



Фосфаты при ХБП биомаркер или критерий эффективности

Ряснянский В.Ю.

Кафедра внутренних болезней и
нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

С. Петербург

XV Диета с высоким содержанием фосфора и почки

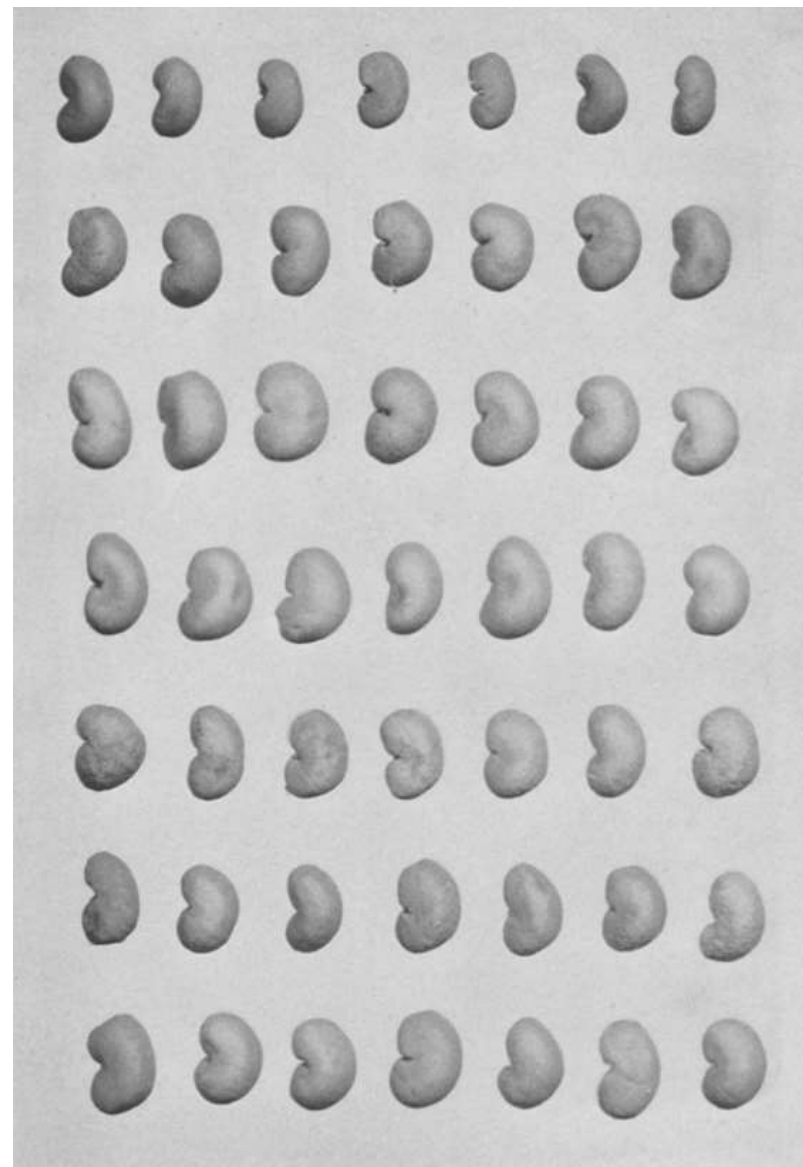
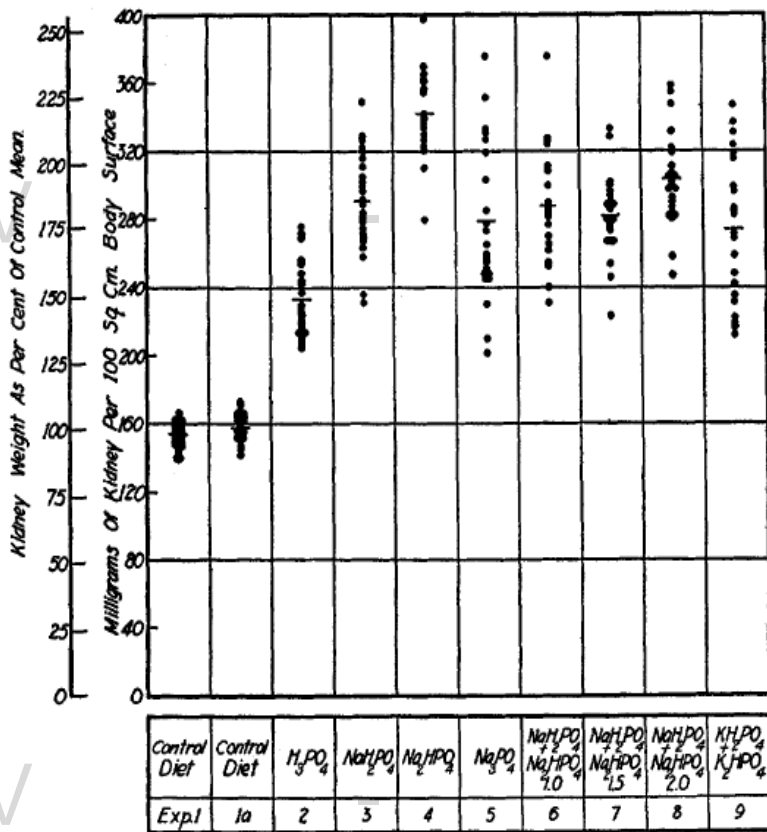
RENAL DAMAGE FOLLOWING THE INGESTION OF A DIET CONTAINING AN EXCESS OF INORGANIC PHOSPHATE

BY EATON M. MACKAY, M.D., AND JEAN OLIVER, M.D.

(From the Scripps Metabolic Clinic, La Jolla, California, and the Department of Pathology of the Long Island College of Medicine, The Hoagland Laboratory, Brooklyn)

PLATES 12 TO 14

(Received for publication, November 15, 1934)



XV Дефект Клото или FGF23 = эффект преждевременного старения

1. Остановка роста
2. Нарушение познавательных способностей
3. Потеря слуха
4. Гипогонадотропный гипогонадизм
- XV 5. Сосудистая кальцификация
6. Гипертрофия миокарда
7. Эмфизема легких
8. Остеопения
9. Эктопическая кальцификация мягких тканей
10. Атрофия тимуса, кожи, скелетной мускулатуры
11. Преждевременная смерть
- 12. Повышение фосфора, кальция и кальцитриола**

XV

Дефект Клото – как нам спасти мышь

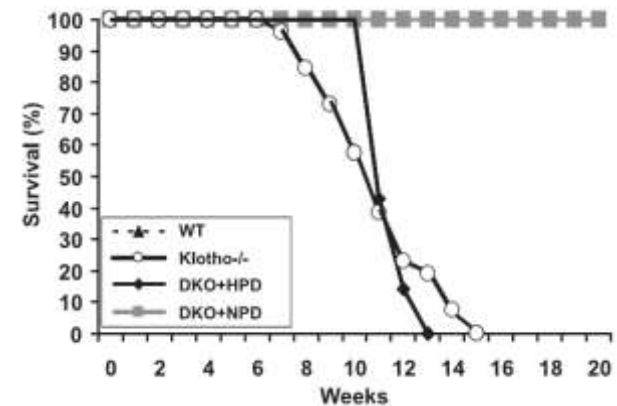
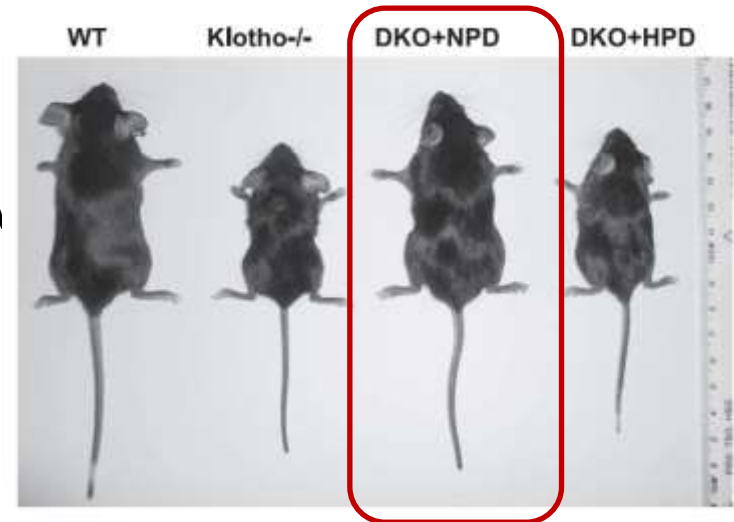
1. СНИЗИТЬ СИНТЕЗ КАЛЬЦИТРИОЛА

- ✓ снижение фосфора,
- ✓ снижение кальция,
- ✓ снижение кальцитриола

2. СНИЗИТЬ ЭКСПРЕССИЮ НАТРИЙ-ФОСФАТНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2А ТИПА (NPT2A):

- ✓ снижение фосфора,
- ✓ повышение кальция
- ✓ повышение кальцитриола

3. СНИЗИТЬ ПОТРЕБЛЕНИЕ ФОСФАТОВ



XV

Фосфор в центре вселенной



ФОСФАТ-ЦЕНТРИЧЕСКАЯ ПАРАДИГМА ХБП

A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease

Makoto Kuro-o¹

¹*Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA*

Table 1 | Comparison between the current and the proposed new paradigm of phosphate restriction

	Current paradigm	New paradigm
Rationale	High blood phosphate promotes vascular calcification and cardiovascular events	High urine phosphate injures renal tubules and induces renal fibrosis
Goal	To lower blood phosphate	To lower blood FGF23
Indication	ESRD with hyperphosphatemia (~0.3% of the total CKD patients)	CKD stages 2–5 with high blood FGF23 levels (~35% of all CKD stages 2–5 patients)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; FGF23, fibroblast growth factor-23.

XV 1. Вывод

- Являясь ключевым элементом жизнедеятельности фосфор при нарушениях сопровождающихся его избытком оказывает ряд эффектов, которые способствуют прогрессии ХБП, сосудистым поражениям и укорачивают жизнь

XV Как это транслировать в практическую сферу?

План

1. Баланс фосфатов
2. Роль фосфатов в развитии ВГПТ
3. Избранные вопросы терапии: диета, фосфатбиндеры, коррекция ПТГ

XV

-

XV

-

БАЛАНС ФОСФАТОВ – УРАВНЕНИЕ С НЕИЗВЕСТНЫМИ

XV

-

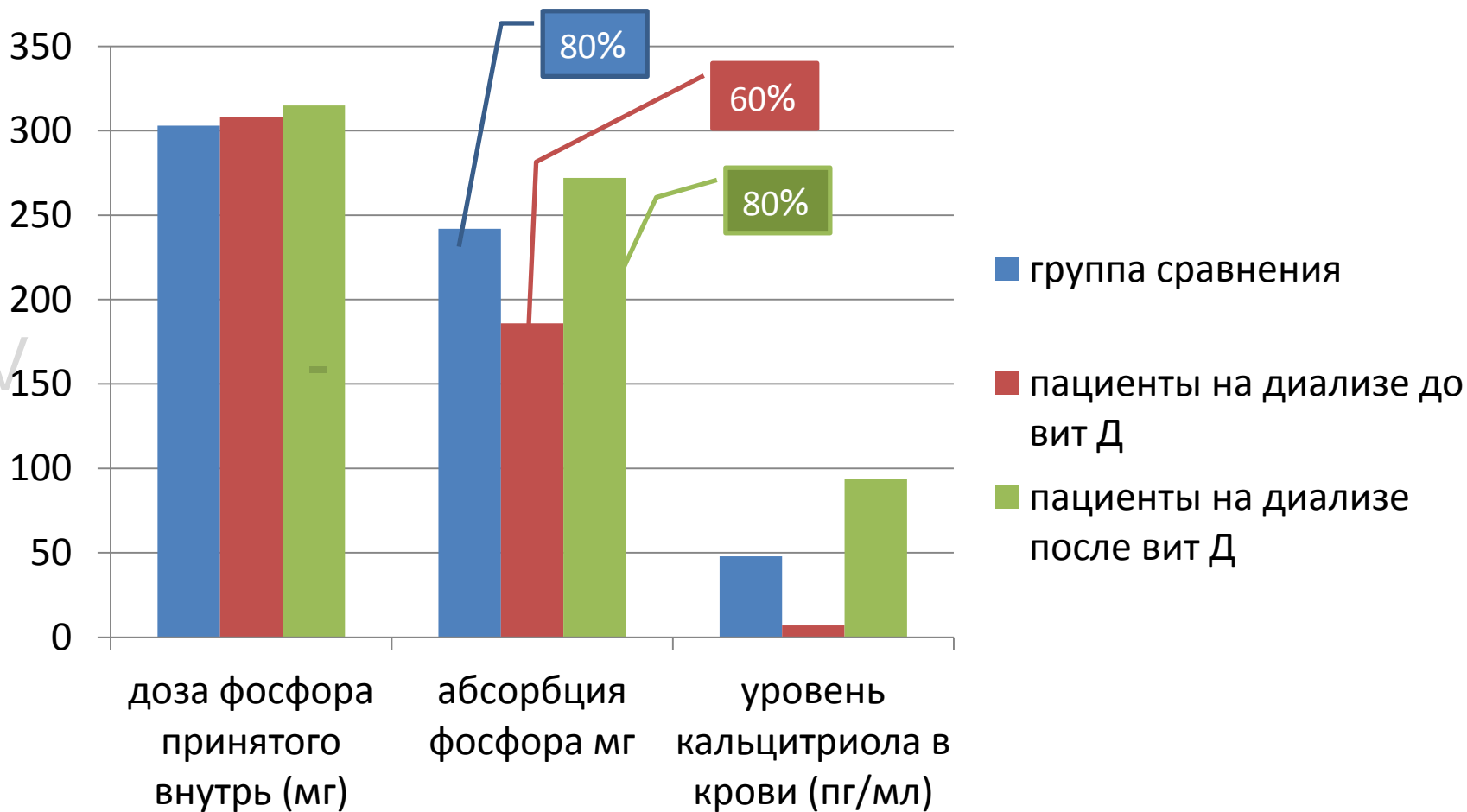
XV

Абсорбция фосфора в кишечнике: 16 мг/кг/сутки (3 мг/кг выводится с желудочным секретом)



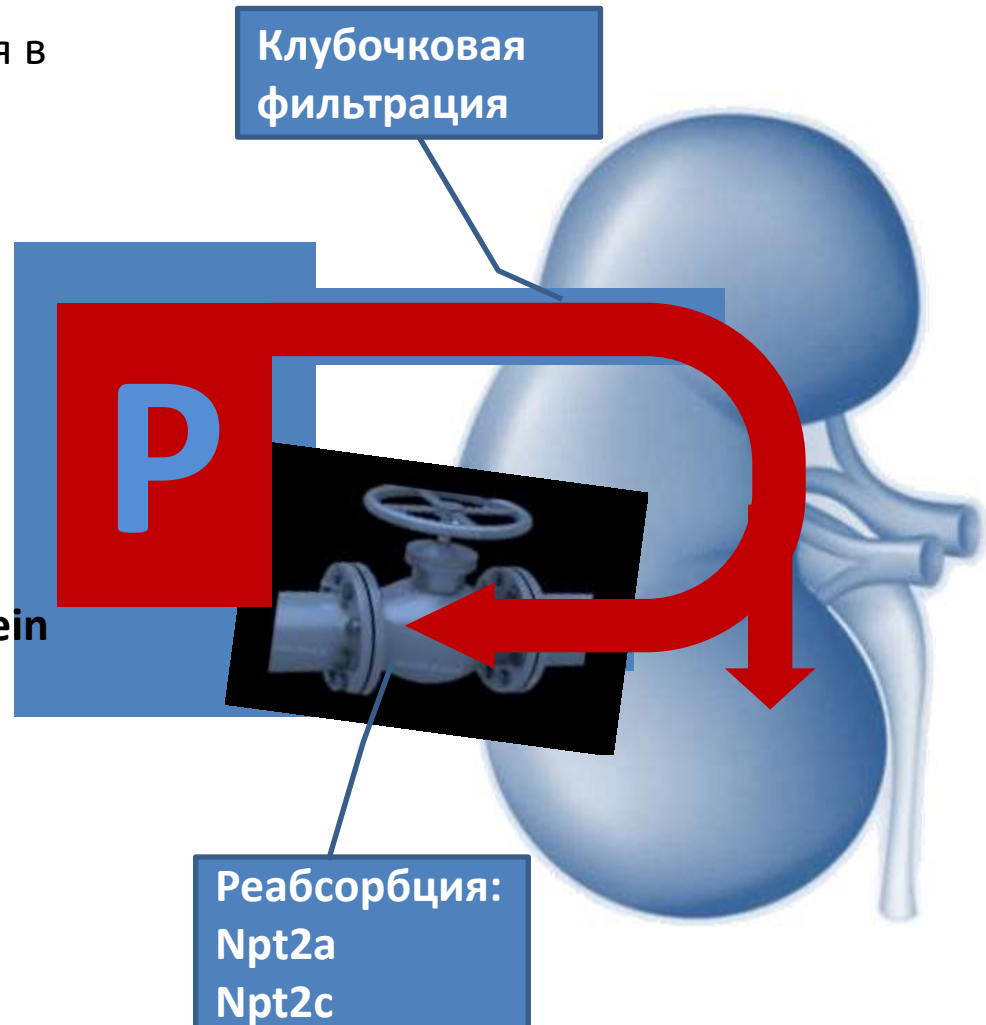
- **Активные механизмы** обеспечивают 50% поступления при снижении фосфора увеличивают его абсорбцию
 - Факторы усиливающие абсорбцию:
 - КАЛЬЦИТРИОЛ
 - НИЗКОФОСФАТНАЯ В ДИЕТЕ
 - **Пассивные механизмы** – парацеллюлярный транспорт
- XV

Влияние кальцитриола на всасывание фосфора



Выведение фосфора в почках (13 мг/кг/сутки)

- Выведение осуществляется посредством **фльтрации**
- Реабсорбция осуществляется в проксимальных (70-80%) и дистальных канальцах
- **Натрий-фосфатные транспортеры 2 типа А и С**
- Факторы усиливающие выведение:
 - ПТГ
 - FGF-23
 - FGF-7
 - Secreted frizzled related protein (sFRP-4)
 - Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE)



XV

XV

XV

STUDIES OF CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM

IV. THE EFFECT OF THE PARATHYROID HORMONE¹

BY FULLER ALBRIGHT,² WALTER BAUER,³ MARION ROPES AND
JOSEPH C. AUB

(From the Medical Clinic of the Massachusetts General Hospital, Boston)

(Received for publication September 14, 1928)

3. The calcium level in the blood is markedly but *gradually* elevated by parathormone injections. The extent of this elevation varies in different individuals, and is more marked when the patient is on a high calcium diet.

4. Parathormone administration *abruptly* increases the urinary phosphorus excretion without affecting the fecal excretion. Following cessation of parathormone administration, the urinary phosphorus excretion *rapidly* falls to a level below that found before the administration. These changes are more rapid than those produced in the calcium metabolism, and greater than can be explained by a theoretical calculation of the phosphorus liberated with calcium and nitrogen.

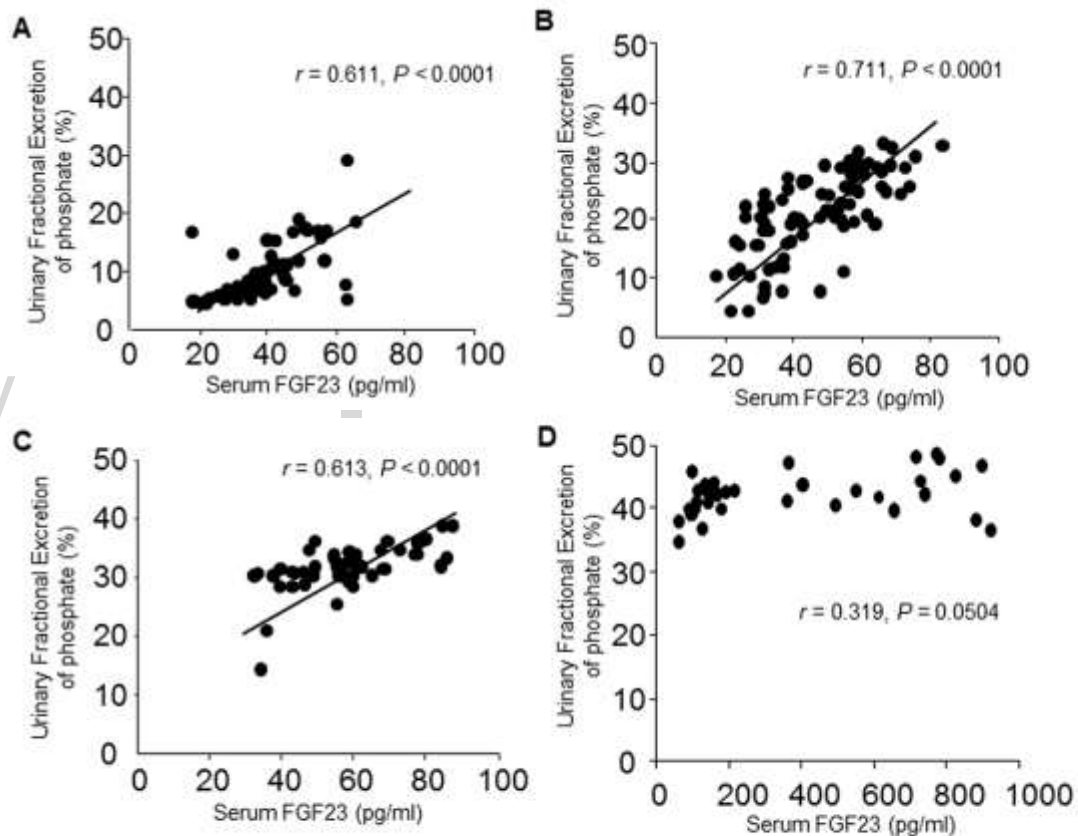
5. The phosphorus level in the blood is primarily lowered by parathormone. If, however, the serum calcium rises above a critical level of about 14 to 15 mgm., then the urinary phosphorus excretion falls and the blood phosphorus rises.

3. Уровень кальция повышается при инъекции ПТГ

4. Назначение ПТГ резко повышает экскрецию фосфора с мочой

5. ПТГ снижает фосфор в крови. Но если кальций крови начинает превышать критический уровень - экскреция фосфора с мочой падает и фосфор крови повышается

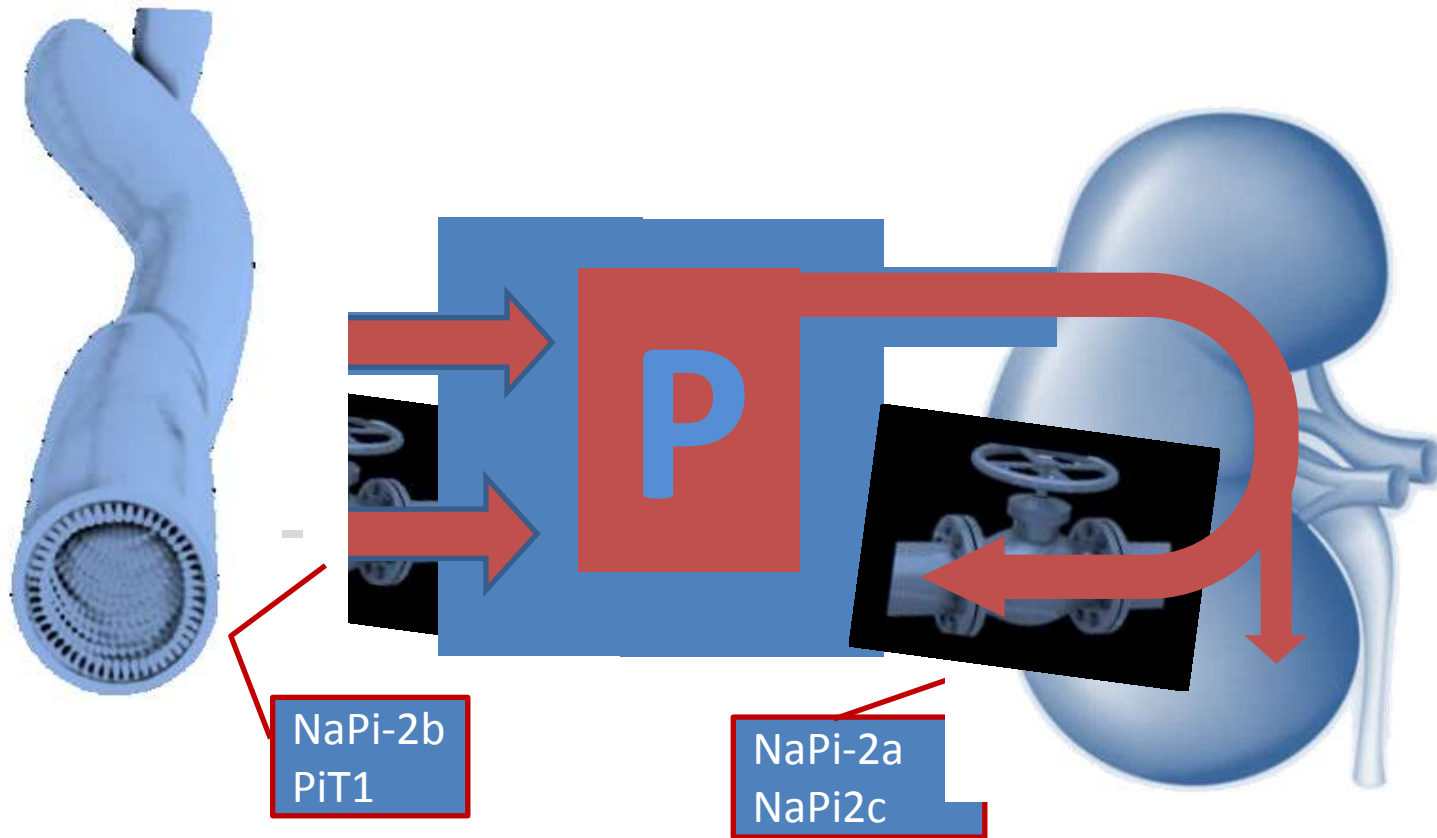
Взаимосвязь FGF-23 с экскрецией фосфатов с мочой при разных стадиях ХБП



При 4-5 стадиях
взаимосвязь
исчезает

Figure 3. Correlations between serum FGF23 and urinary fractional excretion of phosphate (FEPi) in CKD patients. (A–D) Serum FGF23 concentration plotted against FEPi in CKD patients at stage 1 (A), 2 (B), 3 (C) and 4–5 (D). Correlations were evaluated using Pearson's correlation coefficient.

Регуляция поступления и выведения фосфора



Все устроено так, чтобы при необходимости повышения фосфатов увеличить поступление через кишечник (положительные регуляторы), а в случае необходимости снижения - усилить выведение почками (отрицательные регуляторы).

XV Прямая связь между кишечником и почкой

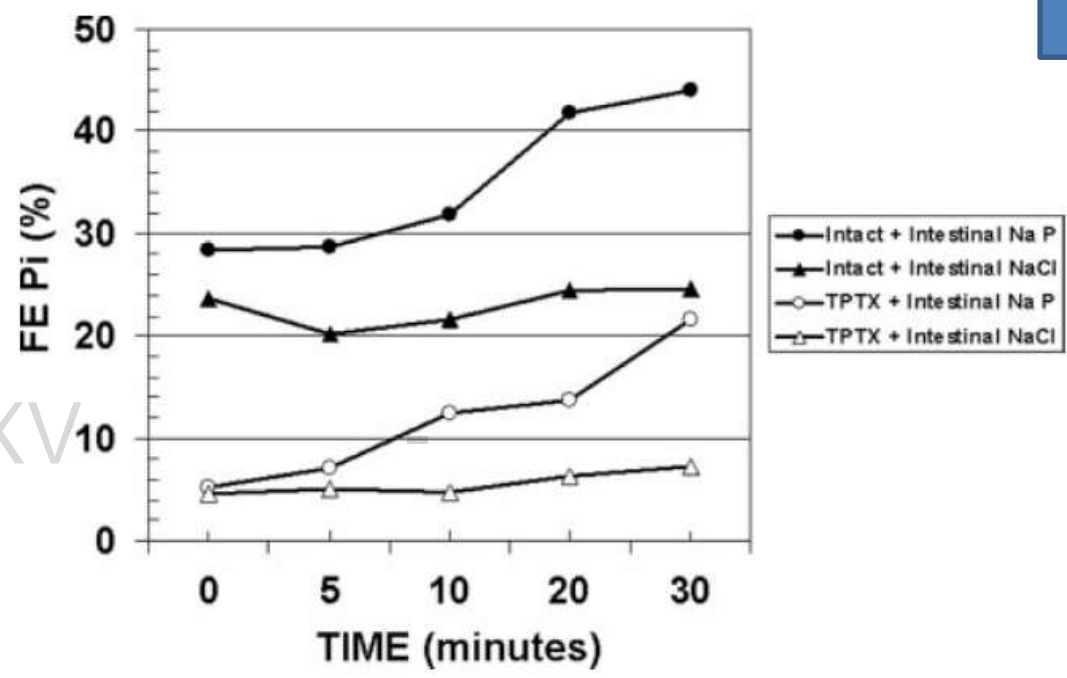
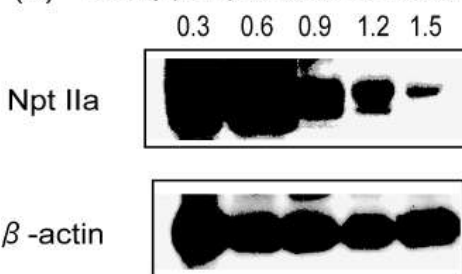


Fig. 1. Mean FE Pi in intact or thyro-parathyroidectomized rats after the intestinal administration of sodium phosphate or sodium chloride. Groups of rats were administered either sodium phosphate or sodium chloride and FE Pi was measured at 0, 5, 10, 20, and 30 min after commencement of the infusion. Filled circles, intact rats given intestinal sodium phosphate; filled triangles, intact rats given intestinal sodium chloride; open circles, TPTX rats given intestinal sodium phosphate; open triangles, TPTX rats given intestinal sodium chloride.

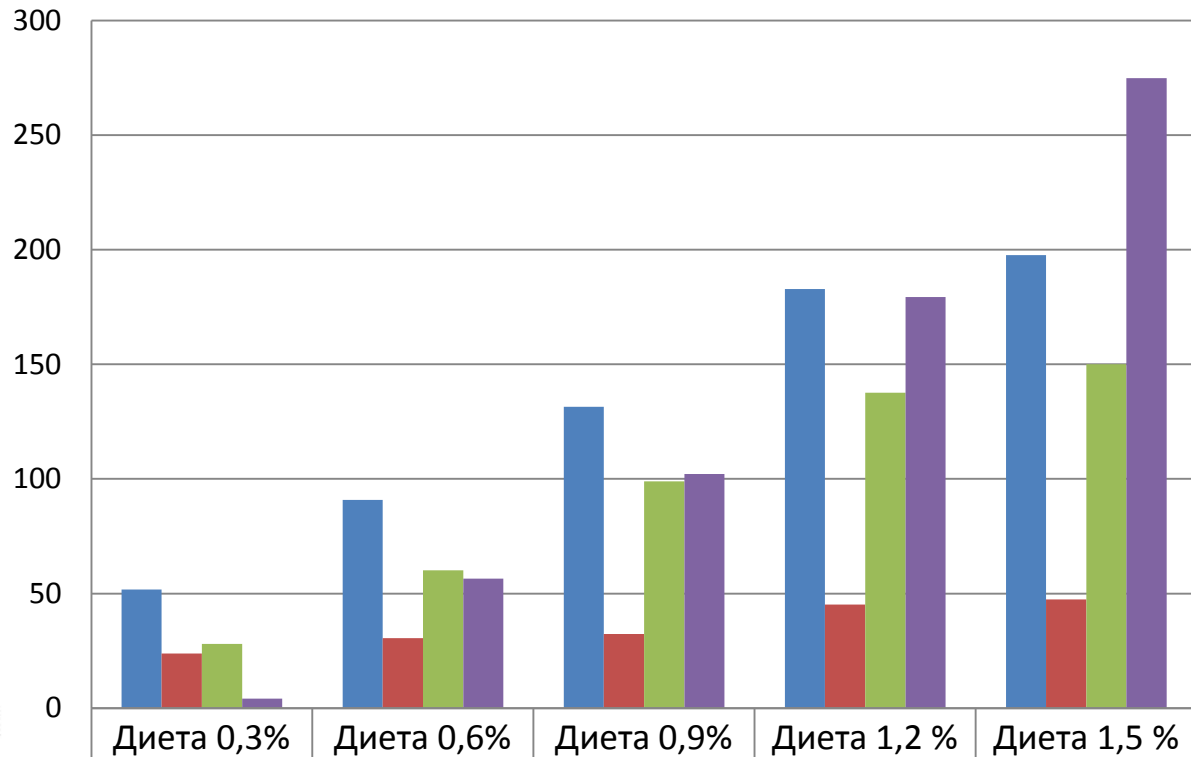
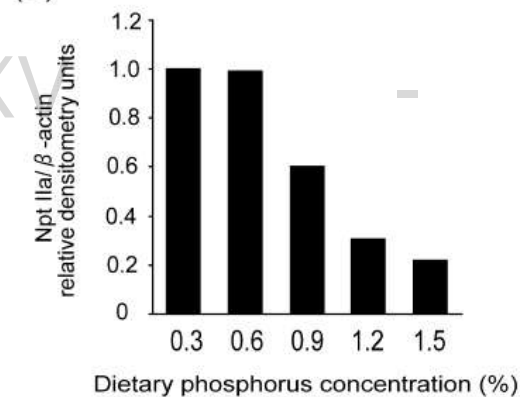


XV При увеличении фосфатов в диете кишечник не в состоянии самостоятельно решить проблему

(A) Dietary phosphorus concentration (%)



(B)

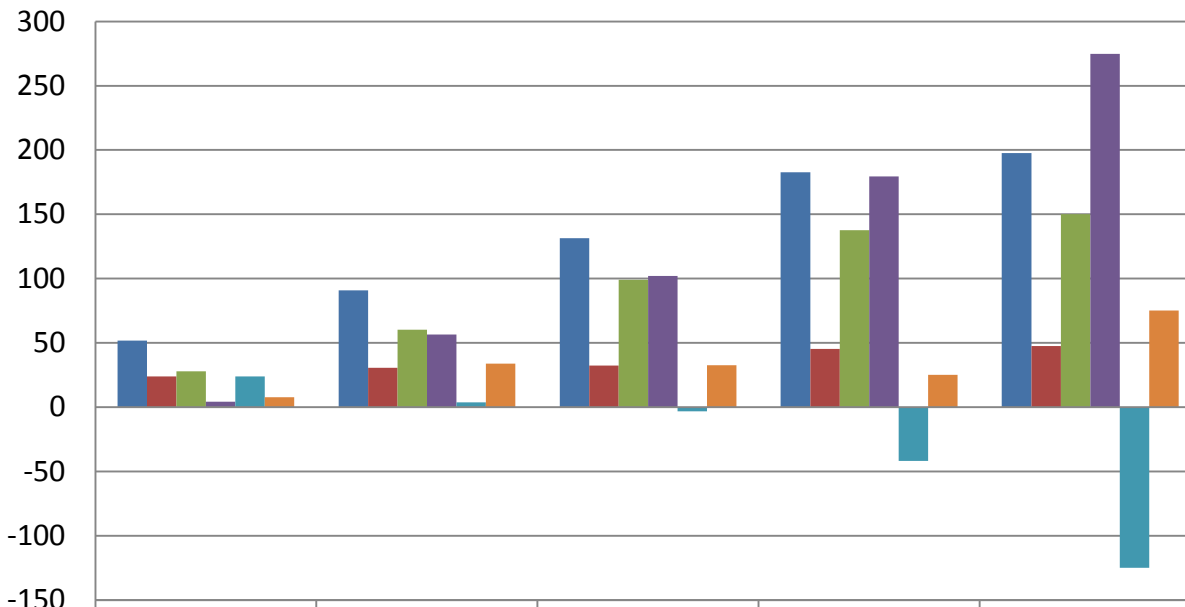
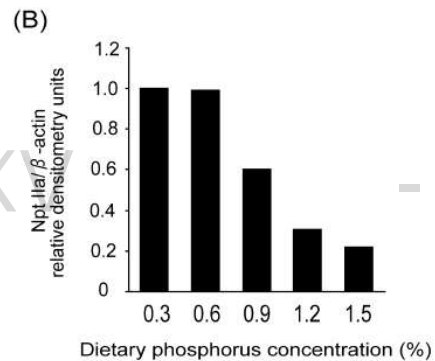
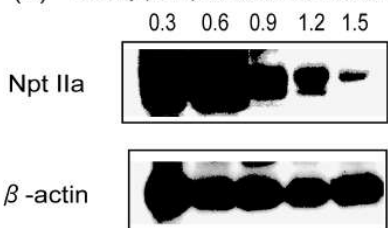


	Диета 0,3%	Диета 0,6%	Диета 0,9%	Диета 1,2 %	Диета 1,5 %
■ Поступление внутрь (мг/день)	51,8	90,8	131,5	182,8	197,6
■ Выведение с калом (мг/день)	23,8	30,6	32,4	45,2	47,5
■ Кишечная абсорбция (мг/день)	28	60,2	99	137,6	150,1
■ Выведение с мочой (мг/день)	4,2	56,5	102,1	179,4	274,9

Кишечная абсорбция = Поступление внутрь – Выведение с калом
 Баланс = кишечная абсорбция – выведение с мочой

А почки могут и перестараться: отрицательный баланс фосфора на фоне диеты с высоким содержанием фосфатов

(A) Dietary phosphorus concentration (%)



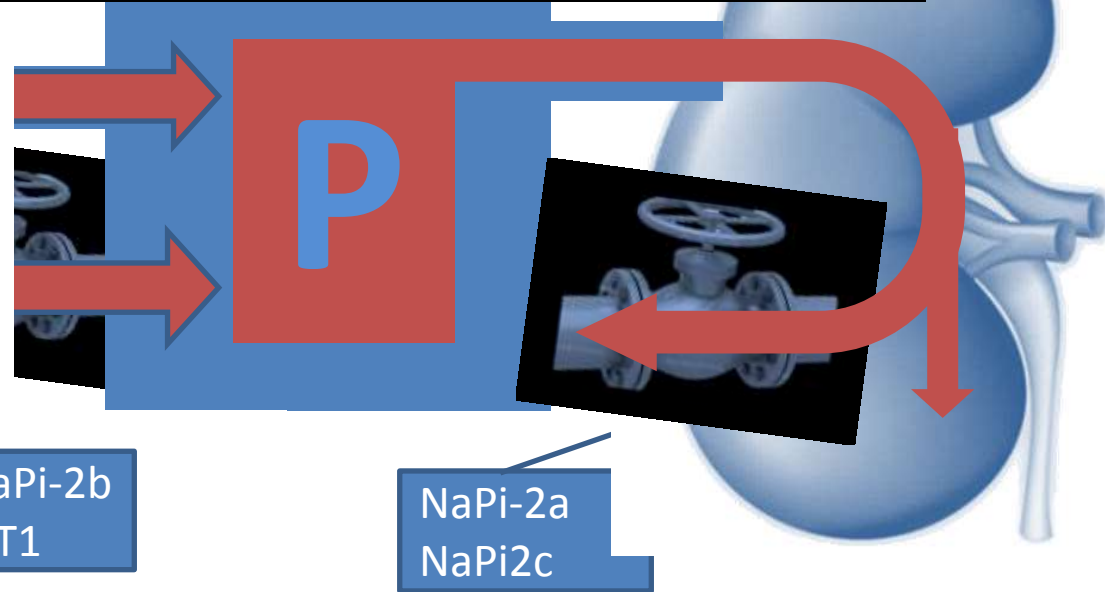
	Диета 0,3%	Диета 0,6%	Диета 0,9%	Диета 1,2 %	Диета 1,5 %
■ Поступление внутрь (мг/день)	51,8	90,8	131,5	182,8	197,6
■ Выведение с калом (мг/день)	23,8	30,6	32,4	45,2	47,5
■ Кишечная абсорбция (мг/день)	28	60,2	99	137,6	150,1
■ Выведение с мочой (мг/день)	4,2	56,5	102,1	179,4	274,9
■ Баланс (мг/день)	23,8	3,7	-3,1	-41,9	-124,8
■ ПТГ (пг/мл)	7,8	33,8	32,5	25,1	75,1

Кишечная абсорбция = Поступление внутрь – Выведение с калом

Баланс = кишечная абсорбция – выведение с мочой

Костная ткань может быть донором или депо фосфатов,

(обменн... кг/сутки)



XV 2. Выводы

- Баланс фосфатов осуществляется в результате регуляции его абсорбции в кишечнике, реабсорбции в почках и изменения процессов обмена в костной ткани
- XV • Потенциал костной ткани (буферная емкость) неизвестен
- Судить о нарушениях обмена фосфора по концентрации неорганического фосфата в крови можно лишь в далеко зашедших случаях

XV

-

XV

-

РОЛЬ ФОСФАТОВ В РАЗВИТИИ ВГПТ

XV

-

XV Эфффекты нагрузки фосфором при уремии

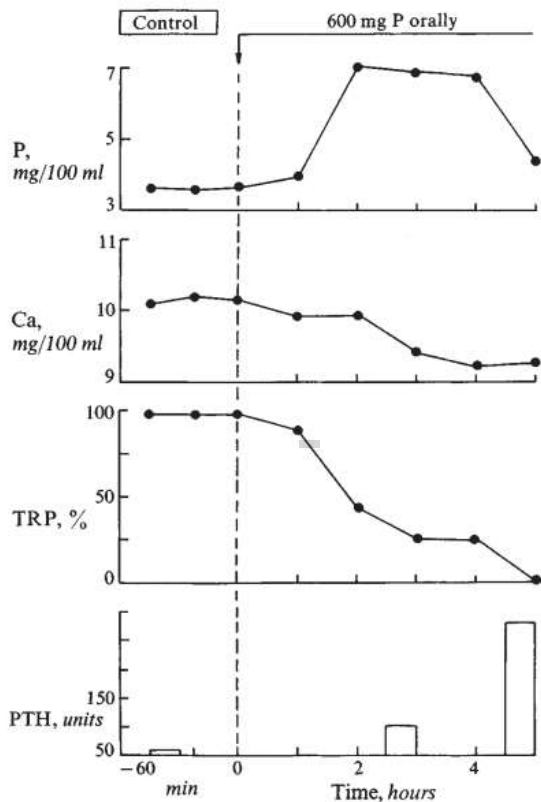


Fig. 3. The effect of a single oral dose of 600 mg of phosphorus on serum phosphorus, calcium, TRP and parathyroid hormone levels in a uremic dog maintained chronically on a low phosphorus diet. (From [14].)

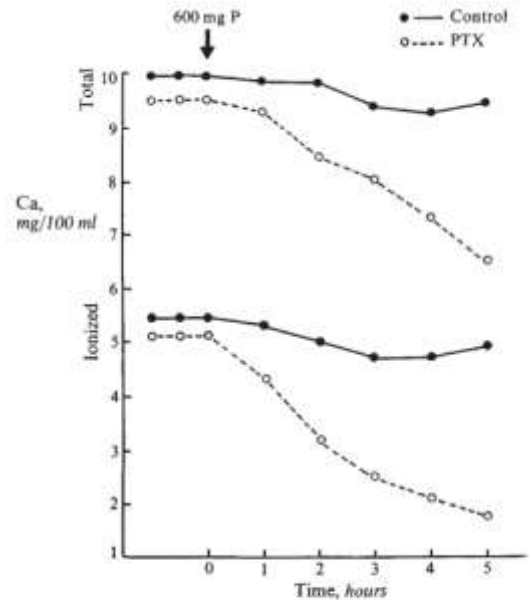


Fig. 4. The effects of a single oral dose of 600 mg of phosphorus on total and ionized serum calcium concentrations in the same dog shown in Fig. 3 after total thyroparathyroidectomy. (SLATOPOLSKY E, et al: Proceedings of the 5th Internat. Congress of Nephrology, Mexico, 1972. In Press.)

Увеличение фосфатов в диете сопровождается снижением кальция и ростом ПТГ. В случае паратиреоидэктомии снижение кальция – значительное

Предотвращение развития вГПТ на фоне снижения поступления фосфатов

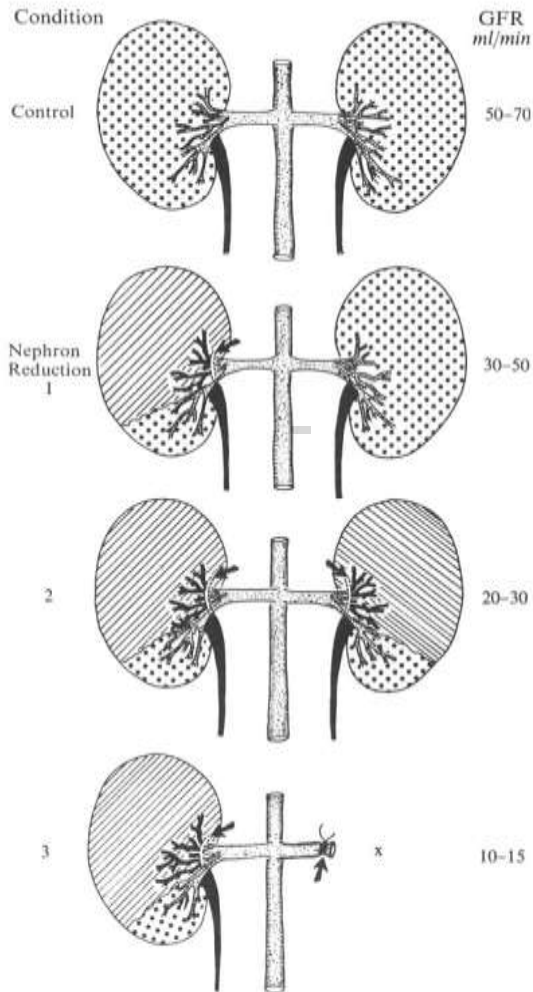


Fig. 1. Diagram of the experimental model for the development of progressive experimental renal disease in the dog.

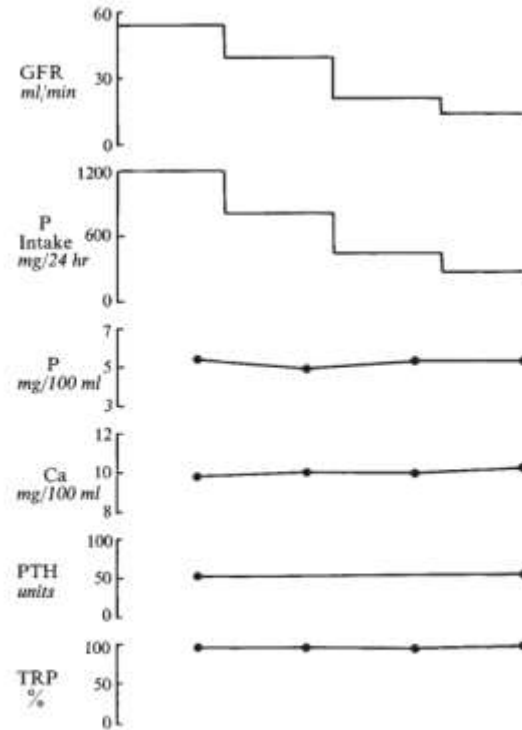
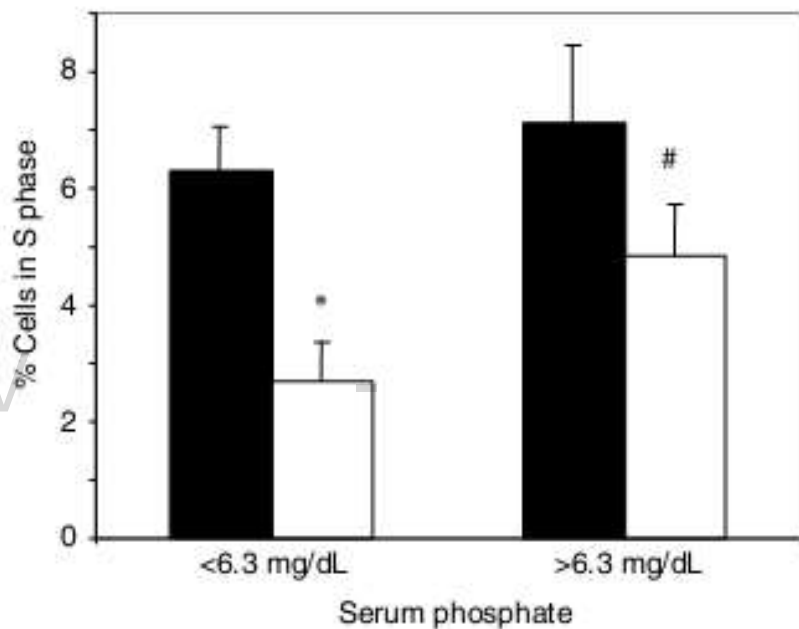


Fig. 2. The effects of proportional reduction in phosphate intake in a representative dog with experimental decrease in GFR.

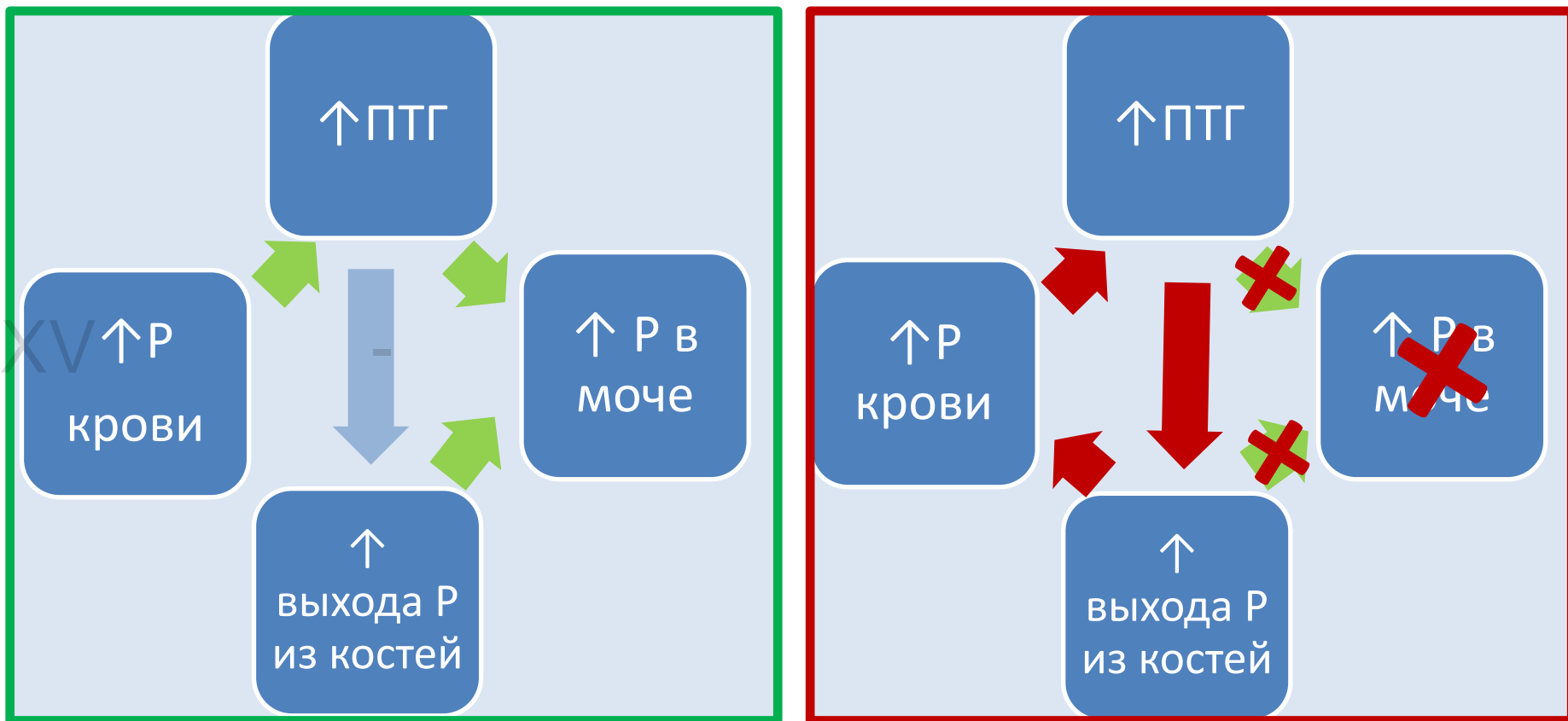
Пролиферация клеток ПЦЖ в зависимости от уровня фосфора (in vitro)



Рассматриваются два варианта повышения ПТГ:
-Посредством снижения кальция
-Непосредственно через действие на клетки ПЦЖ

Fig. 1. The effect of pre-PTX serum phosphate values on human parathyroid cell proliferation in vitro. Cell proliferation (% cells in S phase) was determined in parathyroid tissue from 47 glands (from 19 patients) incubated for 24 hours in medium without (dark bars) or with (white bars) 10^{-7} mol/L calcitriol. Groups are divided by the mean pre-PTX serum phosphate value (6.3 mg/dL). Values for percent cells in S phase are given as the mean \pm SE. * $P < 0.01$ vs (-calcitriol); # $P < 0.05$ vs. (+calcitriol) of serum phosphate <6.3 mg/dL.

XV Патологический круг повышения фосфатов при снижении почечной функции



На практике мы знаем, что залогом успешной терапии вГПТ является контроль фосфатов. И наоборот, контроль ПТГ сопровождается контролем фосфатов

XV Снижение фосфора у диализных пациентов получавших лечение цинакальцетом обусловлено главным образом снижением ПТГ

Table 3. Significant predictors of serum phosphorus (P) change by univariate general linear modelling (GLM; log-transformed) and logistic regression analysis

Parameter ^a	No. of patients	GLM		Logistic regression	
		Estimated serum P change, % (95% CI)	P-value ^b	Odds ratio (95% CI)	P-value ^c
Baseline characteristics					
Dialysis vintage (months)	1119	-0.03 (-0.06, -0.01) ^d	0.004	1.002 (1.000, 1.003) ^e	0.047
Hours of HD/wk at cinacalcet start	960	-0.87 (-1.49, -0.25) ^d	0.006	1.029 (0.982, 1.079) ^e	0.212
History of parathyroidectomy: yes versus no	1113	-6.19 (-11.98, -0.02) ^f	0.050	1.256 (0.797, 1.981) ^g	0.323
PTH					
At cinacalcet start (per 100 pg/mL)	1114	-0.42 (-0.75, -0.09) ^d	0.012	1.016 (0.992, 1.040) ^e	0.187
Absolute change baseline to Month 12 (per 10 pg/mL)	1004	1.02 (0.69, 1.35) ^d	<0.001	0.950 (0.925, 0.975) ^e	<0.001
% change baseline to Month 12 (per 10%)	1004	0.91 (0.60, 1.22) ^d	<0.001	0.938 (0.912, 0.964) ^e	<0.001
Change in cinacalcet dose					
Decrease versus no change/increase	1095	-4.78 (-9.25, -0.09) ^f	0.046	1.072 (0.764, 1.506) ^g	0.687
Change in vitamin d sterol dose					
Absolute change (per 10 µg/week)	1053	14.27 (1.91, 28.13) ^d	0.023	0.787 (0.354, 1.751) ^e	0.558

XV 3. Выводы

- Фосфаты играют самостоятельную роль в развитии вГПТ
- Развитие вГПТ при сохранной функции почек способствует снижению фосфатов, при отсутствии почечной функции- способствует дальнейшему их повышению
- Нужно разорвать патологический круг (в каком месте?)

XV

-

XV

-

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ - ФОСФАТБИНДЕРЫ

XV

-

XV Неадекватность назначения фосфатбиндеров среди пациентов получающих гемодиализ

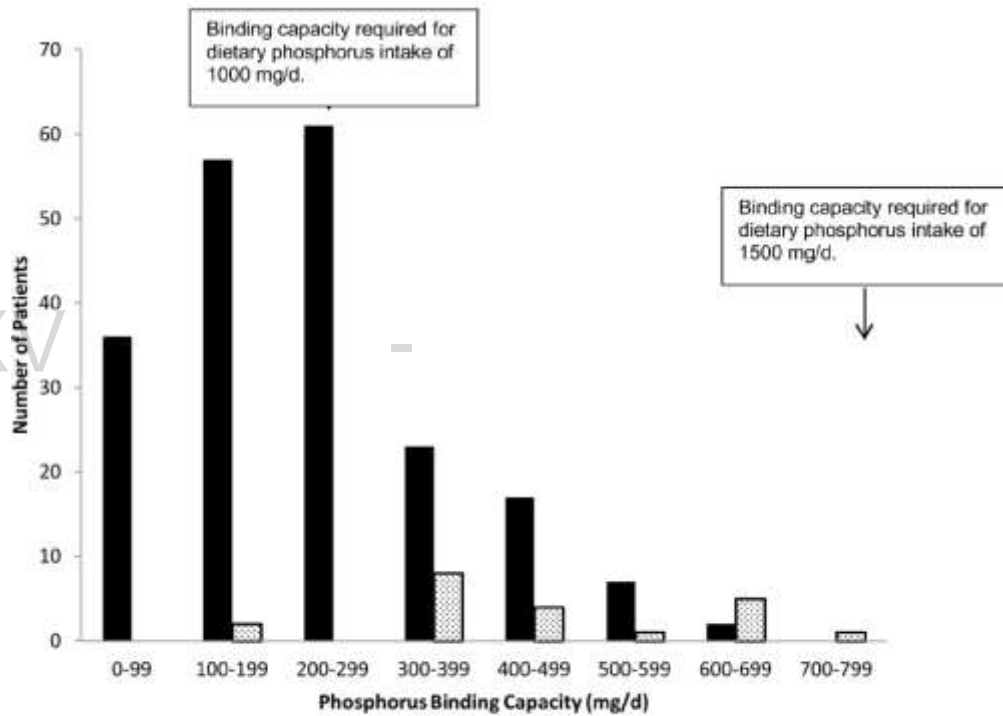


Figure 1. Distribution of Phosphorus Binding Capacity. Dark bars represent 203 patients prescribed a single binder. Light bars represent 21 patients prescribed two binders.

Типичный ежедневный режим прописи фосфатбиндеров в США обеспечивает среднее связывание фосфора ~250 мг/день, при потребности ~300–500 мг/день в случае 3-х разового диализа

Доступные (условно-доступные) в РФ фосфатбиндеры

Содержание кальция

Кальций содержащие

Карбонат кальция

Ацетат кальция

Кальция ацетат Магния
гидроксикарбонат

Отсутствие доступных лекарственных
форм

Супрессия ПТГ,
Риск кальцификации

Не содержащие кальций

Севеламера карбонат
(гидрохлорид)

Железа (III) оксигидроксид

Алюминия гидроксид

Стоимость
Диспептические расстройства

Сравнение частоты побочных эффектов несодержащих кальций фосфатбиндеров: Железа (III) оксигидроксида и Севеламера

Table 2 | Overall TEAEs and TEAEs occurring in $\geq 5\%$ of patients in either treatment group, stage 1 (SS; N = 1055)

	PA21 (N = 707) (%)	Sevelamer (N = 348) (%)
Any TEAE	83.2	76.1
Any severe TEAE	11.5	10.9
Any serious TEAE	18.2	19.8
Withdrawals due to TEAEs	15.7	6.6
Death	1.8	2.0
Any GI TEAE	45.1	33.6
Any GI TEAE, excluding isolated discolored feces	39.0	33.3
Diarrhea	20.1	7.5
Feces discolored	15.4	0.3
Hyperphosphatemia	11.2	7.8
Nausea	7.2	11.2
Hypertension	6.4	7.5
Vomiting	4.1	5.5
Constipation	3.8	7.2

Abbreviations: GI, gastrointestinal; PA21, sucroferic oxyhydroxide; SS, safety set; TEAE, treatment-emergent adverse event.

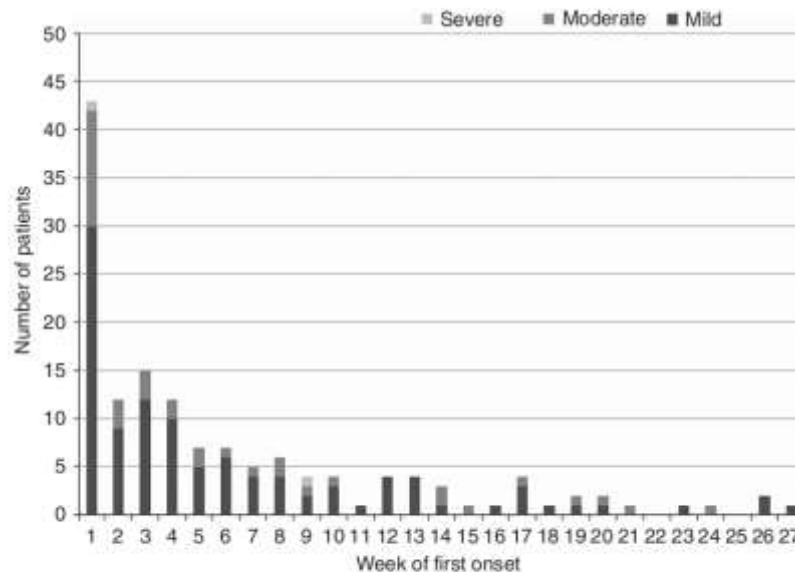
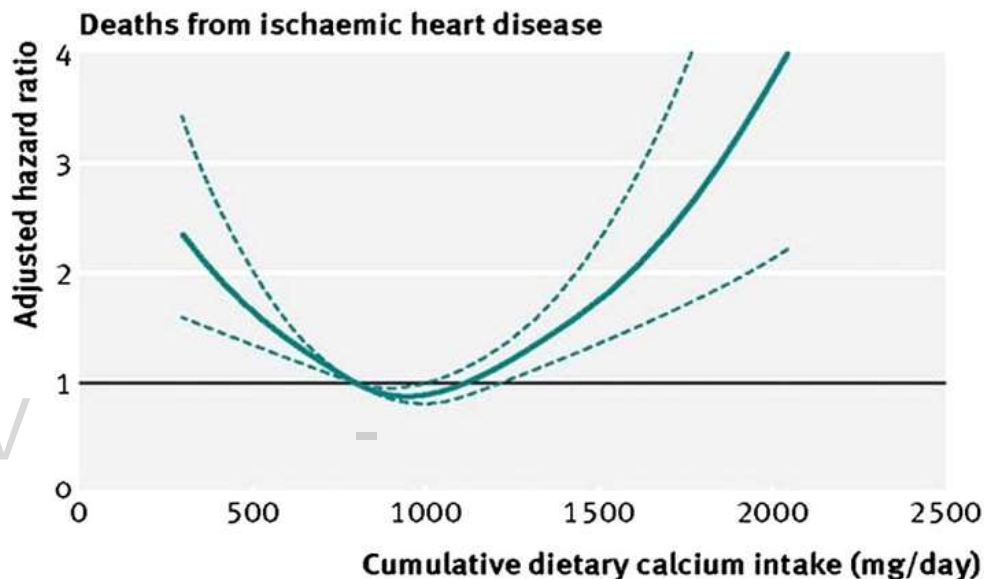


Figure 6 | Time to first-onset of diarrhea in patients treated with PA21 (sucroferic oxyhydroxide), by severity (safety set SS; N = 707).

Железа (III) оксигидроксидный комплекс: чаще в первые недели терапии легкая диарея, но реже запоры.

XV Риск смерти от ИБС в общей популяции в зависимости от дневного потребления кальция

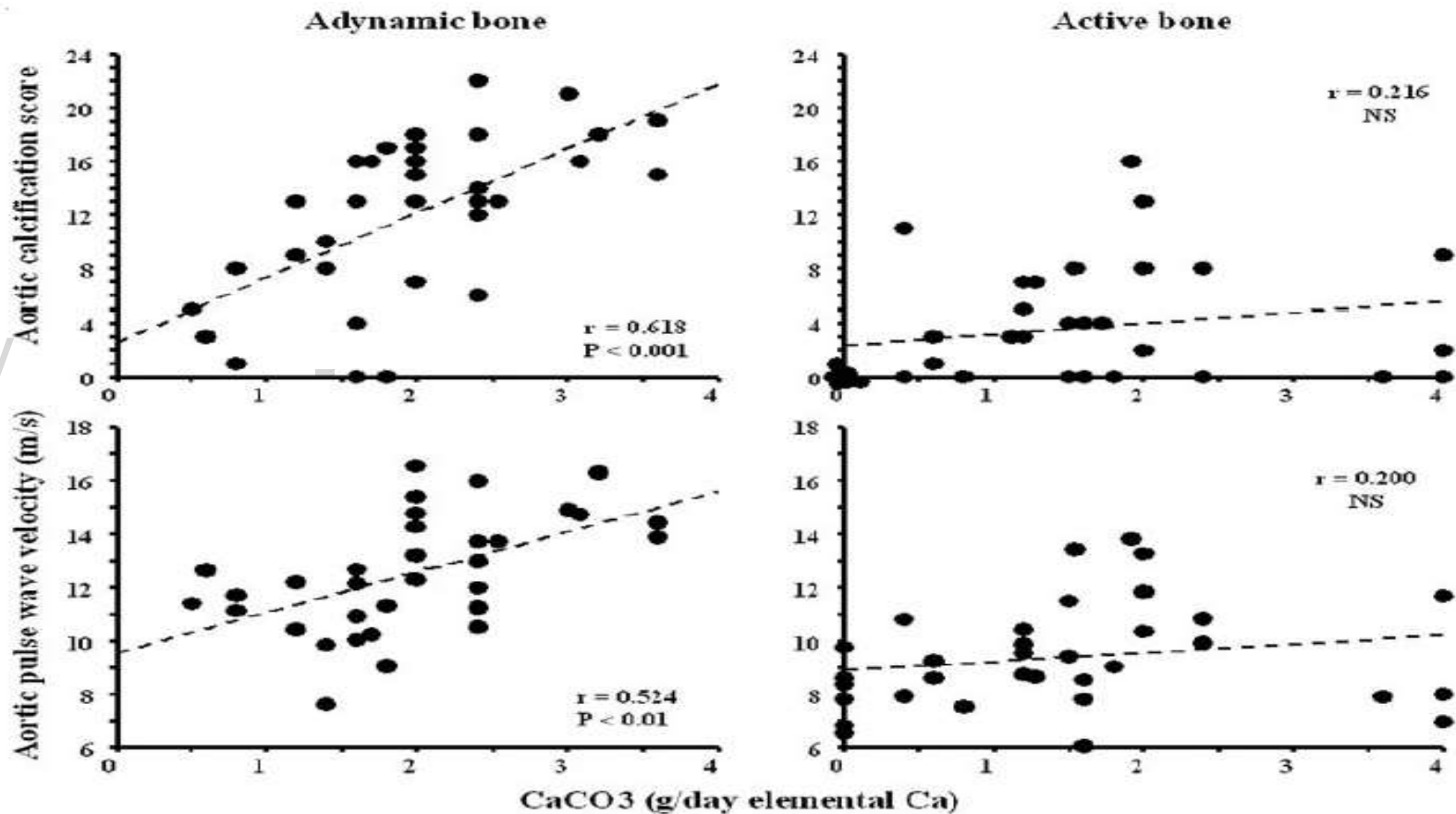


Оптимальная доза кальция –
1000 мг/сутки

Figure 3 Relationship of daily calcium intake to risk of CV mortality during follow-up. Data were fully adjusted for confounding variables. The calcium intake for optimising CV longevity is about 1000 mg/day, with higher and lower calcium intakes associated with increased CV mortality.⁵¹

XV А почему тогда мы считаем, что для популяции диализных
больных допустимо 1500 мг элементарного кальция в сутки

XV Корреляция между приемом карбоната кальция и кальцификацией аорты при различных вариантах ренальной остеодистрофии



Значимость приема карбоната кальция в отношении кальциноза зависит от состояния обмена костной ткани

Нагрузка пероральными препаратами у пациентов на диализе

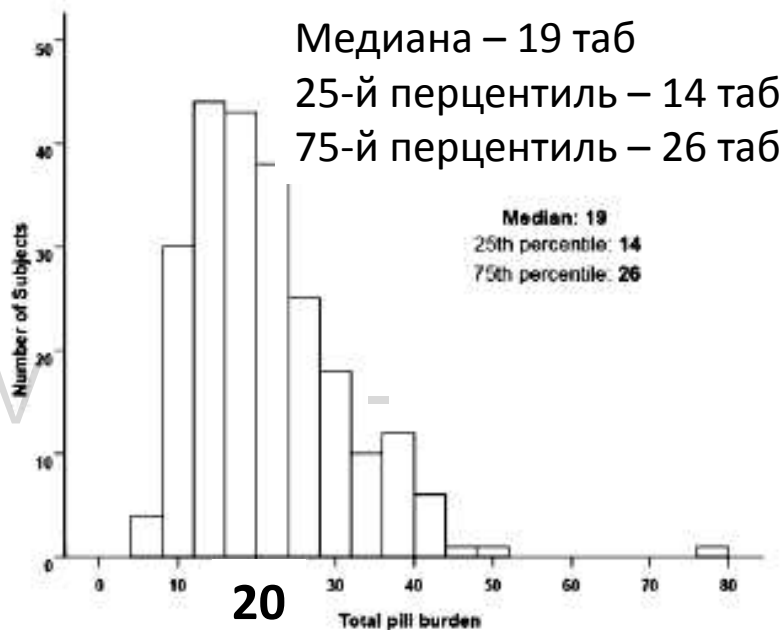


Figure 1. Frequency distribution of total pill burden in the study cohort.

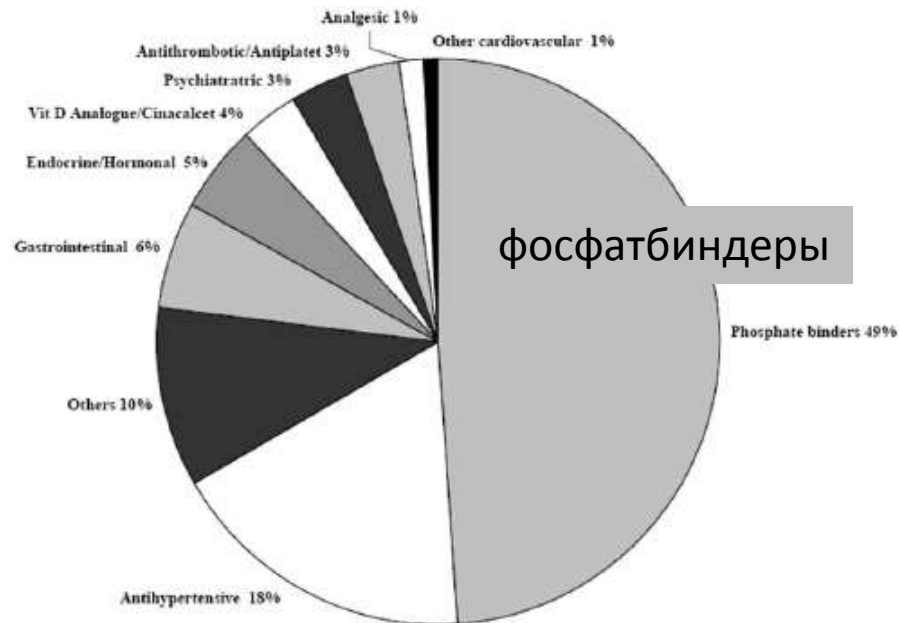
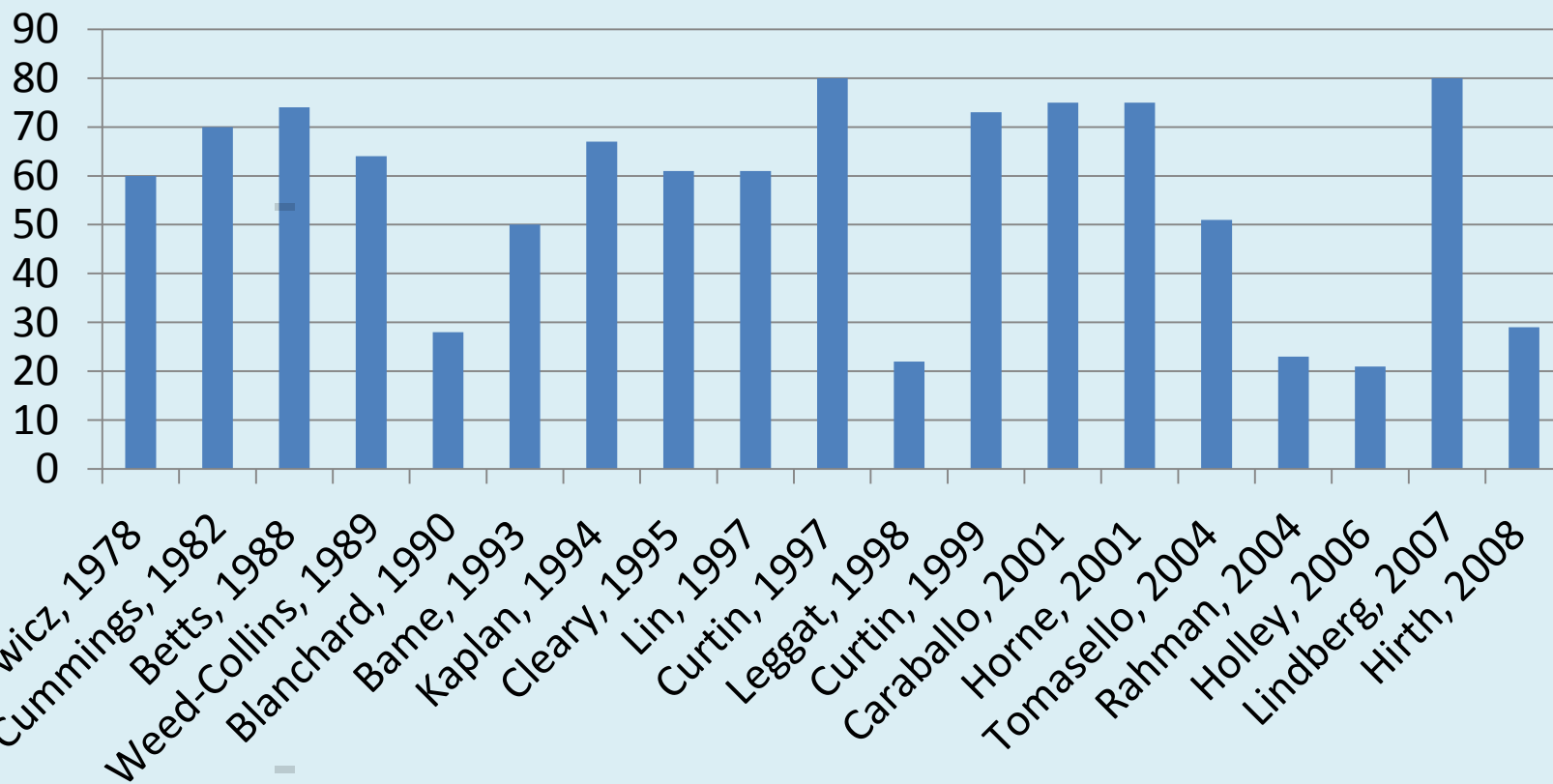


Figure 2. Percentage of pill burden from different classes of medications.

У половины больных число таблеток в день от 20 шт и выше, из них половина – фосфатбиндеры

XV Комплаентность при приеме медикаментов у пациентов на диализе

Доля больных не соблюдавших рекомендованный прием медикаментов



XV Суточное количество таблеток фосфатбиндеров и риск некомплаентности (анализ исследования DORPPS)

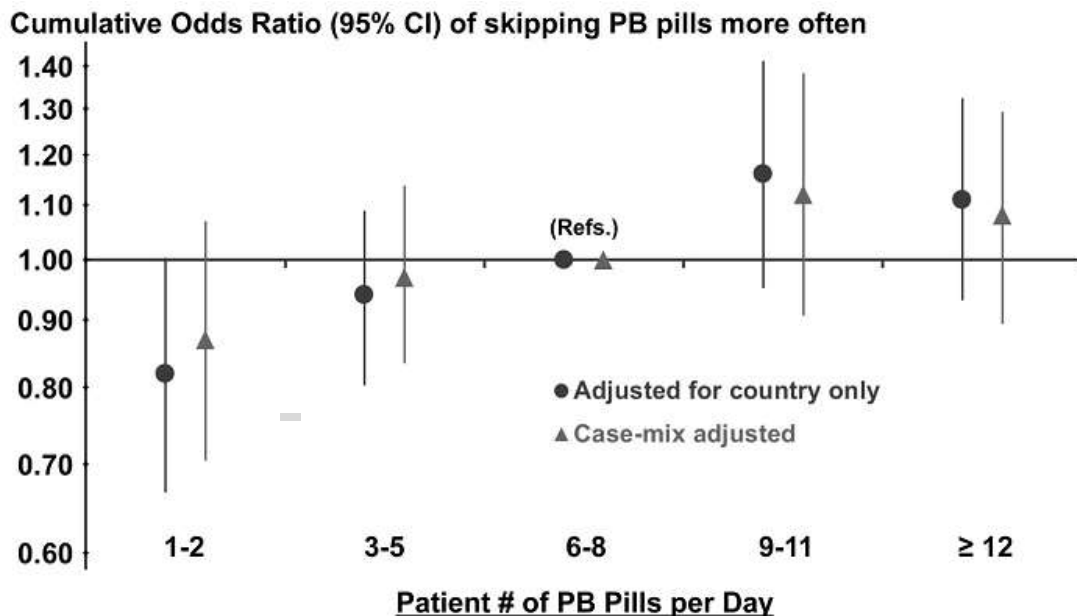
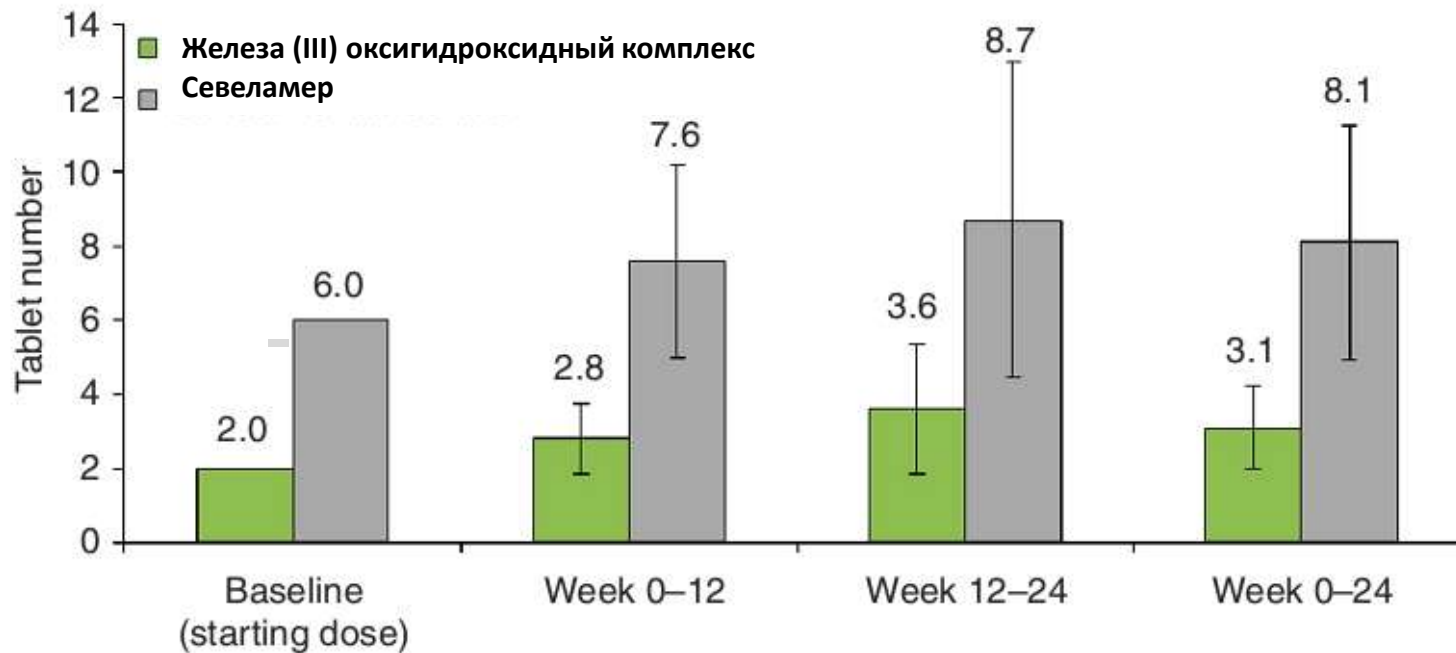


Figure 3.

Proportional odds logistic regression models used to estimate the association between number of PB pills/day and PB non-adherence (treated as a 4-category ordinal outcome variable). Both models adjusted for country and accounted for facility clustering effects using Generalized Estimating Equations (GEE). Case-mix adjustment: age, sex, black race, body mass index, vintage, 13 comorbidities, albumin, creatinine, nPCR, facility percent Kt/V < 1.2, and facility percent catheter use. Trend was assessed by including number of PB pills/day as a continuous variable (p for trend = 0.01 adjusted for country and 0.15 after case-mix adjustment).

XV

Разные препараты, разное число таблеток на прием Железа (III) оксигидроксидного комплекса и Севеламера



XV

Figure 4 | Mean (\pm s.d.) daily number of tablets taken (full analysis set (FAS); $N = 1041$).

XV

XV 4. Выводы

1. При назначении ФБ часто используется неадекватная доза
2. Главный выбор между ФБ должен определяться на основе оценки риска кальцификации
- XV 3. В назначении и дальнейшем контроле приема ФБ важно учитывать риски некомплайентности и выявлять факты некомплайентности, которые часто связаны с побочными эффектами и количеством препарата

XV

-

XV

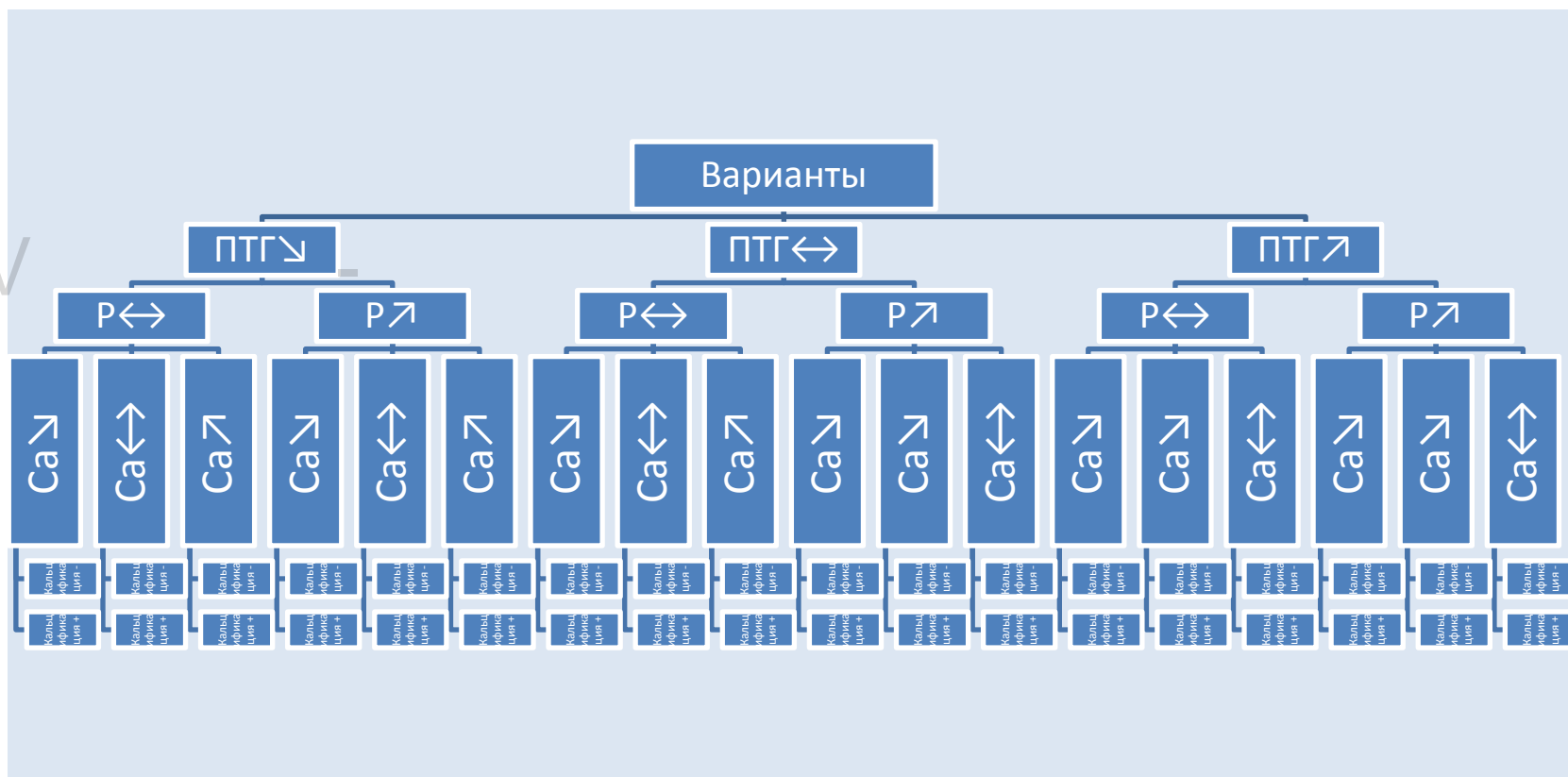
-

СТРАТЕГИЯ ВЫБОРА И ФЕНОТИП СИНДРОМА МКН ПРИ ХБП

XV

-

XV Многообразии проявлений синдрома МКН затрудняет его клиническую и прогностическую оценку



Минимум 36 вариантов различных сочетаний и ПТГ, фосфора, кальция и кальцификации

Распределение различных фенотипов синдрома МКН при ХБП

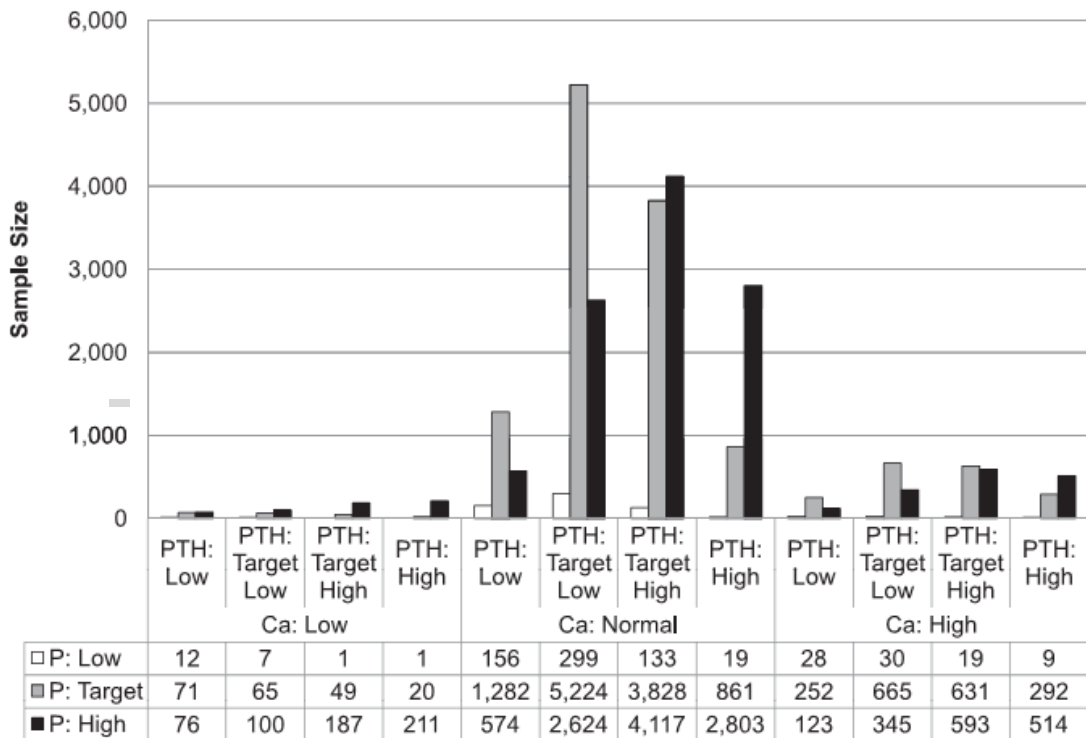
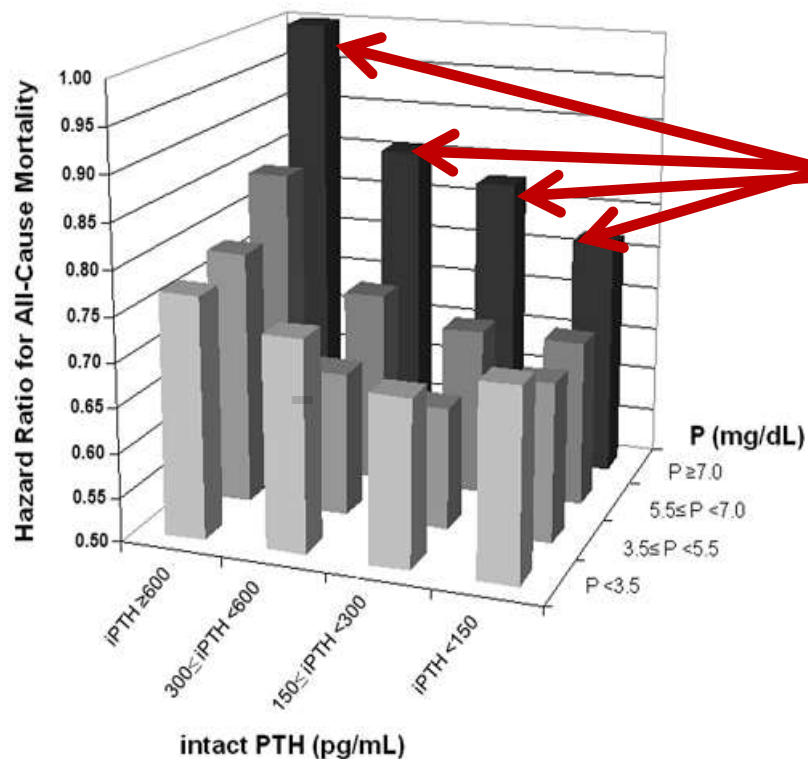


Figure 1. | Population distribution according to CKD–mineral and bone disorder phenotypes. Ca, calcium; P, phosphate; PTH, parathyroid hormone.

На практике следует выделять наиболее важные фенотипы, определяющие прогноз и требующие дифференцированного лечения

Ключевой вопрос прогноза - фосфор



При любом раскладе по ПТГ фенотипы с гиперфосфатемией имеют более неблагоприятный прогноз

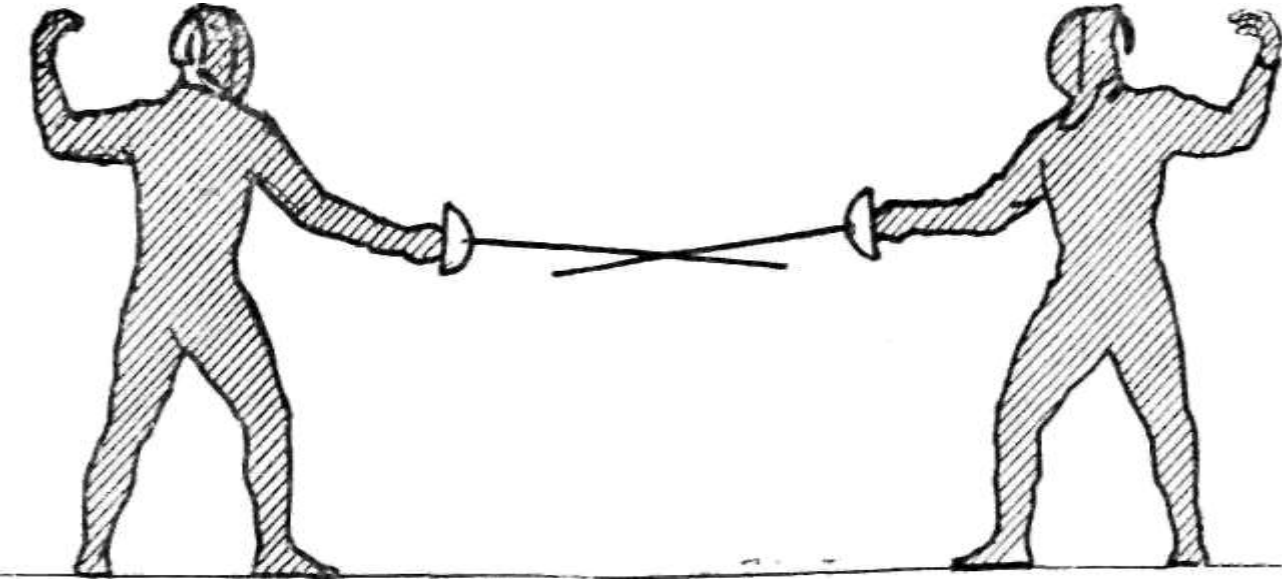
Figure 1. Association of combined levels of baseline serum phosphorus and intact parathyroid hormone with all-cause mortality in 107,299 maintenance hemodialysis patients
Note: Patients with serum phosphorus level of ≥ 7.0 mg/dL and intact parathyroid hormone level of ≥ 600 pg/mL were considered as the reference. Hazard ratios were estimated by case-mix *plus* MICS adjusted Cox regression models. Abbreviations: P, phosphorus; PTH, parathyroid hormone; MICS, malnutrition–inflammation cachexia syndrome.

XV

Гиперфосфатемия и стратегия выбора при терапии вГПТ

Селективные ВДРА vs Кальцимитетики?

XV



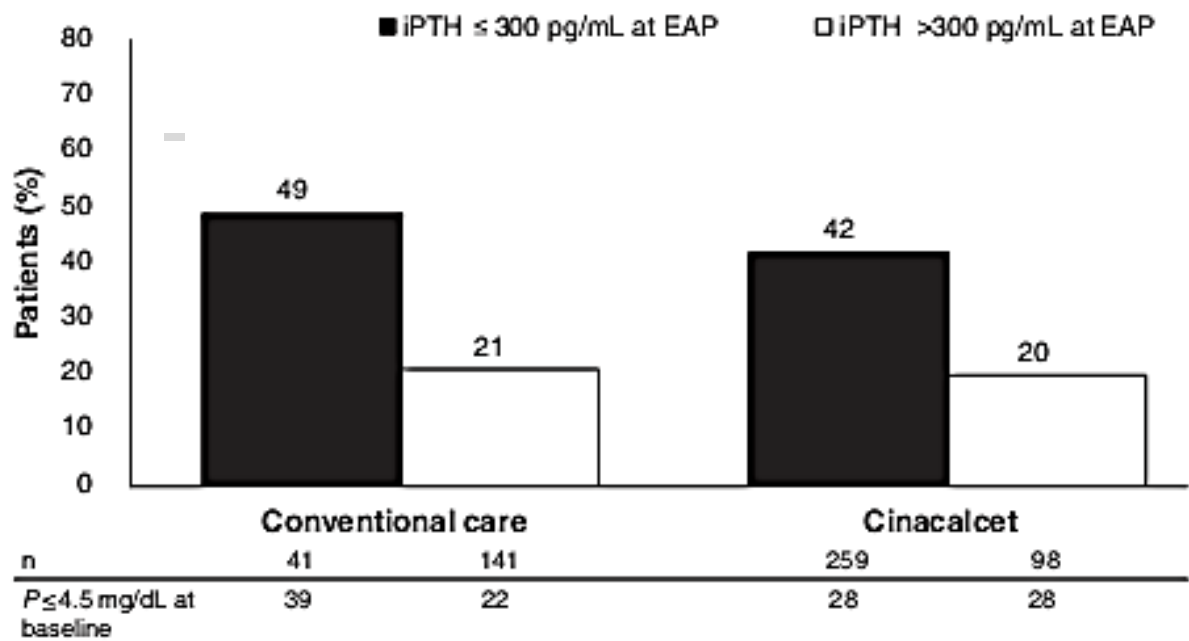
XV

-

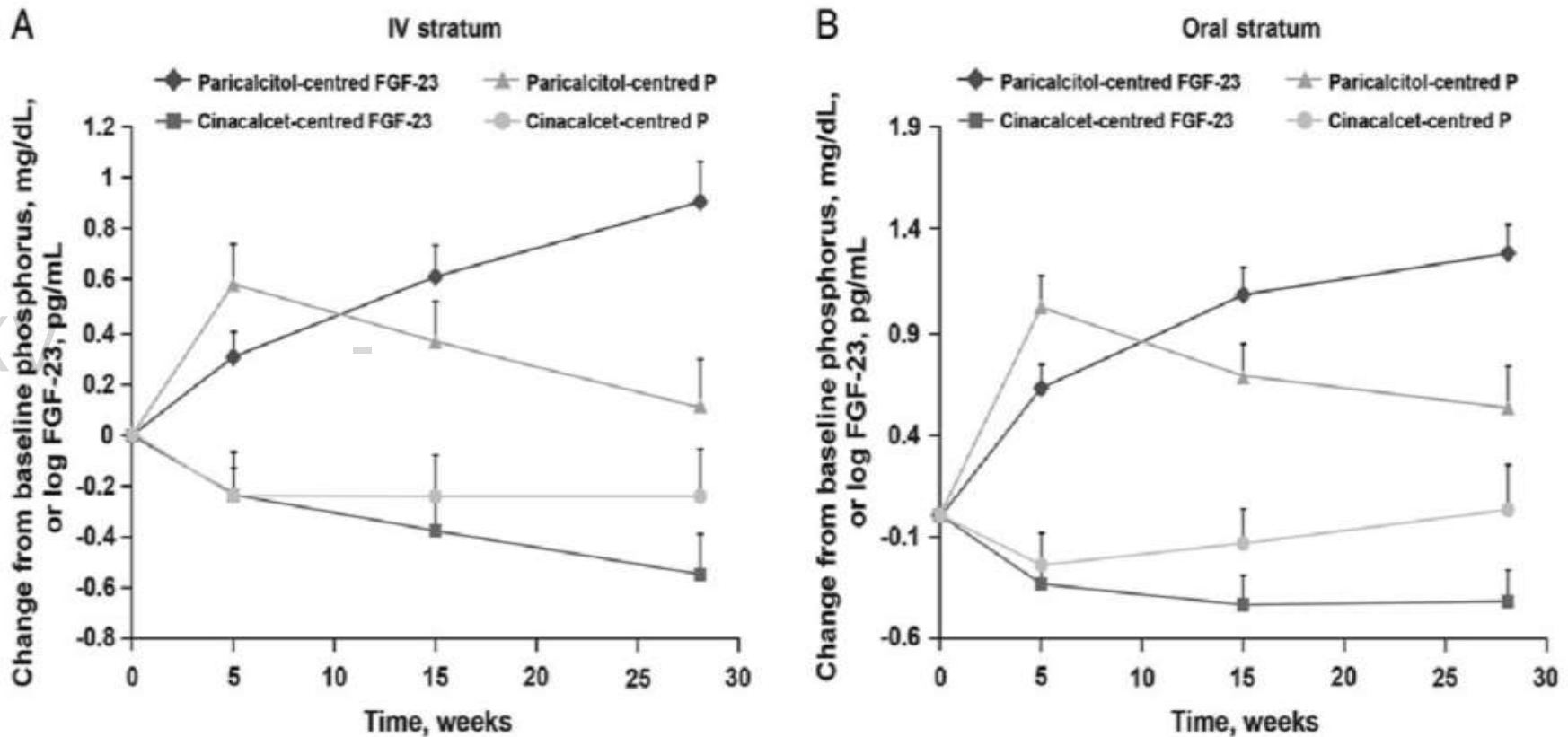
XV Исследование OPTIMA (алгоритм терапии ВГПТ на основе цинакальцета):

Снижение фосфора при терапии ВГПТ зависит не от модальности (кальцимиметик или ВДРА), а от снижения ПТГ

$P \leq 4.5 \text{ mg/dL}$



Как реагирует фосфор на терапию исследование IMPACT



В начале терапии парикальцитолом фосфор повышается, однако, в дальнейшем практически возвращается к прежним значениям

Парикальцитол и уровень фосфора, исследование ASCHEVE

Уровень фосфора в группе Парикальцитола не отличается от группы Цинакалцета

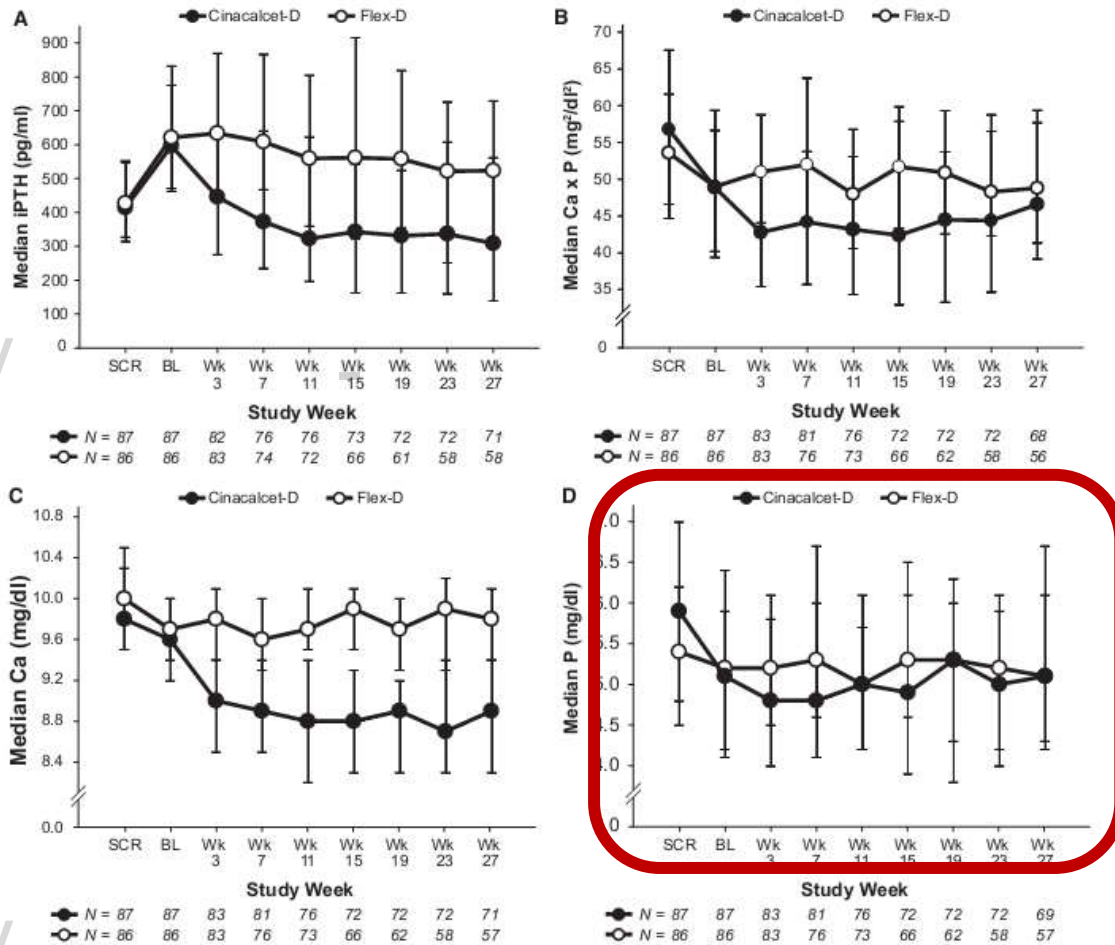
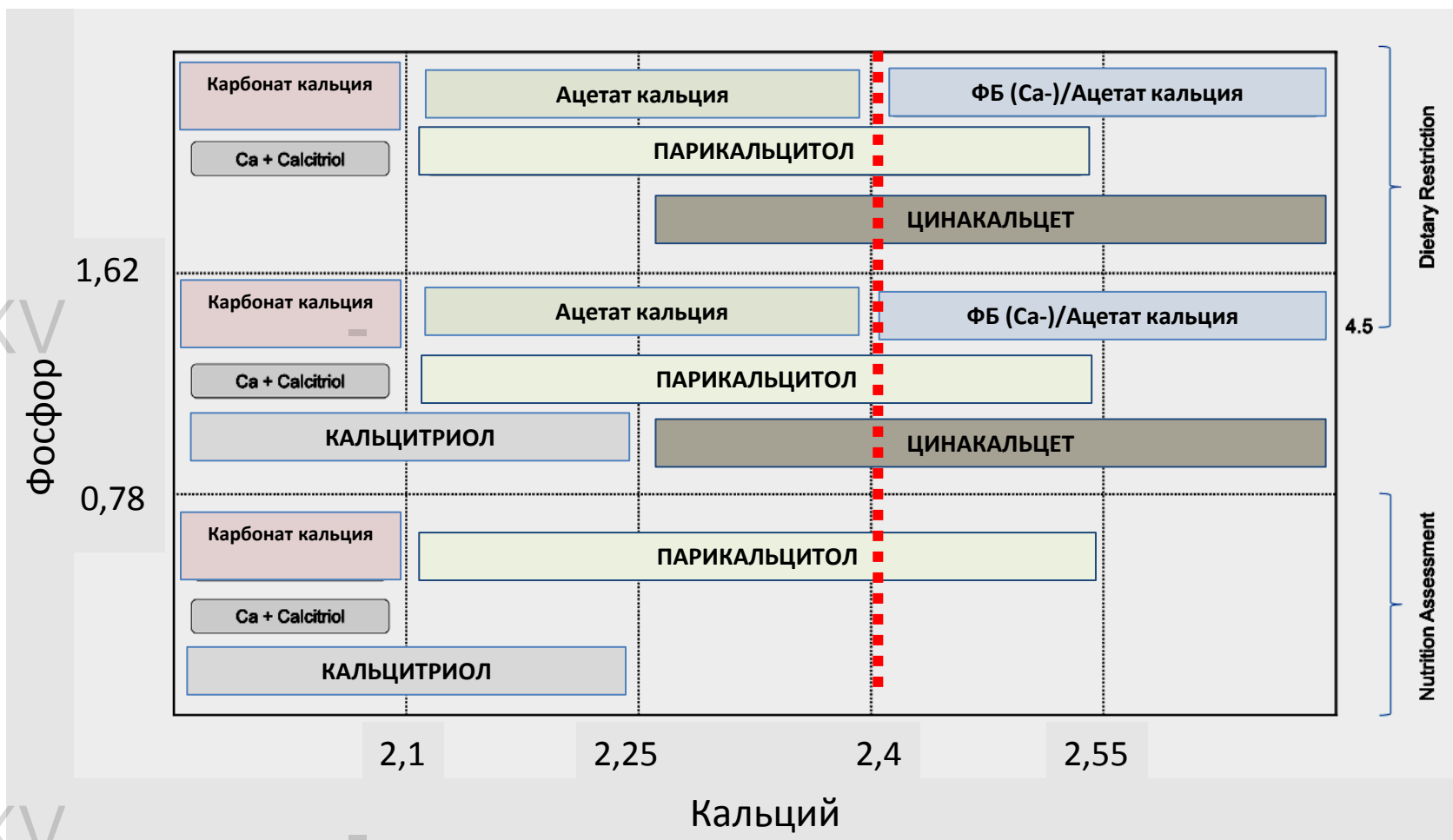
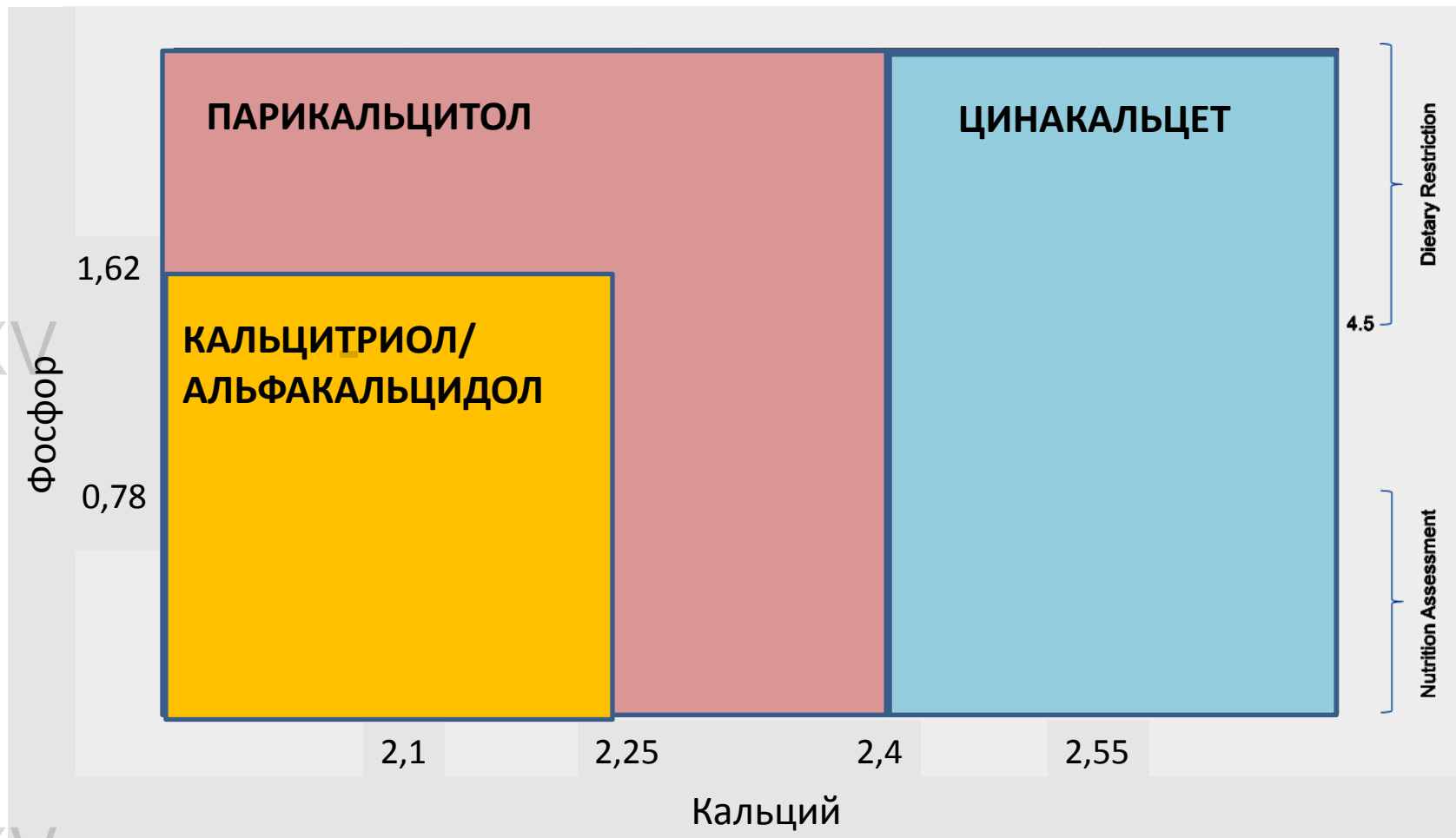


Figure 1. Intact parathyroid hormone (iPTH) (A), calcium-phosphorus product (Ca x P) (B), calcium (Ca) (C), and phosphorus (P) (D) values recorded at each scheduled visit for subjects receiving either cinacalcet plus constant low-dose vitamin D (Cinacalcet-D) or flexible vitamin D (Flex-D). Data presented as median \pm interquartile range. SCR, screening phase (previtamin D washout); BL, baseline (postvitamin D washout).

Алгоритм выбора терапии в зависимости от фосфора и кальция (Корейское общество нефрологов)



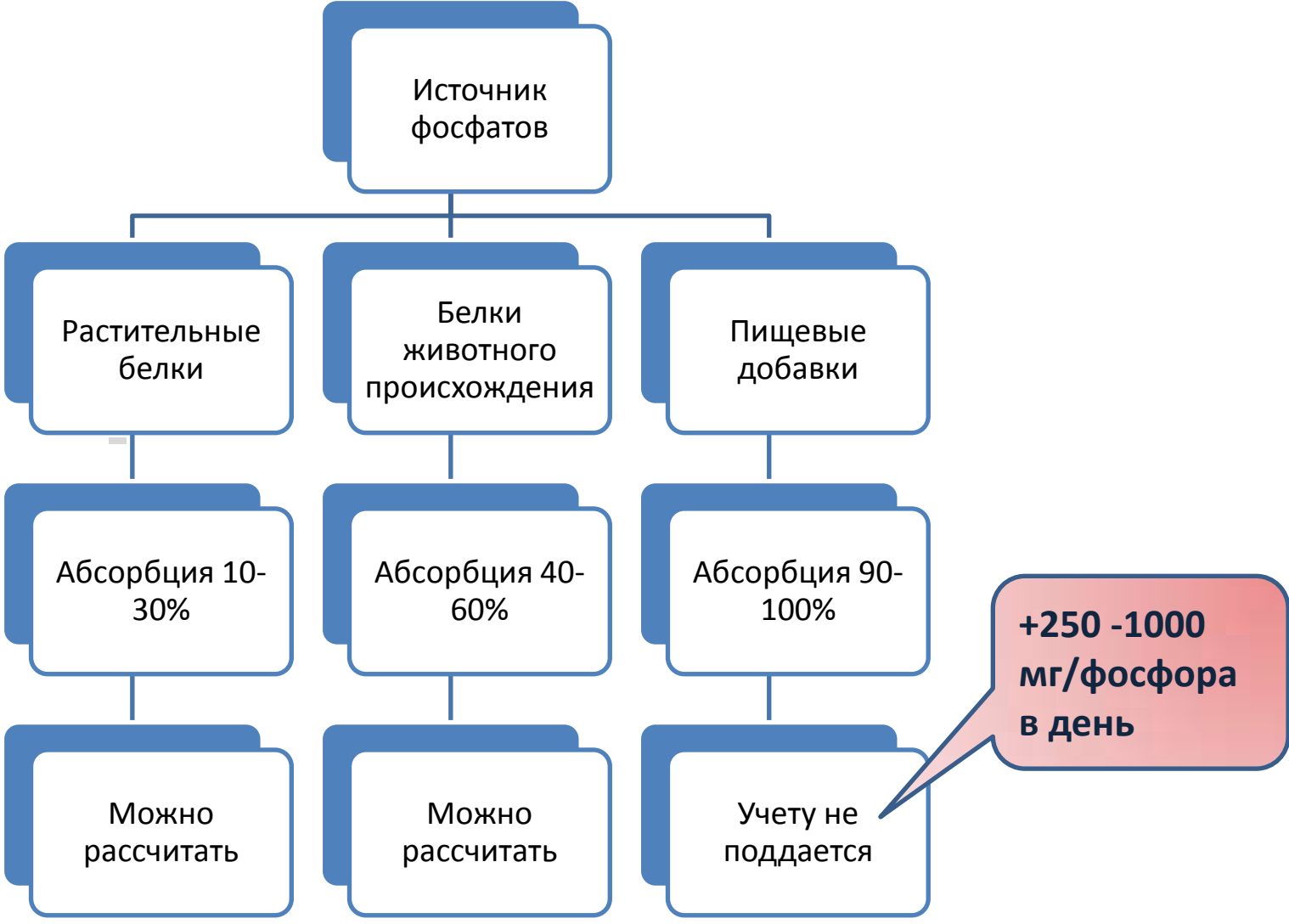
Выбор первой линии антипаратиреодной терапии в зависимости от фенотипа синдрома МКН при ХБП



XV 5. Выводы

- Выделять просто в ГПТ мало, важнее выделение фенотипа синдрома МКН при ХБП
- Гиперфосфатемия не должна рассматриваться как противопоказание к терапии селективными активаторами рецепторов к витамину Д
- Важнее ответ на терапию в виде снижения ПТГ, что с высокой вероятностью может сопровождаться улучшением контроля фосфатов

XV Проблемы оценки поступления фосфатов



XV

XV

From: **Effect of Food Additives on Hyperphosphatemia Among Patients With End-stage Renal Disease: A Randomized Controlled Trial**

JAMA. 2009;301(6):629-635. doi:10.1001/jama.2009.96

Table 2. Primary and Secondary Outcomes Among 145 Intervention and 134 Control Participants

	Intervention				Control				Difference in Differences	
	Baseline, Mean (SD)	Final, Mean (SD) ^a	Difference (95% CI)	P Value	Baseline, Mean (SD)	Final, Mean (SD) ^a	Difference (95% CI)	P Value	Change in Intervention Group Minus Change in Control Group (95% CI)	P Value
Phosphorous level, mg/dL	7.2 (1.2)	6.2 (1.7)	-1.0 (-1.3 to -0.7)	<.001	7.1 (1.0)	6.7 (1.9)	-0.4 (-0.7 to -0.1)	.02	-0.6 (-1.0 to -0.1)	.03
Food knowledge score ^b	67 (16)	74 (14)	7 (5 to 10)	<.001	66 (16)	70 (16)	4 (2 to 7)	<.001	3 (-1 to 7)	.13
Reads ingredient list ^b	53 (36)	77 (28)	24 (17 to 30)	<.001	62 (35)	64 (35)	2 (-4 to 7)	.62	22 (15 to 30)	<.001
Reads nutrition facts label ^b	57 (36)	76 (28)	19 (12 to 26)	<.001	59 (39)	69 (35)	10 (4 to 15)	<.001	9 (1 to 17)	.04

Abbreviation: CI, confidence interval.

SI conversion factor: To convert phosphorus to mmol/L, multiply by 0.323.

^aFinal measurement occurred in the third month of the study.

^bMeasured on a 0-to-100 scale in which 0 indicates the lowest knowledge or reading behavior and 100 indicates the highest knowledge or reading behavior.

Обучение пациентов настороженному отношению к пищевым добавкам значительно снижает концентрацию фосфатов крови

XV

-

XV

-

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

XV

-