPT). Dlouhodobě stimulovaná příštítná tělíska časem hypertrofují a pokračují ve zvýšené sekreci PTH, i když se kalcemie vrátí k normě (terciární hyperparatyreóza). Shromažďování dalších experimentálních i klinických dat tuto teorii stále více nabourávalo. Ukázalo se, že zvýšené hladiny PTH mají i pacienti, u kterých nikdy nebyla zastižena hypokalcemie. Dietou se sníženým obsahem fosforu bylo možné u experimentálních zvířat nejen zabránit hyperparatyreóze, ale i zvýšit hladiny aktivního vitaminu D. To vše ukázalo, že podkladem pro sníženou hydroxylaci vitaminu D nejsou morfologické změny v ledvinách (ztráta buněk, které vitamin D hydroxylují), ale změny funkční. Tak se zrodil „fosfocentrický“ koncept, který staví do popředí narušený metabolizmus fosforu [15]. Porucha vylučování fosforu vede k jeho pozitivní bilanci, které se organizmus brání dvojím způsobem: zvýšeným vylučováním a sníženým vstřebáváním v tenkém střevě. Zvýšeného vylučování lze dosáhnout zvýšením exkreční frakce fosforu v ledvinných tubulech, tuto změnu zprostředkuje PTH. Vstřebávání fosforu lze omezit sníženou koncentrací vitaminu D neboli omezením jeho hydroxy-

proLékaře.cz | 15.11.2026

lace. Dlouhou dobu se spekulovalo, jak je informace o hyperfosfatemii nebo pozitivní fosfátové bilanci zprostředkována cílovým orgánům, příštítným tělískům a buňkám hydroxylujícím vitamin D. Výzkum nakonec ukázal na zcela novou skupinu látek zvaných souhrnně fosfatoniny, jejichž nejdůležitějším zástupcem je fibroblasty stimulující faktor 23 (FGF23). S trochou nadsázky můžeme říci, že příroda se chová, jakoby měla panický strach z nadbytku fosforu, a proto vyvinula několik účinných mechanizmů, jak se nadbytečného fosforu zbavit. Klíčovou látkou je právě FGF23, který zvyšuje vylučování fosforu ledvinami podobně jako PTH a tlumí hydroxylaci vitaminu D. V časných stadiích renálního onemocnění stačí zvýšená sekrece FGF23 k udržení normální bilance fosforu. Zhruba od stadia CKD 3 už FGF23 na potřebné zvýšení exkreční frakce fosforu nestačí a „zve“ si na pomoc další látku s fosfaturickým účinkem, PTH. To vysvětluje zdánlivý paradox kalciocentrické teorie: reakcí na nízkofosforovou dietu je pokles sekrece FGF23 i PTH a zvýšení koncentrace aktivního vitaminu D.

Výzkum pokračoval i klinickou cestou. Na význam fosforu jako rizikového faktoru pro přežívání nemocných se selháním ledvin upozornil poprvé Block v roce 1998 [16]. V době kalciocentrické teorie se zdálo racionální léčbou SHPT podávání aktivního vitaminu D, který měl jednak korigovat hypokalcemii, jednak tlumit sekreci PTH přímým inhibičním účinkem v příštítných tělíscích. Z dnešního pohledu vidíme jasně dvojsečnost takové léčby. Vitamin D sice tlumil produkci PTH v příštítných tělíscích, ale na druhé straně zvyšoval absorpci fosforu ve střevě, a tím sekreci PTH zvyšoval. Řešením se v té době zdálo zvýšení dávky vazačů fosforu, které zabraňují jeho vstřebávání ve střevě. Shodou okolností nejpopulárnějšími vazači fosforu v té době byly sloučeniny vápníku, uhličitan a octan vápenatý. Kombinace velkých dávek vitaminu D a kalciových vazačů vedla k vysoce pozitivní bilanci vápníku u dialyzovaných pacientů. Díky tomu popsal Goodman již v roce 2000 rozsáhlé kalcifikace koronárních tepen u dětských pacientů léčených hemodialýzou [17]. Tato práce byla skutečně převratná, protože ukázala, že kalcifikace se vyskytují i u mladých pacientů, kteří nemají ischemickou chorobu srdeční ani diabetes, tudíž kalcifikace mají původ v urémii. Přítomnost kalcifikací se ukázala jako významný prognostický faktor pro přežívání nemocných na dialýze. To změnilo pohled na celou oblast CKD-MBD. V minulosti se péče o nemocné soustřeďovala na léčbu SHPT, mělo se za to, že kostní onemocnění vyvolané nadbytkem PTH je tím, co nemocné nejvíce ohrožuje, a v počátcích pravidelné dialyzační léčby tomu tak skutečně bylo. Neléčená SHPT byla devastující komplikací, pacienti měli rozsáhlé změny na skeletu, PTH byl považován za jeden z hlavních uremických toxinů. Po zavedení léčby sice SHPT ustoupila, ale vedlejší účinky léčby v podobě kalcifikací zvyšovaly mortalitu. Observační studie ukázaly, že hyperfosfatemie je pro pacienty mnohem nebezpečnější než vysoký PTH [18].

Jak spolu souvisí hyperfosfatemie a KV-komplikace?

Pokud hovoříme o cévních kalcifikacích u dialyzovaných pacientů, jedná se jen o příslovečnou špičku ledovce [19,20]. Morfologickým podkladem KV-komplikací při selhání ledvin je především poškození velkých arterií v širokém slova smyslu. Strukturální a funkční změny arterií při CKD jsou v mnohém podobné změnám, které pozorujeme při běžném stárnutí, uremie je ale zásadním způsobem urychluje. Vedle klasických aterosklerotických lézí vidíme u dialyzovaných pacientů ve velké míře změny dříve popisované jako Mönckebergerova arterioskleróza [19,21]. Ta je charakterizovaná přestavbou cévní stěny, ukládáním vápníku do svalové vrstvy (mediokalcinóza), a na rozdíl od ateroskleózy nevede k uzávěru cévy. Oba typy cévních lézí mají rozdílnou morfologii, funkční dopad i klinické projevy. Prvním stadiem arteriosklerózy je zvýšená tuhost cévní stěny, která poškozuje pružníkovou funkci velkých cév. Energie srdečního stahu nemůže být konzervována v elastické cévní stěně, ale je z velké části spotřebována na zrychlení pulzové vlny. V dalším stadiu je arterioskleróza patrná v mikroskopickém obraze jako depozita vápníku v medii postižených cév, pokročilé stadium můžeme pozorovat na nativním rentgenovém snímku jako lineární kalcifikace kopírující průběh velkých cév. Je poměrně snadné je odlišit od kalcifikovaných aterosklerotických plátů, které mají granulární charakter a o průběhu cévy nám žádnou informaci nepodávají. Ateroskleróza vede k poruše prokrvení postižené tkáně, arterioskleróza zvyšuje tlak v centrálním řečišti, proti kterému musí pracovat levá komora. Důsledkem je hypertrofie levé komory, kardiomyopatie a srdeční selhání. Ve většině observačních studií se u nemocných s CKD ze všech KV-komplikací právě výskyt srdečního selhání nejvíce liší od obecné populace. Zatímco výskyt ischemické choroby srdeční u dialyzovaných pacientů je 4krát vyšší ve srovnání s obecnou populací, srdeční selhání je přibližně 10krát častější [2,9]. Zvýšená rychlost pulzové vlny je pozorována již velmi časně v průběhu CKD, běžně od stadia CKD 2, u diabetiků dokonce koreluje s kvantitativně určenou proteinurií ve stadiu CKD 1. Rychlost pulzové vlny i rozsah cévních kalcifikací korelují s rychlostí progrese CKD, s rozvojem KV-komplikací i mortalitou nemocných s CKD v predialyzačním stadiu i na dialýze. Tato závislost je více patrná u mladších pacientů, u nemocných nad 60 let se prognostický význam zmenšuje nejspíše v důsledku interference s ostatními rizikovými faktory [22].

Další příčiny aterosklerózy u pacientů s CKD

Porucha kalcium-fosfátového metabolizmu není samozřejmě jedinou příčinou arteriosklerózy, rychlost pulzové vlny stoupá s věkem, s nadváhou, s výškou krevního tlaku, dobře koreluje s parametry zánětu [9,21].

Cévní kalcifikace

Pacienti se selháním ledvin mají obvykle významně vyšší rychlost pulzové vlny i větší množství kalcifikací než kontroly

proLékaře.cz | 15.11.2026

s normální funkcí ledvin. Je zřejmé, že selhání ledvin proces stárnutí cév urychluje a mechanizmů, které se na tom podílejí, je hned několik. Vznik cévních kalcifikací byl původně dáván do souvislosti se zvýšenou hladinou vápníku nebo fosforu v krvi. Panovala mechanistická představa, že krev je za těchto okolností jakýsi přesycený roztok, ze kterého vypadávají krystalky kalciových solí, které se ukládají v měkkých tkáních. Používala se dokonce hodnota Ca-P součinu, která měla mít kritickou hodnotu pro vznik kalcifikací. Nyní víme, že celý proces je mnohem složitější a na jeho začátku je nerovnováha mezi induktory a inhibitory kalcifikace. K induktorům patří vápník, PTH, zánětlivé cytokiny, produkty pokročilé glykace a především fosfor. Inhibitory kalcifikací jsou pyrofosfát, adenozin, matrix Gla protein, osteopontin, fetuin A, osteoprotegerin a některé další molekuly regulující kostní metabolizmus [19–21,23]. Prvním krokem při vzniku kalcifikací je přeměna fenotypu buněk hladkého svalstva medie na buňky podobné osteoblastům. Nejsilnějším induktorem tohoto procesu je právě hyperfosfatemie. Buňky hladké svaloviny pěstované ve tkáňové kultuře s vysokou koncentrací fosforu přestávají produkovat proteiny typické pro sval a vytvářejí typicky kostní proteiny, jako je alkalická fosfatáza nebo kostní morfogenetický protein 2 (Bone Morphogenetic Protein – BMP). Totéž se odehrává v medii svalových arterií pacienta s onemocněním ledvin. Přeměněné buňky se potom chovají ve stěně cévy podobným způsobem jako v kostní tkáni, snaží se vytvářet strukturu podobnou kosti.

FGF23 a Klotho

Další dvě molekuly, které jsou pravděpodobně zapojeny do vzniku KV-komplikací, jsou FGF23 a Klotho [24].

FGF23 je glykoprotein složený z 227 aminokyselin tvořený v osteocytech. Funguje jako fosfatonin, hormon, který reguluje hladinu fosforu v krvi tím, že ovlivňuje jeho transport ve střevu a v ledvinách. Jeho úkolem je udržet normální fosfatemii za podmínek kolísajícího příjmu. V pokusu se zdravými dobrovolníky byla podávána buď běžná strava, strava s vysokým obsahem fosforu nebo nízkobílkovinná dieta společně s vazači fosforu [25]. Příjem fosforu kolísal od 0,5 do 2,8 g/den, paralelně s ním i hladina FGF23, ale koncentrace fosforu v krvi se změnila jen minimálně: z 1,14 na 1,23 mmol/l. Selhávající ledviny nejsou schopné dostatečně zvýšit vylučování fosforu v reakci na FGF23 a jeho hladina stoupá, u dialyzovaných pacientů dosahuje extrémních hodnot, řádově 1 000krát vyšších ve srovnání se zdravými kontrolami. Vysoké koncentrace FGF23 jsou spojeny se špatnou prognózou pacientů [26]. Mechanizmus účinku FGF23 zatím není zcela jasný. V experimentu na zvířeti vede podání FGF23 k hypertrofii levé komory srdeční nezávisle na jiných rizikových faktorech, asociace FGF23 s hypertrofií LK a srdečním selháním byla popsána i v klinických pozorováních. V poslední době byl popsán i parakrinní efekt FGF23 produkovaného přímo kardiomyocyty [27]. Dále je pravděpodobné, že část negativního působení FGF23 je způsobena nedostatkem aktivního vitaminu D, jehož tvorbu FGF23 tlumí [28,29].

Klotho je velmi zajímavá látka, která byla objevena před 20 lety při pokusech s genomem myši. Klotho-deficitní myši trpí syndromem předčasného stárnutí [24,30]. Zatímco obyčejná myš se dožívá 12–18 měsíců, všechny Klotho-deficitní myši uhynuly do 3 měsíců po narození. Laboratorně měly vysokou koncentraci fosforu a aktivního vitaminu D v krvi. Klinicky i patologicky měly všechny příznaky stárnutí u člověka: atrofii kůže, prořídnutí srsti, hypogonadizmus, sarkopenii, osteopenii, plicní emfyzém a **cévní kalcifikace**. Parenterálně podávané rekombinantní Klotho dokázalo nepříznivému vývoji zabránit. V roce 2006 byl objasněn mechanizmus jeho účinku: Klotho funguje jako koreceptor pro FGF23 v ledvinách. V nepřítomnosti Klotho je afinita FGF23 k vlastnímu receptoru nízká, zvyšuje se až po spojení receptoru s Klotho. Vedle vázané formy existuje ještě volné Klotho, které působí jako systémový hormon s neuvěřitelně širokým spektrem účinků. Klotho zvyšuje transkripci receptoru pro erytropoetin, chrání před negativními účinky angiotenzinu II, inhibuje signální dráhu inzulin/IGF1, má antifibrotický a antiapoptotický účinek. Všechny tyto účinky mají jednoho společného jmenovatele – působí proti stárnutí. Fenotyp předčasného stárnutí byl pozorován i u myší s defektem FGF23 [30]. V obou případech lze stárnutí zvířat zpomalit dietou s nízkým obsahem fosforu a vitaminu D. CKD je stav mimo jiné charakterizovaný sníženou produkcí Klotho v nemocných ledvinách. Nedostatek Klotho může být na počátku problémů s fosforem [31]. Čím méně je Klotho, tím větší je „kompenzatorní“ produkce FGF23 se všemi negativními důsledky.

Etiologie KV-komplikací při CKD

Stručný souhrn etiologie KV-komplikací při CKD může vypadat následovně. Na cévy působí tradiční rizikové faktory i faktory specifické pro uremii. První mají za následek klasické obliterativní změny, druhé se manifestují zvýšenou rigiditou cévní stěny. Porucha vylučování fosforu poškozuje oběhový systém na 2 úrovních. Lokálně spouští komplexní proces přeměny svalových buněk medie, který vede ke vzniku mediokalcinózy. Systémově zvyšuje sekreci FGF23, který působí fibrotizaci myokardu a hypertrofii levé komory. Všechny tyto děje začínají velice časně v průběhu renálního onemocnění, ve stadiu CKD 2.

Popsané mechanizmy se neuplatňují pouze u nefrologických pacientů, ale mají zajímavý přesah i do jiných oborů. Již bylo řečeno, že cévní změny u pacientů s CKD lze popsat jako urychlené stárnutí. Působí zde mechanizmy, které známe z běžné patofyziologie, pouze jsou kvantitativně vystupňované a urychlené. To vedlo k tomu, že byly u nemocných s CKD popsány dříve. Je to dáno tím, že dialyzovaní pacienti dnes žijí relativně dlouho za extrémně nefyziologických podmínek. Toxicita fosforu byla popsána jen proto, že na dialýze vidíme hodnoty fosforu, se kterými se jinde nesetkáme. Nápadně vysokou mortalitu měli v Blockově analýze nemocní s hyperfosfatemií kolem 3 mmol/l [16]. Stejně tak mají dialyzovaní pacienti extrémní hodnoty FGF23 nebo rozsah cévních kalcifikací. Ukazuje se, že všechny jevy působcí při CKD se uplatňují

proLékaře.cz | 15.11.2026

i v normální patofyziologii, ale v daleko menší intenzitě. Incidence KV-komplikací stoupá s hladinou fosforu i u osob se zdravými ledvinami, uvnitř rozmezí normálních hodnot [32]. Podobně se mortalita u nemocných s ischemickou chorobou srdeční a normální funkcí ledvin lišila podle percentilů fosfatemie [33]. Obdobné souvislosti byly popsány pro hladiny FGF23, Klotho, rychlost pulzové vlny i cévní kalcifikace.

Závislost délky života na sérové hladině fosforu je zřejmě obecným fenoménem minimálně u savců. Kuro-o ukázal platnost tohoto vztahu v širokém rozmezí hodnot [30]. Drobní hlodavci s průměrnou délkou života do 2 let mají fosfatemii kolem 3 mmol/l, ovce žije 10–15 let s fosfatemií 2 mmol/l, větší savci, jako je nosorožec nebo slon, mají hodnoty na horním okraji „lidské normy“. Nejnižší hodnoty byly naměřeny u lidí, kteří se dožili více než 100 let. O tom, proč tomu tak je, zatím můžeme jen spekulovat. Něco nám napovídají poznatky evoluční biologie. Fosfatoniny se v evoluci objevily v souvislosti s přechodem prvních živočichů z moře na souš [34]. Tento přechod vyžadoval 2 zásadní změny: lehký a pevný skelet, který by dokázal pružně reagovat na měnící se zátěž, a ochranu zárodku v podobě vaječné skořápky. Proměna skeletu byla zcela zásadní, od uhličitanu vápenatého, který využíval exoskelet mořských živočichů, k fosforečnanu vápenatému, který umožňuje trvalou přestavbu kosti. Ta se vyvinula po změně původně bezbuněčných, chrupavčitých kostí primitivních ryb na dnes známou kostní strukturu složenou z buněk. Dostupnost minerálů v moři a na souši se zásadně liší, v moři je nadbytek vápníku a nedostatek fosforu, na zemi je tomu opačně. Musely se tedy vyvinout hormony zajišťující dostatek vápníku (vitamin D, PTH) a vylučování fosforu (fosfatoniny). Udržování konstantních hladin vápníku a fosforu v krvi napomáhá kostní obrat, kost slouží jako zásobárna minerálů, která dokáže pufrovat výkyvy v jejich příjmu a uvolňovat je v čase nedostatku. Udržování kostního obratu je energeticky velice náročná záležitost, proto byl kostní metabolizmus od počátku svázán s energetickým metabolizmem [35,36]. Spojovacím článkem je pravděpodobně osteokalcin. Dysregulace Ca-P metabolizmu při CKD tak ovlivňuje samotné biochemické základy života, a proto tak výrazně ovlivňuje přežívání pacientů.

Jaké máme možnosti do tohoto procesu zasáhnout?

Z předchozího vyplývá, že klíčové je udržení normální fosfatemie [13,14,37]. U nemocných se selháním ledvin máme 4 možnosti jak ovlivnit fosfatemii. Můžeme snížit příjem fosforu v dietě, omezit jeho vstřebávání pomocí vazačů fosfátů, zabránit jeho uvolňování z kostí a zvýšit jeho vylučování modifikací dialýzy. KDIGO doporučení pro léčbu CKD-MBD jsou relativně volná. Poslední aktualizace klade důraz na nepřekračování horní hranice kalcemie a fosfatemie a udržování hladiny PTH v rozmezí 2–9násobku horní hranice normy. Jak již bylo zmíněno, v minulosti byla snaha snižovat hodnoty PTH mnohem více, což často vedlo k utlumení kostního obratu, kost ztratila pufrovací schopnost a výkyvy kalcémie a fosfatemie byly častější a větší. V současnosti převládá názor, že rozhodující je zabránit vzniku cévních kalcifikací a cílové rozpětí PTH bylo určeno na základě přežívání nemocných, nikoliv podle kostního nálezu.

V potravě jsou 2 hlavní zdroje fosforu: bílkoviny a potravinářská aditiva. Bílkoviny omezujeme u dialyzovaných pacientů, pouze pokud je příjem extrémně vysoký, protože většina nemocných má spíše sklon k malnutrici. Aditiva představují zcela zbytečný příjem fosforu a je důležité naučit pacienty poznat, ve kterých potravinách se aditiva nacházejí. Chceme-li jejich spotřebu omezit, je vhodné preferovat čerstvé potraviny před průmyslově zpracovanými, vařit doma ze surovin, nepoužívat polotovary a instantní potraviny.

Absorpci fosforu v tenkém střevě můžeme omezit podáním vazačů fosfátů [37]. Historicky prvním vazačem fosforu byl hydroxid hlinitý, po objevení jeho toxicity se začaly používat již výše zmíněné sloučeniny vápníku. Po roce 2000 se dostal do praxe sevelamer, nevstřebatelný polymer, který dobře váže fosfor, krátce po něm lanthan karbonát, v poslední dekádě jsou to sloučeniny železa, citrát železitý a sukroferický oxyhydroxid. Všechny vazače je nutné dávkovat společně s jídlem a jejich hlavní nevýhodou je zátěž pacientů velkým počtem tablet. Nově se také zkouší nikotinamid jako látka, která blokuje střevní transport fosforu.

Fosfor se z kostí uvolňuje především při vysokém kostním obratu, tj. při vystupňované sekundární nebo terciární hyperparatyreóze. Dříve se k její léčbě používal výhradně vitamin D nebo jeho analoga, poslední doporučení staví na stejnou úroveň 2 druhy léčby, vitamin D a kalcimimetika. Kalcimimetika jsou látky, které se váží na tzv. kalciový receptor (calcium-sensing receptor) na povrchu příštítných tělísek. Ten má primárně za úkol monitorovat hladinu kalcia v krvi a při poklesu kalcemie vyplavit PTH. Při zvýšené hladině vápníku je tomu naopak, receptor výdej PTH zablokuje. Vazba kalcimimetika na receptor vytváří stejný signál jako vápník, od toho je odvozen i jejich název. Sekrece PTH se sníží nezávisle na skutečné hladině kalcia.

Poslední možností jak snížit fosfatemii je intenzifikace dialýzy. Lze zvyšovat frekvenci dialýz, prodloužit dobu jednotlivé procedury, zvýšit účinnost dialýzy zvýšením krevního průtoku nebo použitím větší plochy dialyzátoru. U nemocných léčených domácí hemodialýzou, kteří dosahují větší dávky dialýzy, jsou problémy s fosforem minimální. Větší množství fosforu odstraňuje hemodiafiltrace, která využívá k očišťování krve difuzi i konvekci [38]. Vedle fosforu dokáže odstranit i FGF23, ale klinický dopad tohoto efektu zatím není znám [39].

Tuhost cévní stěny snižuje především většina antihypertenziv svým primárním účinkem na krevní tlak [23]. U ACE-inhibitorů, blokátorů receptoru pro angiotenzin II a inhibitorů reninu se předpokládá i účinek nezávislý na snížení krevního tlaku. Vzhledem k tomu, že jedním ze stimulů pro arterioklerózu je chronický zánět, byl studován efekt protizánětlivých a imunosupresivních léků na rychlost pulzové

proLékaře.cz | 15.11.2026

vlny. Klasická nesteroidní antirevmatika, kortikosteroidy a cyklosporin zvyšují tuhost cévní stěny, ale moderní biologické léky na bázi protilátek proti zánětlivým cytokinům skutečně mají příznivý efekt na rychlost pulzové vlny [40]. U dialyzovaných pacientů je popisován příznivý vliv konvektivních metod, jako je hemodiafiltrace [38,39,41,42]. Ta odstraňuje i látky s vyšší molekulovou váhou a mezi nimi i některé mediátory zánětu. Velmi specifickou cestou ke snížení tuhosti cév je transplantace ledviny. Funkční štěp může normalizovat Ca-P metabolizmus a sníží i další stimuly pro vývoj arteriosklerózy.

V literatuře se objevila zajímavá diskuse na téma, zda by měly být cílem terapeutického snažení i cévní kalcifikace. Zoccali a London ukazují na problém některých studií, které používaly cévní kalcifikace jako zástupný ukazatel, terapeutická intervence měla příznivý dopad, ale nijak se to neprojevilo na přežívání nemocných [20].

Literatura

1. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications. Kidney Int Suppl 2005; (98): S7-S10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09801.x>.

2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32(5 Suppl 3): S112-S119.

3. Foley RN. Murray AM, Li S et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(2): 489–495. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004030203>.

4. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. N Engl J Med 2004; 351(13): 1296–1305. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041031>.

5. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018.

6. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. Guy's Hospital Trans 1836; 1: 338–379

7. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Engl J Med 1974; 290(13): 697–701. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197403282901301>.

8. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. Kidney Int 2003; 63(3):793–808. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x>.

9. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A et al. Cardiovascular disease in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2018; 33(Suppl 3): iii28-iii34. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy174>.

10. Besarab A, Bolton WK, Browne JK et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998; 339(9): 584–590. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199808273390903>.

11. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 2002; 347(25): 2010–1019. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021583>.

12. Paniagua R, Amato D, Vonesh E et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 2002; 13(5): 1307–1320.

13. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). Kidney Int Suppl 2009; 76(113): S1–130. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.188>.

14. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011) 2017; 7: 1–59. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.00>.

15. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism and CKD. Am J Kidney Dis 2011; 58(1): 127–134. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.12.027>.

16. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1998; 31(4): 607–617. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176>.

17. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000; 342(20): 1478–1483. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005183422003>.

18. Gross P, Six I, Kamel S et al. Vascular toxicity of phosphate in chronic kidney disease: beyond vascular calcification. Circ J 2014; 78(10): 2339–2346. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-14-0735>.

19. London GM, Marchais SJ, Guérin AP et al. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14(6): 525–531.

20. Zoccali C, London G. Con: vascular calcification is a surrogate marker, but not the cause of ongoing vascular disease, and it is not a treatment target in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2015; 30(3): 352–357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv021>.

21. Zanoli L, Lentini P, Briet M et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. J Am Soc Nephrol 2019; 30(6): 918–928. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019020117>.

22. Ferreira JP, Girerd N, Pannier B et al. High Pulse-Wave Velocity Defines a Very High Cardiovascular Risk Cohort of Dialysis Patients under Age 60. Am J Nephrol 2017; 45(1): 72–81. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000453338>.

23. Chirinos JA, Segers P, Hughes T et al. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2019; 74(9): 1237–1263. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>.

24. Kuro-O M. The FGF23 and Klotho system beyond mineral metabolism. Clin Exp Nephrol. 2017; 21(Suppl 1): 64–69. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-016-1357-6>.

25. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(3): 1519–1524. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1039>.

26. Scialla JJ, Xie H, Rahman M et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. J Am Soc Nephrol 2014; 25(2):349–360.. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013050465>.

27. Leifheit-Nestler M, Haffner D. Paracrine Effects of FGF23 on the Heart. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 278. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00278>.

28. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008; 117(4): 503–511. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>.

29. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM et al. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2011; 22(9): 1603–1609. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010121251>.

30. Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging-Lessons from Klotho-deficient mice. Mech Ageing Dev 2010; 131(4): 270–275. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2010.02.008>.

31. Drew DA, Katz R, Kritchevsky S et al. Association between Soluble Klotho and Change in Kidney Function: The Health Aging and Body Composition Study. J Am Soc Nephrol 2017; 28(6): 1859–1866. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016080828>.

32. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the com-

proLékaře.cz | 15.11.2026

munity. Arch Intern Med 2007; 167(9): 879–885. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.9.879>.

33. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation 2005; 112(17): 2627–2633. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198>.

34. Mazzaferro S, Pasquali M. Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be? Nephrol Dial Transplant 2016; 31(1): 23–30. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv340>.

35. Millar SA, Anderson SI, O'Sullivan SE. Osteokines and the vasculature: a review of the in vitro effects of osteocalcin, fibroblast growth factor-23 and lipocalin-2. Peer J 2019; 7: e7139. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.7139>.

36. Mera P, Ferron M, Mosialou I. Regulation of Energy Metabolism by Bone-Derived Hormones. Cold Spring Harb Perspect Med 2018; 8(6). pii: a031666. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a031666>.

37. Barreto FC, Barreto DV, Massy ZA et al. Strategies for Phosphate Control in Patients With CKD. Kidney Int Rep 2019; 4(8): 1043–1056. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2019.06.002>.

38. Francisco RC, Aloha M, Ramón PS. Effects of high-efficiency postdilution online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis on serum phosphorus and cardiac structure and function in patients with end-stage renal disease. Int Urol Nephrol 2013; 45(5): 1373–1378. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255–012–0324–8>.

39. Miao LY, Zhu B, He XZ et al. Effects of three blood purification methods on serum fibroblast growth factor-23 clearance in patients with hyperphosphatemia undergoing maintenance hemodialysis. Exp Ther Med 2014; 7(4): 947–952. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2014.1543>.

40. Dulai R, Perry M, Twycross-Lewis R et al. The effect of tumor necrosis factor-α antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. Semin Arthritis Rheum. 2012; 42(1): 1–8. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.02.002>.

41. Bellien J, Fréguin-Bouilland C, Joannidès R et al. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. Nephrol Dial Transplant 2014; 29(2): 414–422. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft448>.

42. Jansz TT, Verhaar MC, London GM et al. Is progression of coronary artery calcification influenced by modality of renal replacement therapy? A systematic review. Clin Kidney J 2018; 11(3): 353–361. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfx124>.

Ľubomíra Fábryová, Pavol Holéczy a kolektív. Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojičky

Facta Medica: Brno 2019, 336 stran. ISBN: 978-80-7345-601-6

Martin Haluzík

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

✉ **prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.** | halm@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 27. 9. 2019



Kniha „Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojičky" je pozoruhodným dílem, které velmi dobře pokrývá komplexní problematiku obezity a diabetu. Oba hlavní editoři MUDr. Ľ. Fábryová a doc. P. Holéczy odvedli perfektní práci jednak při plánovaní kapitol, které skutečně pokrývají všechny důležité aspekty, jednak při perfektním výběru spoluautorů. Součástí autorského kolektivu je celá řada renomovaných představitelů řady oborů nejen vnitřního lékařství, ale také chirurgie, anesteziologie, kardiologie a dalších, včetně zástupců z České republiky.

Kniha se velmi dobře čte, jednotlivé kapitoly jsou vyvážené a jejich délka je přiměřená. V knize je velmi snadné se zorientovat a najít třeba jen jedno téma, které čtenáře zajímá. Za velmi důležité považuji i zařazení kapitol na témata, která nejsou v rámci podobných publikací často diskutována – například diabezita a lázeňská léčba, sociálně-ekonomické dopady diabezity a možnosti jejich řízení a řada dalších. Z praktického hlediska jsou velmi důležité a prakticky využitelné i další kapitoly – například anesteziologický management pacienta s diabezitou a nutriční aspekty managementu pacientů po bariatrické/metabolické chirurgii. Velmi vydařené jsou však i další kapitoly a rozhodně čtenářům doporučuji knihu přečíst celou.

Celkově se jedná o jednu z nejvydařenějších knih na uvedené téma, kterou jsem v posledních letech na toto téma četl. Zajímat by měla prakticky všechny lékaře, kteří se s pacienty s obezitou a diabetem setkávají. A myslím, že každý čtenář si vybere minimálně jednu část, které pro něj bude zajímavá a poučná.