

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Nikola Hatová

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: B0914P360004 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví

Nikola Hatová

Studijní obor: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví B0914P360004

**FGF23, HORMON REGULUJÍCÍ FOSFATÉMIÍ A JEHO
VÝZNAM U NEFROLOGICKÝCH PACIENTŮ A
V KLINICKÉ OSTEOLÓGII**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Richard Píknér, Ph.D.

PLZEŇ 2023

Na této straně se v tištěné verzi nachází zadání bakalářské práce.

Na této straně se v tištěné verzi nachází zadání bakalářské práce.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 31. 3. 2023.

.....

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Hatová Nikola

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: FGF23, hormon regulující fosfatémii a jeho význam u nefrologických pacientů a v klinické osteologii

Vedoucí práce: MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

Počet stran – číslované: 75

Počet stran – nečíslované: 30

Počet příloh: 1

Počet titulů použité literatury: 87

Klíčová slova: chronické renální selhání, CKD-MBD, FGF23, 1-84 PTH, 25-OHD, 1,25-(OH)₂D, vápník, korigovaný vápník, fosfor, kreatinin, albumin

Souhrn:

Provedli jsme retrospektivní analýzu laboratorních parametrů kalciofosfátového metabolismu dialyzačního oddělení Klatovské nemocnice, a.s. za období únor 2019 až říjen 2022. Bylo vyšetřeno 163 pacientů stádia G4 a G5, celkem 924 odběrů. 96 % z toho ve stádiu G5. Byly analyzovány sérové parametry vápník, albumin, fosfor, kreatinin, 1-84 PTH, FGF23, 25-OHD a 1,25-(OH)₂D pomocí biochemických (analyzátor Architect ci8200, Abbott, USA) a imunoanalytických metod na analyzátoru LIAISON® XL, DiaSorin, Italy.

Mezi stádii G4 a G5 jsme našli statisticky významné vyšší hodnoty u G5 v FGF23, fosforu a kreatininu.

U stádia G5 spolu pozitivně, středně významně, korelovaly hodnoty FGF23 a hladiny fosforu ($r = 0,659$ a $p < 0,0001$). Pouze 23,9 % odběrů ve stádiu G5 mělo dostatečnou hladinu vitamínu D. Naopak 32,81 % měření mělo hladinu 25-OHD deficitní.

Hodnoty FGF23 ($p < 0,0001$), 1-84 PTH ($p < 0,0001$) a kreatininu ($p < 0,0001$) se statisticky významně lišily dle kategorie hladiny fosforu (hypofosfatémie, normofosfatémie a hyperfosfatémie). Nejnižší hodnoty byly u hypofosfatémie a nejvyšší u hyperfosfatémie. Hodnoty 1-84 PTH statisticky významně rostly dle kategorie korigovaného vápníku (hypokalcémie, normokalcémie a hyperkalcémie) ($p < 0,0001$). Pouze 23,4 % měření u stádia G5 vykazovalo současně normofosfatémii i normokalcémii, což bylo signifikantně méně než u stádia G4. Během tříletého sledování pacientů ve stádiu G5 dochází k postupnému vzestupu hodnot korigovaného vápníku, poklesu 1-84 PTH, vzestupu FGF23, zatímco hladiny fosforu nevykazovaly žádný významný trend v čase.

Abstract

Surname and name: Hatová Nikola

Department: Department of Rescue Services, Diagnostics Fields and Public Health

Title of thesis: FGF23, the hormone regulating phosphatemia and its importance in nephrological patients and in clinical osteology

Consultant: MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

Number of pages – numbered: 75

Number of pages – unnumbered: 30

Number of appendices: 1

Number of literature items used: 87

Keywords: chronic renal failure, CKD-MBD, FGF23, 1-84 PTH, 25-OHD, 1,25-(OH)₂D, calcium, corrected calcium, phosphorus, creatinine, albumin

Summary:

We performed a retrospective analysis of laboratory parameters of calcium-phosphate metabolism in the dialysis department of Klatovy Hospital, a.s., for the period February 2019 to October 2022. 163 patients of G4 and G5 stage were examined, a total of 924 samples were taken. Serum parameters calcium, albumin, phosphorus, creatinine, 1-84 PTH, FGF23, 25-OHD and 1,25-(OH)₂D were analyzed using biochemical (Architect ci8200 analyzer, Abbott, USA) and immunoanalytical methods on a LIAISON® XL analyzer, DiaSorin, Italy.

Between G4 and G5 stages, we found statistically significant higher values for G5 in FGF23, phosphorus and creatinine.

At stage G5, FGF23 and phosphorus levels were positively correlated with each other, with moderate significance ($r = 0,659$ and $p < 0,0001$). Only 23,9 % of G5 stage samples had

sufficient vitamin D levels. In contrast, 32,81 % of the measurements had 25-OHD deficient levels.

The values of FGF23 ($p < 0,0001$), 1-84 PTH ($p < 0,0001$) and creatinine ($p < 0,0001$) were statistically significantly different according to the category of phosphorus level (hypophosphatemia, normophosphatemia and hyperphosphatemia) The lowest values were in hypophosphatemia and the highest values in hyperphosphatemia. The 1-84 PTH values increased statistically significantly according to the category of corrected calcium (hypocalcemia, normocalcemia and hypercalcemia) ($p < 0,0001$). Only 23,4 % of the measurements at stage G5 showed both normophosphatemia and normocalcemia, which was significantly less than at stage G4. During the 3 year follow-up of stage G5 patients, there was a gradual increase in corrected calcium levels, a decrease in 1-84 PTH, and an increase in FGF23, while phosphorus levels showed no significant trend over time.

Předmluva

Porucha kalciofosfátového metabolismu je dle nejnovějších poznatků nedílnou součástí chronického onemocnění ledvin. Mluvíme o takzvaném CKD-MBD (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder), v českém překladu minerálová a kostní nemoc při chronickém onemocnění ledvin. Jde o poruchu, která vzniká jako přímý důsledek onemocnění ledvin a dochází při ní ke komplexu změn hormonů regulujících kalciofosfátový metabolismus. Tyto změny se nejčastěji dají diagnostikovat pomocí laboratorních vyšetření, a v posledních deseti letech k již etablovaným parametrům jako je albumin, fosfor, kreatinin a parathormon přibyl i regulátor hladiny fosforu fibroblastový růstový faktor 23, jehož stanovení je u pacientů s chronickým renálním selháním v České republice hrazeno od roku 2019. Smyslem naší práce bylo posoudit vztahy mezi jednotlivými parametry včetně FGF23 v běžné praxi dialyzačního střediska Klatovské nemocnice, a.s. za období, které bylo i těžce poznamenáno pandemií onemocnění Covid-19. Retrospektivní analýza pak může přinést pohled, zda vždy optimálně vyšetřujeme či případně dosahujeme optimálních parametrů kalciofosfátového metabolismu u dialyzovaných pacientů, a dává prostor pro zamyšlení nad případnými zlepšeními.

Poděkování

Děkuji MUDr. Richardu Piknerovi, Ph.D. za odborné vedení práce, poskytování rad a materiálních podkladů. Dále děkuji Ing. Stanislavu Kormundovi, Ph.D. za pomoc se zpracováním statistické analýzy a Klatovské nemocnici, a.s. za umožnění přístupu k datům nezbytným k vypracování této bakalářské práce. Poděkování patří v neposlední řadě i mé rodině za podporu po celou dobu studia. Kvalifikační práce byla financována ze zdrojů Klatovské nemocnice, a.s.

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	13
SEZNAM TABULEK	13
SEZNAM ZKRATEK	17
ÚVOD.....	19
TEORETICKÁ ČÁST	20
1 CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN	20
1.1 Klasifikace chronického onemocnění ledvin.....	21
1.2 Adaptační změny u chronického onemocnění ledvin.....	23
1.3 Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder	23
1.4 Epidemiologie chronického onemocnění ledvin.....	25
1.5 Kalciofosfátový metabolismus u chronického onemocnění ledvin	26
2 KALCIOFOSFÁTOVÝ METABOLISMUS	27
2.1 Vápník.....	27
2.1.1 Úloha vápníku v organismu.....	28
2.2 Hořčík	29
2.2.1 Úloha hořčíku v organismu	29
2.3 Fosfor	30
2.3.1 Úloha fosforu v organismu	30
2.4 Regulace kalciofosfátového metabolismu	31
2.4.1 Parathormon	31
2.4.2 Sekundární hyperparatyreóza	32
2.4.3 Vitamin D	33
2.4.4 Hypovitaminóza D.....	35
3 FIBROBLASTOVÉ RŮSTOVÉ FAKTORY	36
3.1 Receptory pro fibroblastové růstové faktory	37
3.2 Fibroblastový růstový faktor 23.....	38
3.3 Fyziologie fibroblastového růstového faktoru 23	38
3.4 Koreceptor Klotho	40
PRAKTICKÁ ČÁST	42
4 CÍL A ÚKOLY PRÁCE	42
4.1 Hlavní cíl.....	42
4.2 Dílčí cíle.....	42
5 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY	43
6 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU	44
7 METODIKA PRÁCE	45

7.1	Metody stanovení.....	45
7.1.1	Stanovení albuminu	45
7.1.2	Stanovení fosforu.....	45
7.1.3	Stanovení vápníku	45
7.1.4	Stanovení kreatininu	46
7.1.5	Stanovení FGF23	46
7.1.6	Stanovení 25-OHD	46
7.1.7	Stanovení 1,25-(OH) ₂ D	47
7.1.8	Stanovení 1-84 PTH	47
7.2	Statistická analýza.....	48
8	ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ	49
8.1	Statistická deskripce skupiny G4.....	50
8.2	Statistická deskripce skupiny G5	51
8.3	Rozdíly distribucí hodnot sledovaných parametrů mezi skupinami G4 a G5	52
8.4	Vztahy mezi sledovanými parametry u skupiny G5	53
8.5	Stav zásobení vitamínem D u dialyzovaných pacientů.....	56
8.6	Porovnání hodnot sledovaných parametrů dle hladin 25-OHD.....	56
8.7	Porovnání hodnot sledovaných parametrů dle hladin fosforu	63
8.8	Porovnání hodnot sledovaných parametrů dle hladin korigovaného vápníku	70
8.9	Porovnání hodnot sledovaných parametrů dle hladin 1-84 PTH.....	77
8.10	Analýza frekvence normokalcémie a normofosfatémie.....	86
8.11	Analýza trendu parametrů kalciofosfátového metabolismu.....	86
	DISKUZE	92
	ZÁVĚR.....	94
	SEZNAM LITERATURY	96
	SEZNAM PŘÍLOH	104
	PŘÍLOHY	105
	Příloha A –.....	105

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Změny hladin jednotlivých parametrů dle stádií chronického onemocnění ledvin	24
Obrázek 2 Oblasti a státy, kde je CKD jednou z deseti nejčastějších příčin úmrtnosti.....	25
Obrázek 3 Patogeneze sekundární hyperparatyreózy u chronického onemocnění ledvin...	33
Obrázek 4 Struktura fibroblastového růstového faktoru a mechanismus jeho štěpení.....	39
Obrázek 5 Mechanismus komplexu FGF23-Klotho při poklesu glomerulární filtrace.....	40
Obrázek 6 Transmembránový Klotho koreceptor a jeho solubilní formy.....	41
Obrázek 7 Grafické znázornění hladin sérového 1,25-(OH) ₂ D v závislosti na 25-OHD	58
Obrázek 8 Grafické znázornění hladin korigovaného vápníku v závislosti na 25-OHD	59
Obrázek 9 Grafické znázornění hladin sérového fosforu v závislosti na 25-OHD	60
Obrázek 10 Grafické znázornění hladin 1-84 PTH v závislosti na 25-OHD	61
Obrázek 11 Grafické znázornění hladin FGF23 v závislosti na 25-OHD.....	62
Obrázek 12 Grafické znázornění hladin kreatininu v závislosti na 25-OHD	63
Obrázek 13 Grafické znázornění hladin 1,25-(OH) ₂ D v závislosti na sérovém fosforu	65
Obrázek 14 Grafické znázornění hladin 25-OHD v závislosti na sérovém fosforu	66
Obrázek 15 Grafické znázornění hladin korigovaného vápníku v závislosti na sérovém fosforu.....	67
Obrázek 16 Grafické znázornění hladin kreatininu v závislosti na sérovém fosforu.....	68
Obrázek 17 Grafické znázornění hladin 1-84 PTH v závislosti na sérovém fosforu	69
Obrázek 18 Grafické znázornění hladin FGF23 v závislosti na sérovém fosforu.....	70
Obrázek 19 Grafické znázornění hladin sérového fosforu v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku“	72
Obrázek 20 Grafické znázornění hladin 1-84 PTH v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku	73
Obrázek 21 Grafické znázornění hladin FGF23 v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku	74
Obrázek 22 Grafické znázornění hladin 1,25-(OH) ₂ D v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku	75
Obrázek 23 Grafické znázornění hladin 25-OHD v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku	76
Obrázek 24 Grafické znázornění hladin kreatininu v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku	77

Obrázek 25 Grafické znázornění hladin sérového fosforu v závislosti na kategoriích 1-84 PTH	80
Obrázek 26 Grafické znázornění korigovaného vápníku v závislosti na kategoriích 1-84 PTH	81
Obrázek 27 Grafické znázornění hladin FGF23 v závislosti na kategoriích 1-84 PTH	82
Obrázek 28 Grafické znázornění hladin 1,25-(OH) ₂ D v závislosti na kategoriích 1-84 PTH	83
Obrázek 29 Grafické znázornění hladin 25-OHD v závislosti na kategoriích 1-84 PTH ...	84
Obrázek 30 Grafické znázornění hladin kreatininu v závislosti na kategoriích 1-84 PTH.	85
Obrázek 31 Krabicový graf vývoje korigovaného vápníku u 12 měření	87
Obrázek 32 Grafické znázornění lineární regrese vývoje korigovaného vápníku v čase u 12 měření	87
Obrázek 33 Krabicový graf vývoje sérového fosforu v čase u 12 měření	88
Obrázek 34 Grafické znázornění lineární regrese vývoje sérového fosforu v čase u 12 měření	88
Obrázek 35 Krabicový graf vývoje hodnot 1-84 PTHv čase u 12 měření	89
Obrázek 36 Grafické znázornění lineární regrese vývoje hodnot 184 PTH v čase u 12 měření	89
Obrázek 37 Krabicový graf vývoje hodnot FGF23 v čase u 12 měření	90
Obrázek 38 Grafické znázornění lineární regrese vývoje hodnot FGF23 v čase u 12 měření	91

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Kategorie chronického onemocnění ledvin podle glomerulární filtrace	21
Tabulka 2 Kategorie CKD podle albuminurie a porovnání s proteinurií	21
Tabulka 3 Kategorie CKD podle glomerulární filtrace a albuminurie seřazené do skupin se srovnatelnou prognózou	22
Tabulka 4 Celkový počet měření u skupiny G4 a G5.....	49
Tabulka 5 Počet měření a počet pacientů podle pohlaví u skupiny G4.....	49
Tabulka 6 Počet měření a počet pacientů podle pohlaví u skupiny G5.....	50
Tabulka 7 Statistická deskripce skupiny G4	50
Tabulka 8 Statistická deskripce skupiny G5	51
Tabulka 9 Rozdíly distribucí hodnot sledovaných parametrů mezi G4 a G5.....	53
Tabulka 10 Stupně korelace podle hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu (r).....	54
Tabulka 11 Vztahy mezi FGF23 a ostatními sledovanými parametry u skupiny G5.....	54
Tabulka 12 Vztahy mezi 1-84 PTH a ostatními sledovanými parametry u skupiny G5.....	55
Tabulka 13 Vztah mezi FGF23 a 1-84 PTH u skupiny G5	56
Tabulka 14 Stav zásobení organismu vitamínem D podle Endocrine Society.....	56
Tabulka 15 Porovnání hodnot 1,25-(OH) ₂ D; 1,84-PTH a FGF23 dle hladin 25-OHD	57
Tabulka 16 Porovnání hodnot korigovaného vápníku, fosforu a kreatininu dle hladin 25-OHD	57
Tabulka 17 Skupiny hodnot sérového fosforu dle referenčních mezí laboratoře Klatovské nemocnice, a.s.....	64
Tabulka 18 Porovnání hodnot 1,25-(OH) ₂ D; 1-84 PTH a FGF23 dle hladin sérového fosforu	64
Tabulka 19 Porovnání hodnot 25-OHD, korigovaného vápníku a kreatininu dle kategorií sérového fosforu	65
Tabulka 20 Kategorie hodnot korigovaného vápníku dle referenčních mezí laboratoře Klatovské nemocnice, a.s.	71
Tabulka 21 Porovnání hodnot 1,25-(OH) ₂ D; 1-84 PTH a FGF23 dle kategorií korigovaného vápníku	71
Tabulka 22 Porovnání hodnot 25-OHD, fosforu a kreatininu dle kategorií korigovaného vápníku	72
Tabulka 23 Kategorie 1-84 PTH dle referenčních mezí laboratoře Klatovské nemocnice, a.s. a dle doporučení KDOQI.....	78

Tabulka 24 Porovnání hodnot 1,25-(OH) ₂ D; 25-OHD a FGF23 dle kategorií 1-84 PTH ..	79
Tabulka 25 Porovnání hodnot fosforu, korigovaného vápníku a kreatininu dle kategorií 1-84 PTH	79
Tabulka 26 Kontingenční tabulka pro vápník a fosfor	86

SEZNAM ZKRATEK

1,25-(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamin D, kalcitriol
1,24,25-(OH) ₃ D	1,24,25-trihydroxyvitamin D
1-84 PTH.....	1-84 parathormon
24,25-(OH) ₂ D	24,25-dihydroxyvitamin D
25-OHD	25-hydroxyvitamin D
7-DHC.....	7-dehydrocholesterol
ANOVA.....	Analysis of Variance
ATP.....	adenosintrifosfát
CKD.....	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI.....	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD.....	Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder
CLIA	chemiluminiscenční imunoanalýza
CT	kalcitonin
DNA.....	deoxyribonukleová kyselina
EDTA.....	ethylendiamintetraoctová kyselina
eGFR.....	odhadovaná glomerulární filtrace
FGF	fibroblastový růstový faktor
FGF23	fibroblastový růstový faktor 23
FGFR	receptor pro fibroblastový růstový faktor
G4.....	čtvrté stádium chronického onemocnění ledvin dle glomerulární filtrace
G5.....	páté stádium chronického onemocnění ledvin dle glomerulární filtrace

GFR..... glomerulární filtrace

KDIGO..... Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KDOQI..... Kidney Disease Outcome Quality Initiative

KL Klotho

Max maximum, největší hodnota

MDRD Modification of Diet in Renal Disease

Min..... minimum, nejmenší hodnota

N..... počet naměřených (známých) hodnot

n.s..... není signifikantní

p hodnota udávající statistickou významnost

PTH..... parathormon

PTH1R..... Parathyroid Hormone 1 Receptor, receptor parathormonu 1

Q1..... dolní kvartil (25. kvantil)

Q3..... horní kvartil (75. kvantil)

r Spearmanův korelační koeficient

RLU relativní světelná jednotka

RNA..... ribonukleová kyselina

SD směrodatná odchylka

sKL..... solubilní Klotho

UVB..... ultrafialové záření o vlnových délkách 280-315 nm

VDBP..... Vitamin D Binding Protein, protein vázající vitamin D

VDR..... Vitamin D Receptor, receptor pro vitamin D

ÚVOD

Chronické onemocnění ledvin je progresivním a nevléčitelným onemocněním s vysokou morbiditou i mortalitou. Jeho incidence a význam a tím i zátěž na zdravotní systém v populaci narůstá, stejně tak roste i četnost chronického onemocnění ledvin. Chronické onemocnění ledvin je vždy spojeno s poruchou kalciofosfátového metabolismu, která se významně podílí na zvýšení rizika kardiovaskulární morbidity a mortality u těchto pacientů. Jedná se o komplexní poruchu nazývanou CKD-MBD (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder). Tato porucha zahrnuje změny v koncentracích regulačních hormonů jako je parathormon, FGF23 a 1,25-(OH)₂D, které po vyčerpání svých regulačních možností vedou ke změnám na úrovni hladin koncentrace vápníku a fosforu. V posledních letech je tedy kladen důraz na maximální možné ovlivnění jak příčin způsobujících renální selhání a jeho progresi, tak i na korekci poruch kalciofosfátového metabolismu, které u tohoto onemocnění sekundárně vznikají. Hlavním nástrojem diagnostiky CKD-MBD jsou laboratorní vyšetření parametrů kalciofosfátového metabolismu, a proto cílem této práce bylo provést zhodnocení období, kdy bylo zahájeno vyšetření FGF23 v rámci nefrologické ambulance a dialyzovaných pacientů Klatovské nemocnice, a.s. Zjištěné údaje pak mohou posloužit k optimalizaci jak spektra laboratorních vyšetření, tak především terapeutických intervencí s cílem zlepšení CKD-MBD, a nedílně i k pochopení vzájemných vztahů mezi jednotlivými parametry.

TEORETICKÁ ČÁST

1 CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je progresivním a nevy léčitelným onemocněním s vysokou morbiditou i mortalitou. Vzniká jako důsledek různých změn funkce a/nebo struktury ledvin a vyznačuje se nevratností a pomalým a progresivním vývojem vedoucím až k selhání ledvin. Toto onemocnění zvyšuje náklady na zdravotní péči a významně zvyšuje riziko komplikací a úmrtí, zejména kardiovaskulárních (Ammirati 2020; Gaitonde et al. 2017; Kalantar-Zadeh et al. 2021). KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), což je nezávislá organizace, jejímž posláním je zlepšovat péči a výsledky pacientů s onemocněním ledvin na celém světě prostřednictvím vývoje a koordinace klinických doporučení, chronické onemocnění ledvin definovalo jako poškození ledvin, které přetrvávají 3 měsíce a déle, mající zároveň i negativní dopad na zdraví (Eckardt a Kasiske 2009; Teplan 2020).

Významnou roli při odhalování chronického onemocnění ledvin hrají ukazatelé poškození ledvin, které se stanoví laboratorními vyšetřeními. Těmi jsou snížená rychlost glomerulární filtrace nižší než 60 ml za minutu přepočtená na povrch těla 1,73 m², přítomnost albuminurie (≥ 30 mg za 24 hodin) nebo poměr albuminu ke kreatininu ($\geq 3,0$ g/mol), přičemž u dětí je nutno zohlednit hodnoty albuminurie v závislosti na věku. Dále diagnózu potvrdí erytrocytární, leukocytyární či granulované válce v močovém sedimentu, tubulární poruchy (renální tubulární acidóza či renální tubulární proteinurie), bioptický nález, nález zjištěný pomocí zobrazovacích metod (polycystické ledviny, hydronefróza způsobená obstrukcí) či dřívější transplantace ledvin (Zima et al. 2021). Problémem tohoto onemocnění bývá, že se v jeho prvotních fázích neobjevují žádné klinické příznaky, a k prvnímu záchytu tedy dochází až v okamžiku, kdy se v organismu začnou zadržovat uremické toxiny (Kalantar-Zadeh et al. 2021; Mahon et al. 2007). Vzhledem k tomu, že toto onemocnění může progredovat do pokročilejšího stádia selhání ledvin, konečného stádia onemocnění ledvin a může vést dokonce až ke smrti, je včasné objevení tohoto onemocnění zásadně důležité pro zahájení včasných terapeutických opatření, omezení expozice uremickým toxinům a předcházení dalšího poklesu glomerulární filtrace (Gaitonde et al. 2017).

1.1 Klasifikace chronického onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin se v současné době klasifikuje na základě glomerulární filtrace, kategorie albuminurie a příčině onemocnění. Podle doporučení iniciativy KDIGO z roku 2012 se onemocnění rozděluje do šesti stádií podle míry glomerulární filtrace (G1 až G5) a do tří stádií podle albuminurie a porovnání s proteinurií (A1 až A3) (Zima et al. 2021). Stádia CKD podle glomerulární filtrace, albuminurie a porovnání s albuminurií znázorňují **Tabulky 1, 2 a 3**.

Tabulka 1 Kategorie chronického onemocnění ledvin podle glomerulární filtrace

Kategorie	Glomerulární filtrace [$\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$]
G1	$\geq 1,50$
G2	1,0-1,49
G3a	0,75-0,99
G3b	0,50-0,74
G4	0,25-0,49
G5	$< 0,25$ = selhání ledvin

Zdroj: vlastní zpracování dle (Zima et al. 2021)

Tabulka 2 Kategorie CKD podle albuminurie a porovnání s proteinurií

Kategorie	Albuminurie [mg/24 h]	ACR [g/mol kreatininu]	Proteinurie [mg/24 h]	PCR [g/mol kreatininu]
A1	< 30	< 3	< 150	< 15
A2	30-300	3-30	150-500	15-50
A3	> 300	> 30	> 500	> 50

Zdroj: vlastní zpracování dle (Zima et al. 2021)

Tabulka 3 Kategorie CKD podle glomerulární filtrace a albuminurie seřazené do skupin se srovnatelnou prognózou

Prognóza CKD podle kategorií GF a albuminurie				Kategorie setrvalé albuminurie (popis a rozmezí)		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Těžce zvýšená
				< 3 [g/mol]	3-30 [g/mol]	> 30 [g/mol]
Kategorie GFR [ml · s ⁻¹ · 1,73 m ²]	G1	Normální nebo vysoká	≥ 1,5			
	G2	Mírně snížená	1-1,49			
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75-0,99			
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5-0,74			
	G4	Těžce snížená	0,25-0,49			
	G5	Selhání ledvin	< 0,25			

Legenda: zelená – nízké riziko; žlutá – středně zvýšené riziko; oranžová – vysoké riziko; červená – velmi vysoké riziko

Zdroj: vlastní zpracování dle (Kidney International Supplements 2017)

Měření funkce ledvin je založeno na glomerulární filtraci. Dříve se k tomuto vyšetření užívalo měření hladiny kreatininu v séru, ale jelikož samotný kreatinin není nejvhodnějším ukazatelem, který by dal správnou odpověď na funkce ledvin (samotný sérový kreatinin nevykazuje žádný přímý vztah s rychlostí glomerulární filtrace), doporučuje se posuzování funkce ledvin na základě odhadované glomerulární filtrace (estimated GFR, eGFR). Kreatinin pochází převážně ze svalové tkáně, kde vzniká metabolismem kreatinu a jeho hladina je ovlivněna pohlavím, věkem a rasou. K jeho vyšší tvorbě dochází více u mužů než u žen, u mladších jedinců více než u starších jedinců a u negroidní rasy více než u jedinců bílé pleti. Pro hodnocení eGFR se používaly vzorce MDRD (Modification

of Diet in Renal Disease) a Cockcroftův-Gaultův vzorec (Mahon et al. 2007). Jelikož ale rovnice MDRD silně podhodnocuje hodnoty GFR při hodnotách vyšších než 60 ml za minutu na 1,73 m², byla v doporučení KDIGO 2012 vyvinuta nová rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration), která výrazně méně zkresluje hodnoty glomerulární filtrace a je možné ji používat jak pro pacienty s CKD, tak i pro zdravou populaci (Valente et al. 2014; Zima et al. 2021). Výjimku tvoří děti a těhotné ženy. Pro odhad glomerulární filtrace u dětí a těhotných žen není vhodné používat rovnici CKD-EPI, ale doporučuje se rovnice dle Schwartze (Zima et al. 2021). CKD-EPI zohledňuje sérovou koncentraci kreatininu, věk, pohlaví a rasovou příslušnost (Šálek 2015).

1.2 Adaptační změny u chronického onemocnění ledvin

Během chronického onemocnění ledvin dochází k postupným ztrátám nefronů. V počátečních fázích onemocnění zastávají funkci zaniklých nefronů ještě zatím zdravé (reziduální) nefrony, které kompenzují úlohu zaniklých poškozených nefronů zvýšením své výkonnosti. Zdravé nefrony se přizpůsobují svou hyperplazií a hypertrofií, což jsou mechanismy, prostřednictvím kterých dochází ke zvětšení glomerulů, a tím se zvýší průtok krve jednotlivými reziduálními nefrony (Mahon et al. 2007; Teplan 2020). Tyto mechanismy jednak napomáhají ke zvýšení průtoku plazmy a glomerulární filtrace v jednotlivých nefronech a dochází též ke zvýšené produkci kyselin (zvýšená Na-H směna) a zvýšené frakční exkreci PO₄, K, Na a H₂O (Teplan 2020).

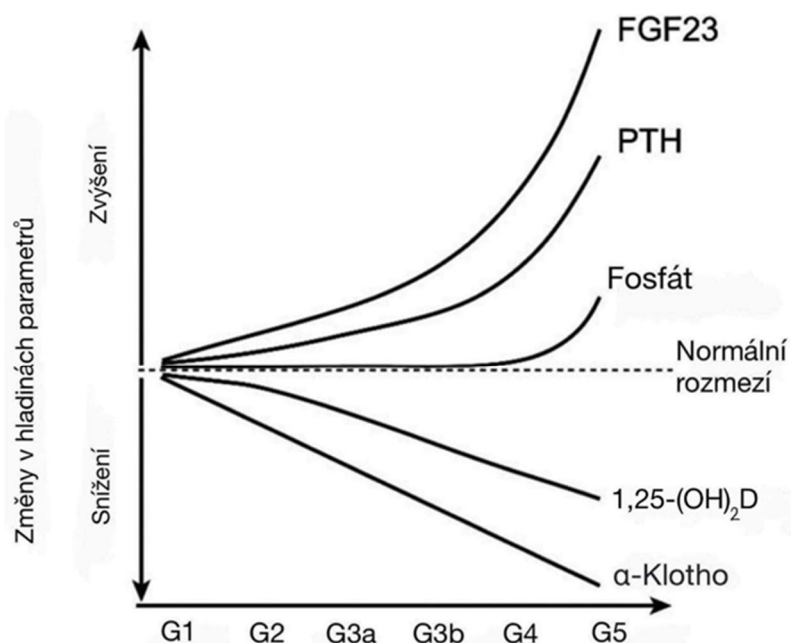
1.3 Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder

Pojem Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder znamená poruchu minerálů při chronickém onemocnění ledvin. Chronické onemocnění ledvin je vždy spojeno s poruchou kalciofosfátového metabolismu, která se významně podílí na zvýšení rizika kardiovaskulární mortality a morbidity u těchto pacientů (Hou et al. 2018). Jedná se o poruchu, která zahrnuje změny jak v laboratorních parametrech, tak i vaskulární kalcifikace a kostní nemoc (Dusilová Sulková et al. 2021). Dochází ke změnám koncentrací regulačních hormonů jako je parathormon, fibroblastový růstový faktor 23 a 1,25-(OH)₂D, které po vyčerpání svých regulačních možností vedou ke zvýšení koncentrace fosfátů a ke snížení koncentrace vápníku (**Obrázek 1**) (Cunningham et al. 2011; Hou et al. 2018). S prohlubující se ztrátou glomerulární filtrace se v důsledku narušeného minerálního metabolismu zhoršuje mikrostruktura kostí a proces kostní remodelace. Tyto poruchy mimo jiné doprovází i abnormality v kostním obratu, mineralizaci a pevnosti kostí a extraskeletální

kalcifikace. Nejčastěji tato porucha vzniká v důsledku sekundární hyperparatyreózy (Dusilová Sulková et al. 2021; Hou et al. 2018).

Nejčastějšími komplikacemi objevujícími se ve spojitosti s CKD-MBD jsou vaskulární kalcifikace, které se vyznačují ukládáním kalciových a fosfátových sloučenin do cévní stěny (Jean et al. 2009). Zvýšená sérová hladina fosfátů urychluje ukládání minerálů v cévní stěně i v srdečních chlopních (Yamada a Giachelli 2017). CKD často doprovází vaskulární kalcifikace a objevují se často i u dialyzovaných pacientů (Jean et al. 2009). Bylo zjištěno, že ukládání vápníku a fosfátů v cévách nesouvisí se stárnutím a degenerativními procesy v cévách, ale že se jedná spíše o aktivní děj. Za normálních podmínek jsou cévy a chlopně chráněny před nadměrnými koncentracemi sérového vápníku a fosforu mnoha inhibitory, které brání jejich ukládání v měkkých tkáních. Aktivními induktory, které podporují kalcifikaci, jsou fosfor, vápník, parathormon a uremické toxiny. Roli inhibitoru, který brání kalcifikačním procesům, zastává například pyrofosfát, adenosin, osteopontin či osteoprotegerin. V okamžiku, kdy dojde k vychýlení rovnováhy mezi těmito induktory a inhibitory, tedy když je hladina induktorů zvýšena a je snížena aktivita inhibitorů, začne docházet k vaskulárním kalcifikacím (Yamada a Giachelli 2017).

Obrázek 1 Změny hladin jednotlivých parametrů dle stádií chronického onemocnění ledvin

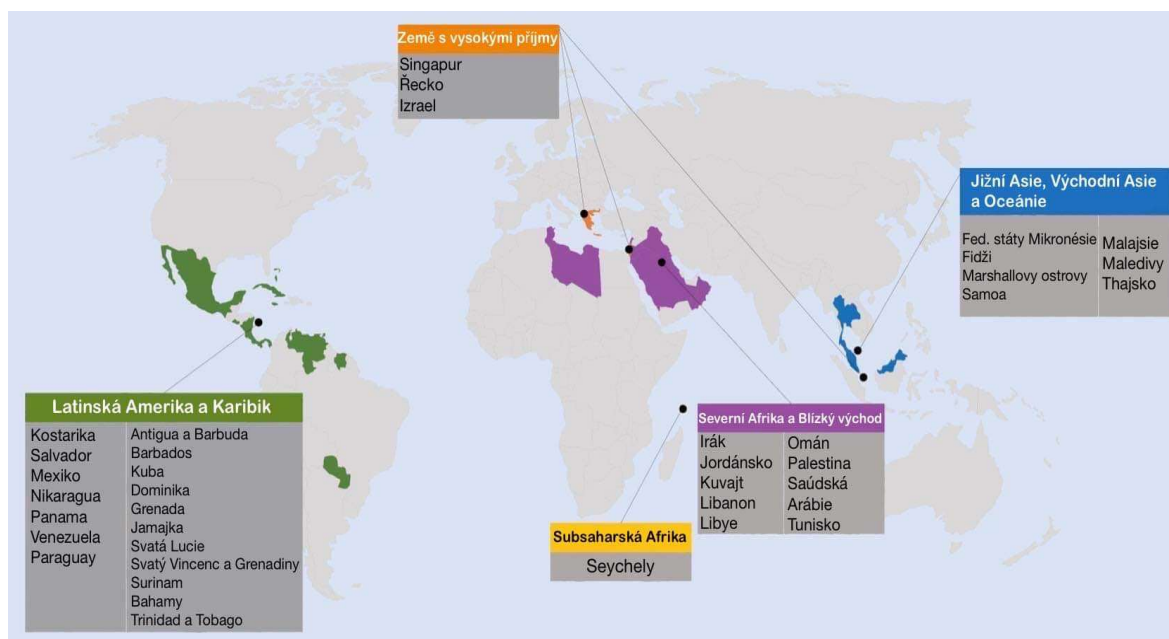


Zdroj: (Neyra et al. 2021), upraveno

1.4 Epidemiologie chronického onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin se stalo v posledních letech jedním z celosvětově rozšířených onemocnění a jednou z nejvýznamnějších příčin úmrtí 21. století, a dosáhlo epidemického rozměru (Mahon et al. 2007). Incidence a význam chronického onemocnění ledvin narůstá, stejně tak s tím roste i zátěž na zdravotní systém. V současné době je toto onemocnění považováno za jednu z hlavních příčin úmrtí na celém světě. Rizikovými faktory přispívajícími ke vzniku CKD jsou obezita, diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, metabolický syndrom, kouření a v neposlední řadě nízký socioekonomický status. Vzhledem k nárůstu těchto rizikových faktorů se částečně zvyšuje i počet pacientů postižených chronickým onemocněním ledvin (Kovesdy 2022). Studie Global Burden of Disease z roku 2017 uvádějí, že úmrtnost na chronické onemocnění ledvin od roku 1990 vykazuje nárůst, ačkoliv se úmrtnost na většinu infekčních i neinfekčních nemocí snížila. Úmrtnost na CKD se mezi lety 1990 a 2017 zvýšila o 41,5 % (Lancet 2020). **Obrázek 2** znázorňuje oblasti a státy, kde chronické onemocnění ledvin patří mezi deset nejčastějších příčin úmrtnosti.

Obrázek 2 Oblasti a státy, kde je CKD jednou z deseti nejčastějších příčin úmrtnosti



Zdroj: (Kovesdy 2022), upraveno

1.5 Kalciofosfátový metabolismus u chronického onemocnění ledvin

U chronického onemocnění ledvin dochází k poklesu ledvinných funkcí, a tudíž i ke změnám v kalciofosfátovém metabolismu, jehož porucha se projeví při poklesu funkce ledvin o polovinu (Džupa a Jenšovský 2018). V počátečních stádiích CKD se uplatňují adaptační mechanismy, a proto k hypokalcémii, hyperfosfatémii a hypermagnesémii dochází až v pokročilejších stádiích onemocnění (Felsenfeld et al. 2015). Jako první zjistitelná změna se projevuje zvýšená hladina FGF23. S postupem zvyšování hladiny FGF23 se potlačuje produkce 1,25-(OH)₂D v ledvinách, což se projevuje méně účinnou absorpcí vápníku v gastrointestinálním traktu. Na sníženou hladinu 1,25-(OH)₂D odpovídají příštítná tělíska svou zvýšenou aktivitou a zvýšenou sekrecí parathormonu (Evenepoel a Wolf 2013). S postupem chronického onemocnění ledvin do vyšších stádií se snižuje hladina vápníku a dochází k retenci fosfátů, a protože se v počátečních stádiích uplatňují adaptační změny nefronů, tak se v prvních fázích toto onemocnění klinicky neprojevuje (Džupa a Jenšovský 2018).

2 KALCIOFOSFÁTOVÝ METABOLISMUS

Vápník, fosfor a hořčík jsou ionty, které tvoří významnou úlohu v mnoha biologických a buněčných funkcích. Dohromady tyto složky tvoří minerální součást kostí nazývanou hydroxyapatit. Navíc spolupracují se sodíkem, draslíkem a chloridy. (Pikner 2018; Racek et al. 2021). Ústřední roli v homeostáze těchto iontů hrají ledviny (Blaine et al. 2015). Humorální složku kalciofosfátového metabolismu představuje parathormon (PTH), parathormonu podobný protein (PTHrP), vitamin D, kalcitonin (CT) a fibroblastový růstový faktor (FGF23). Svými mechanismy tyto hormony regulují metabolismus iontů anorganické složky (Pikner 2018; Racek et al. 2021)

Hlavním cílem kalciofosfátového metabolismu je udržení hladiny kalcémie a fosfatémie v normě (Pikner 2018). Ledviny a gastrointestinální trakt udržují homeostázu těchto iontů, kde dochází k absorpci a renálnímu vylučování těchto iontů. V situaci, kdy se zásoby těchto iontů v těle výrazně sníží, tak se zvýší jejich absorpce v gastrointestinálním traktu, kostní resorpce a renální tubulární reabsorpce, aby se jejich hladina opět vyrovnala. Důležitým faktorem pro udržování koncentrace těchto iontů je glomerulární filtrace, jelikož díky ní a tubulární reabsorpci či sekreci dochází k regulaci těchto iontů v ledvinách. Za fyziologických podmínek je celotělová rovnováha vápníku, fosforu a hořčíku udržována regulací vylučování močí tak, aby se vyrovnala čistému příjmu. Nerovnováha koncentrace vápníku, fosforu a hořčíku pak zapříčiňuje až závažné komplikace včetně arytmií, záchvatů a dýchacích obtíží (Blaine et al. 2015).

2.1 Vápník

Hladina vápníku je přísně udržována v úzkém fyziologickém rozmezí, které je optimální pro mnoho buněčných funkcí (Shaker a Deftos 2000). V lidském organismu se vyskytuje zhruba 1,0-1,3 kg vápníku, z čehož je převážná část (99 %) uložena v kostech a zubech ve formě hydroxyapatitu, zbytek vápníku (< 1 %) se nachází v měkkých tkáních a minimální množství (0,1 %) nalezneme v extracelulárním prostoru, jelikož jeho množství v buňkách dosahuje nízkých koncentrací. Hydroxyapatitová forma vápníku má svou hlavní funkci v zajišťování mechanické funkce a pevnosti, mimo to vápník v kostech funguje též jako depozitum pro jeho potřebu v extracelulárním prostoru (Pikner 2018; Racek et al. 2021).

Vápník v plazmě nacházíme v několika formách. Největší část vápníku tvoří jeho ionizovaná forma (Ca^{2+}) z 50 %. Další formu vápníku v plazmě zastupuje frakce vázaná

na proteiny, a to především na albumin z 40 %. Zbylých 10 % představuje vápník vázaný v komplexech a citrátem a hydrogenuhličitanem. Formy vápníku v plazmě navíc rozdělujeme na filtrabilní a nefiltrabilní. Vápník, který je obsažený v komplexech či jeho ionizovaná forma má schopnost procházet semipermeabilními membránami, a představuje tedy filtrabilní frakci. Naopak jeho část vázaná na bílkoviny schopnost pronikat semipermeabilními membránami poztrácí, a označuje se jako nefiltrabilní (Pikner 2018; Racek et al. 2021).

Optimální denní příjem je zhruba 1000-1500 mg, přičemž je nutno přihlížet k různým faktorům, jako je gravidita, laktace či období růstu (Pikner 2018). Z celkového přijatého množství vápníku se v organismu vstřebá jen cca 35-50 % v proximální části tenkého střeva a zbytkové množství se vyloučí stolicí. Z organismu se vápník vylučuje prostřednictvím glomerulární filtrace v ledvinách, přičemž se většina profiltrovaného množství resorbuje. Převážná část resorpce (65 %) se odehrává v proximální části tubulu, k resorpci 25 % profiltrovaného množství dochází v Henleově kličce, a zbylých 10 % se vstřebá v distální části tubulu. Zde je resorpce vápníku též závislá na resorpci sodíku (Racek et al. 2021).

Ke vstřebávání vápníku dochází jak cestou transcelulární, která je závislá na energii, tak i pasivní cestou paracelulární skrz těsné spoje neboli tight junctions (Christakos et al. 2011). Převažující cestou absorpce při vysoké koncentraci vápníku v lumen je cesta paracelulární a je také nepřímo ovlivňována 1,25-(OH)₂D, jenž je schopen měnit strukturu intracelulárních těsných spojů aktivací proteinkinázy C, díky čemuž se pak těsné spoje stávají propustnějšími pro vápník (Blaine et al. 2015). Absorpci vápníku můžou negativně ovlivňovat některé složky potravy, a to tuk, oxaláty a šťavelany (Pikner 2018).

2.1.1 Úloha vápníku v organismu

Vápník představuje důležitý regulátor řady biologických procesů. Hraje významnou roli v přenosu nervových impulsů, svalové kontrakci, srážení krve, sekreci hormonů, kostní mineralizaci, funkci cytoskeletonu buněk, aktivaci enzymů, přenosu signálu uvnitř buněk a mezibuněčné adhezi (Blaine et al. 2015; Pikner 2018). Z tohoto důvodu je jeho hladina velmi přísně regulována v úzkém referenčním rozmezí. Za fyziologických podmínek se koncentrace celkového vápníku pohybuje v rozmezí od 2,1 do 2,6 mmol/l a koncentrace ionizovaného vápníku od 1,15 do 1,30 mmol/l (Racek et al. 2021). Hladina vápníku je kontrolována spoluprací absorpce vápníku ve střevě, jeho vstřebáváním v ledvinách a výměnou z kostí, což je pod kontrolou kalcitropních hormonů, jenž se uvolňují při potřebě

vápníku (Blaine et al. 2015). Hodnoty vápníku jsou výrazně ovlivněny koncentrací albuminu a změnami pH. Nízká hladina albuminu v séru snižuje koncentraci celkového vápníku, ale jeho ionizovaná frakce zůstává v normě. U snížení pH dochází k zeslabení vazby vápníku na albumin, ale ionizovaná frakce se zvýší. Naproti tomu zvýšení pH znamená snížení hladiny Ca^{2+} (Pikner 2018).

2.2 Hořčík

Hořčík v lidském těle představuje druhý nejzastoupenější intracelulární dvojmocný kation. V organismu se vyskytuje cca 24 g, z čehož se 50 % nachází ve skeletu a 50 % v intracelulárním prostředí, a to především ve svalových buňkách. V extracelulárním prostředí je minimální množství hořčíku (méně než 1 %). V plazmě cca 70-80 % hořčíku tvoří jeho ionizovaná frakce, která je zároveň i difuzibilní a má fyziologické funkce. 20-30 % hořčíku představuje frakce vázaná na proteiny (nedifuzibilní) a zbylé 1-2 % hořčíku jsou vázané v komplexech (Pikner 2018).

Optimální denní příjem hořčíku se pohybuje od 320 do 420 mg, z čehož se jen 30-40 % vstřebá v tenkém střevě. Toto vstřebávání je aktivním dějem a je ovlivněno přítomností $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$. Zbylé množství, které se nevstřebalo, se vyloučí stolicí a močí. Vylučování probíhá v ledvinách, které regulují jeho hladiny. Při nedostatku hořčíku jsou ledviny schopny jeho vylučování omezit až na 1-2 mmol za den. V proximální části tubulu se z celkového přijatého množství zpětně vstřebá 1-20 %. V Henleově kličce dochází ke vstřebání 60-70 % a zbývajících 5-10 % se vstřebá v distální části tubulu. Tubulární resorpce a sekrece hořčíku je částečně humorálně regulována prostřednictvím parathormonu a aldosteronu (Pikner 2018; Racek et al. 2021).

2.2.1 Úloha hořčíku v organismu

Hořčík se uplatňuje v mnoha fyziologických procesech. Podílí se na cca 300 enzymatických reakcích, které jsou součástí například energetického metabolismu či syntézy nukleových kyselin. Je také významným kofaktorem všech kináz, které vyžadují k fosforylaci ATP a aktivuje též $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPázu}$, $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}\text{-ATPázu}$, $1\text{-}\alpha\text{-hydroxylázu}$, DNA polymerázu a jiné. Zásadně se účastní na modulaci a udržování homeostázy, je mediátorem imunologických reakcí a tvorby a sekrece PTH, čímž je nezbytný pro správný metabolismus vápníku. Dále reguluje tonus hladkého svalstva a relaxaci kosterního svalstva. Podporuje fibrinolýzu, stabilizuje buněčnou membránu a chrání tím buňku před oxidačním poškozením a brání vzniku močových konkrementů (inhibicí agregace a krystalizace)

(Pikner 2018; Racek et al. 2021). Nedostatek hořčiku vyvolává změny v biochemických drahách, které mohou zvyšovat riziko chronických degenerativních onemocnění (Fiorentini et al. 2021).

2.3 Fosfor

V lidském organismu se vyskytuje zhruba 700-800 gramů fosforu. Zatímco se většina fosforu nachází ve skeletu ve formě hydroxyapatitu (85 %), 14 % podíl je uložen ve tkáních a zbytek fosforu nalezneme v extracelulárním prostoru (Pikner 2018; Shaker a Deftos 2000). Díky svému rozložení v intracelulárním a extracelulárním prostoru funguje jako strukturální složka kostí, zubů a DNA nebo RNA. Svým rozložením v buněčných membránách určuje bipolaritu lipidových membrán a cirkulujících lipoproteinů (Calvo a Lamberg-Allardt 2015).

Fosfor se vyskytuje v organické a anorganické formě. Anorganický fosfor se převážně nachází v kostní tkáni jako součást hydroxyapatitu a v krvi jako směs anorganických fosfátů (HPO_4^{2-} a H_2PO_4^-). Organický fosfor se objevuje jako část fosfolipidů v buněčných membránách, nukleových kyselin, makroergních sloučenin (ATP, kreatinfosfát a jiné) (Pikner 2018). Referenční hodnoty fosforu se pohybují v rozmezí 0,7-1,6 mmol/l u dospělých, ale u dětí je nutno přihlídnout k růstu kostí, a proto jsou u dětí fyziologicky vyšší hodnoty fosforu, a to od 0,7 do 2,2 mmol/l (Racek et al. 2021).

Vstřebávání probíhá v tenkém střevě a resorpce fosforu z tenkého střeva je ovládána přítomností $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$. Proces vylučování se odehrává v ledvinách a jedná se o aktivní děj. Převážná část (75-80 %) se vstřebává v proximální části tubulu, 10-15 % se vstřebává v distální části tubulu a ke vstřebávání zbylých 5-10 % dochází ve sběrném kanálku (Pikner 2018). Uplatňují se zde specifické Na-P ko-transportéry, jejichž aktivitu ovlivňuje přítomnost FGF23 se svým koreceptorem Klotho. Tento komplex svými účinky zvyšuje fosfaturii (Pikner 2018).

2.3.1 Úloha fosforu v organismu

Fosfor plní v organismu mnoho funkcí. Z metabolického hlediska se uplatňuje v drahách při výrobě a ukládání energie v makroergních sloučeninách, jeho anorganické fosforečnany v séru fungují jako pufrý. Dále má význam při regulaci genové transkripce, aktivaci enzymové katalýzy a umožnění přenosu signálů regulačních drah ovlivňujících řadu orgánových funkcí (Calvo a Lamberg-Allardt 2015). V neposlední řadě představuje

významnou část kostní tkáně ve formě hydroxyapatitu, je součástí membrán buněk ve formě fosfolipidů. Podílí se na esterifikaci cukrů, a tím umožňuje průběh metabolismu cukrů.

2.4 Regulace kalciofosfátového metabolismu

Hlavním záměrem regulace kalciofosfátového metabolismu je udržení hladiny kalcémie a fosfatémie v normě (Pikner 2018). Tento děj je řízen základními regulátory, jimiž jsou parathormon, 1,25-(OH)₂D a systém FGF23-Klotho. V určitém množství a v daných situacích se na této regulaci podílí též kalcitonin a parathormonu podobný protein (Pikner 2018).

2.4.1 Parathormon

Parathormon je jedním z regulačních hormonů kalciofosfátového metabolismu. Jedná se o jednořetězcový polypeptid produkovaný buňkami příštítných tělísek (Broulík 2008; Divieti 2005). Příštítná tělíska vylučují parathormon jako reakci na nízkou plazmatickou koncentraci Ca²⁺ (Racek et al. 2021). Hladinu vápníku reguluje vyplavováním vápníku z kostí. K tomu může docházet buď procesem osteolýzy, osteoklastickou resorpcí či redistribucí vápníku mezi prostory. PTH také účinkuje v ledvinách zvýšením zpětné resorpce v distálním tubulu (Broulík 2017). V ledvinách zvyšuje také vylučování fosforu močí, a to především regulací Na-P ko-transportérů v proximálním tubulu (Evenepoel et al. 2016). Hlavní funkcí parathormonu je udržování konstantní koncentrace vápníku v plazmě. Kromě vápníku reguluje svými účinky v několika orgánech i hladiny sérového fosforu a zvýšená hladina fosforu zase stimuluje sekreci PTH (Bergwitz a Jüppner 2010).

PTH tvoří 84 aminokyselin a jeho molekulová hmotnost dosahuje hodnoty 9300 (Broulík 2008; Divieti 2005). samotné výsledné aktivní formě parathormonu předchází několik kroků v příštítných těliscích. Výchozí vytvořenou strukturou je PreProPTH, což je polypeptid o 115 aminokyselinách tvořený v ribozomech příštítných tělísek. Tato forma dále přechází do endoplazmatického retikula, během čehož dochází k odštěpení propeptidové části o délce 25 aminokyselin. To dává vzniku ProPTH složenému z 90 aminokyselin (Broulík 2017; Khan et al. 2022). Další štěpení se odehrává v Golgiho aparátu, kde se ProPTH setkává s enzymem furinem, který katalyzuje štěpení na aminoterminální části. Výsledkem tohoto posledního štěpení vzniká výsledný produkt parathormon, a to buď jeho intaktní biologicky aktivní forma 1-84 PTH nebo jeho biologicky neaktivní fragment 7-84 PTH. Obě tyto formy jsou secernovány do cirkulace (Khan et al. 2022; Pikner 2018). Když nastane hypokalcémie, k sekreci PTH může dojít již během

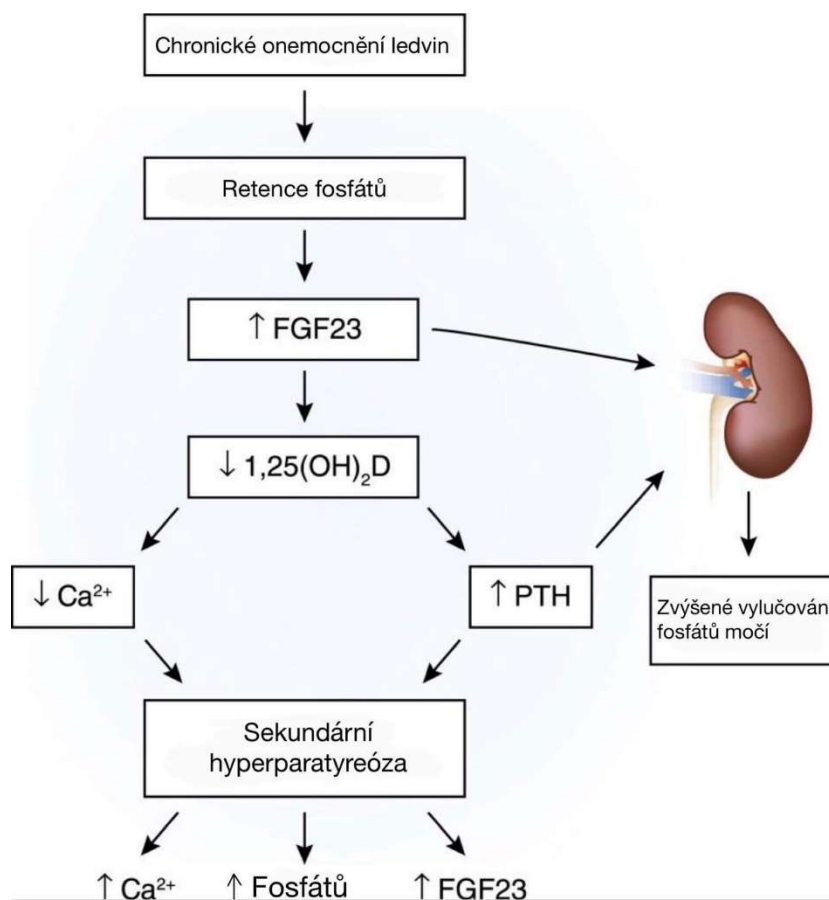
několika sekund (Khan et al. 2022). Sekreční mechanismus probíhá prostřednictvím exocytózy, procesem, při němž se hormon uvolňuje membránovým vezikulem přenesením k buněčné membráně nebo může být štěpen kalcium senzitivními proteázami na fragmenty. PTH se uvolňuje až poté, co membrána vezikulu splyne s vnější membránou (Khan et al. 2022).

Parathormon své účinky uplatňuje díky vazbě na receptor PTH1R, který je vysoce exprimován v kostech a ledvinách, v menším množství je také exprimován v cévách (Evenepoel et al. 2016). V krevním oběhu pak parathormon podléhá štěpení za vzniku N-terminálního a C-terminálního polypeptidu. Právě z důvodu, že tyto produkty degradace nemusejí vykazovat žádné vlastnosti hormonu, je důležité při laboratorním stanovení věnovat pozornost jen intaktnímu parathormonu 1-84 PTH (Racek et al. 2021).

2.4.2 Sekundární hyperparatyreóza

Sekundární hyperparatyreóza je většinou důsledkem poruchy funkce alespoň jednoho orgánu, který se uplatňuje v řízení metabolismu vápníku, a to buď tenkého střeva, ledvin nebo skeletu (Stárka 2010). Je běžnou komplikací chronického onemocnění ledvin charakterizovanou poruchami homeostázy vápníku, fosforu a vitamínu D. Snížená koncentrace vápníku v séru podněcuje tvorbu parathormonu. Hypokalcémii vyvolá retence fosfátů a snížená syntéza 1,25-(OH)₂D v důsledku snížené funkce ledvin (Yuen et al. 2016). Porucha aktivace vitamínu D v ledvinách způsobená chronickým onemocněním ledvin tedy vede ke zvýšení sérových hodnot vápníku (hyperkalcémii) a fosforu (hyperfosfatémii). Na tyto zvýšené hladiny odpovídají buňky příštítných tělísek zvýšením své aktivity, čímž se zvýší produkce parathormonu, a to vede ke vzniku sekundární hyperparatyreózy (Habas et al. 2021). U pacientů s chronickým onemocněním ledvin dochází ke zvýšení hladin sérového fosforu v důsledku snížené sekrece fosforu ledvinnými tubuly. Vysoké sérové hladiny fosforu inhibují enzym 1- α -hydroxylázu v ledvinách, a tím se zvyšuje riziko hyperfosfatémie u pacientů postižených CKD (Habas et al. 2021). **Obrázek 3** znázorňuje proces patogeneze sekundární hyperparatyreózy u chronického onemocnění ledvin.

Obrázek 3 Patogeneze sekundární hyperparatyreózy u chronického onemocnění ledvin



Zdroj: (Blaine et al. 2015), upraveno

2.4.3 Vitamin D

Vitamin D je nezbytnou komponentou v systému udržování normální hladiny vápníku a fosforu v séru (Chau a Kumar 2012). Jeho aktivní forma 1,25-(OH)₂D reguluje homeostázu vápníku a fosforu v plazmě prostřednictvím interakce s receptorem pro vitamin D (VDR) (Zmijewski 2019). Je to steroidní prohormon rozpustný v tucích a přirozeně se vyskytuje jen v několika druzích potravin. Právě z tohoto důvodu je hlavním způsobem jeho získávání syntéza v kůži působením UVB záření. V potravinách se vyskytuje hlavně v tučných rybách, oleji z tresčích jater, vaječných žloutcích a houbách (Chang a Lee 2019).

Vitamin D je nezbytnou komponentou v systému udržování normální hladiny vápníku a fosforu v séru (Chau a Kumar 2012). Jeho aktivní forma 1,25-(OH)₂D reguluje homeostázu vápníku a fosforu v plazmě prostřednictvím interakce s receptorem pro vitamin D (VDR) (Zmijewski 2019). Je to steroidní prohormon rozpustný v tucích a přirozeně se vyskytuje jen v několika druzích potravin. Právě z tohoto důvodu je hlavním způsobem

jeho získávání syntéza v kůži působením UVB záření. V potravinách se vyskytuje hlavně v tučných rybách, oleji z tresčích jater, vaječných žloutcích a houbách (Chang a Lee 2019).

Jsou známy 2 druhy vitamínu D. Cholekalciferol (vitamin D3) a ergokalciferol (vitamin D2). Cholekalciferol vzniká syntézou v kůži působením UVB záření o vlnové délce 290-315 nm. Jeho zdrojem mohou být i jiné živočišné produkty (Broulík 2017). Ergokalciferol je rostlinného původu a nalezneme jej v plísních a kvasnicích, ve kterých dochází k jeho fotokonverzi (Broulík 2017; Chang a Lee 2019). Tyto dvě formy od sebe odlišuje jiná stavba postranního řetězce a dále v syntéze podstupují stejnou biotransformaci popsanou níže (Broulík 2017).

Výchozím metabolitem, který dává vzniku vitamínu D3 je 7-dehydroxycholesterol (7-DHC). Vyskytuje se v keratocytech převážně v pokožce (65 %) a ve škáře (35 %). Na buněčné úrovni jej nalezneme nejvíce v buněčných membránách, v menší míře se nachází volně v cytosolu (Kulda 2012). Pro transport vitamínu D v cirkulaci (cholekalciferolu či ergokalciferolu) je vzhledem k jejich lipofilní povaze nezbytná vazba na vitamin D vázající protein (VDBP). Ve vazbě na VDBP mohou být transportovány do jater, kde se odehrává jejich první konverze. Endogenní způsob syntézy probíhá v podkoží vystavením UVB slunečnímu záření, kde se 7-dehydroxycholesterol působením enzymu 7-dehydroxycholesterol- δ -7-reduktázy přeměňuje na vitamin D3 (Broulík 2017). Vitamin D syntetizovaný v kůži či vitamin D přijatý potravou putuje ve vazbě na VDBP do jater, kde probíhá hydroxylace v poloze na 25. uhlíku za pomoci enzymu 25-hydroxylázy a vzniká 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) (Dirks et al. 2018). 25-OHD je transportován ve vazbě na VDBP do ledvin, kde se odehrává jeho druhá konverze a enzymem 1- α -hydroxylázou je na prvním uhlíku hydroxylován na formu 1,25-(OH)₂D, což je biologicky aktivní forma vitamínu D, která své účinky významně uplatňuje v řízení kalciofosfátového metabolismu (Racek et al. 2021).

Exprese a aktivita enzymu 1- α -hydroxylázy je řízena zpětnovazebnou smyčkou, aby se zabránilo trvalé produkci 1,25-(OH)₂D, která by zapříčinila hyperkalcémii (St-Arnaud a Glorieux 1998). Aby se koncentrace 1,25-(OH)₂D udržely v potřebných úzkých rozmezech pro správné fungování kalciofosfátového metabolismu, tak mohou 1,25-(OH)₂D a 25-OHD podléhat další hydroxylaci renální 24-hydroxylázou. Tím vznikne buď 1,24,25-trihydroxyvitamin D a 24,25-(OH)₂D. Tyto formy mají velmi nízkou afinitu v VDR a navíc podléhají epimerizaci C-3, což vede k produktům s nižší vazebnou afinitou

k VDR a VDBP. Navíc vykazují i sníženou aktivitu oproti produktům, které epimerizaci nepodléhají (Dirks et al. 2018).

2.4.4 Hypovitaminóza D

Nedostatek vitamínu D je zdravotním problémem rozšířeným v celém světě. Způsobuje poruchy kostní a minerální funkce a zvyšuje riziko chronických onemocnění. Nejčastější příčinou je nedostatečné vystavení slunečnímu záření (Cuppari a Garcia-Lopes 2009; Sahota 2014). Nedostatek vitamínu D je velmi častý v běžné populaci, a ještě častější u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Vzhledem ke ztrátám bílkovin a sníženému příjmu potravy u těchto pacientů se zvyšuje riziko hypovitaminózy D. Nízké hladiny cirkulujícího 25-OHD a 1,25-(OH)₂D mohou přispívat k rozvoji sekundární hyperparatyreózy (Cuppari a Garcia-Lopes 2009). Hypovitaminóza D směřuje k poruchám kalciofosfátového metabolismu, jelikož způsobuje snížení účinnosti střevní absorpce vápníku a fosforu ze stravy, na což PTH reaguje zvýšením své hladiny (Holick et al. 2011). Za deficit vitamínu D se považuje hodnota 25-OHD nižší než 50 nmol/l (Holick et al. 2011).

3 FIBROBLASTOVÉ RŮSTOVÉ FAKTORY

Fibroblastové růstové faktory spolu dohromady tvoří rodinu buněčných signálních proteinů s různými funkcemi ve vývoji, opravě a metabolismu buněk. Podílejí se na mnoha morfogenních a organogenních procesech jak během embryonálního vývoje, tak i během postnatálního života na udržování homeostatické rovnováhy (El Agha et al. 2016; Phan et al. 2021).

Celkem je známo 23 členů FGF. Lidskou rodinu FGF sestavuje 22 členů o molekulové hmotnosti 17 až 34 kDa (Phan et al. 2021). Členové této rodiny mají podobnou základní proteinovou sekvenci a strukturu, všem fibroblastovým faktorům je společná konzervovaná centrální doména o délce 120 až 130 aminokyselin (Oulion et al. 2012; Phan et al. 2021). Na základě působení FGF se dělí do tří skupin, a to na intrakrinní, parakrinní/autokrinní a endokrinní skupinu FGF. Rodina FGF je dále klasifikována na základě fylogeneze a sekvenční homologie do sedmi podrodin, a to na FGF1, FGF4, FGF7, FGF8, FGF9, FGF11 a FGF19. Tyto podrodiny se od sebe liší svým způsobem působení (Phan et al. 2021). Navíc FGF rozlišujeme na základní FGF, které ke své aktivitě vyžadují aktivaci receptoru pro FGF (FGFR) a na FGF, které svou aktivitu projevují až nitrobuněčně, a pro svou funkci tak využívají děje nezávislé na receptorech FGFR (Li 2019). Fibroblastové růstové faktory mají vysokou afinitu k heparansulfátovým proteoglykanům a vyžadují heparansulfát či heparin k aktivaci FGF tyrozinkinázového receptoru na povrchu buněk. Vysoká afinita fibroblastových růstových faktorů k heparinu či heparansulfátovému proteoglykanu jim zajišťuje stabilitu vůči tepelné denaturaci a proteolýze a může omezit jejich difúzi a uvolňování do intersticiálních prostor (Ornitz a Itoh 2001).

Do parakrinní/autokrinní podrodiny řadíme FGF1, FGF4, FGF7, FGF8 a FGF9. Působí jako lokální signální molekuly a uplatňují se ve vývojových procesech včetně diferenciaci, proliferace a migrace. Pro zprostředkování biologické odpovědi vyžadují vazbu na tyrozinkinázy na FGFR (receptor pro fibroblastový růstový faktor) na povrchu buněk a jejich aktivaci. Své funkce prosazují lokálně a prostřednictvím vysokoafinitní interakce s heparinem či heparansulfátem (Itoh a Ornitz 2011; Phan et al. 2021). Intrakrinní podrodinu představují FGF11, FGF12, FGF13 a FGF14. Tyto FGF na rozdíl od ostatních FGF nevyžadují ke své signalizaci FGFR. Nachází se převážně uvnitř buněk, kde regulují funkci sodíkových kanálů (El Agha et al. 2016). Endokrinní podrodinu tvoří FGF19, FGF21

a FGF23. Tito členové se podílejí na metabolismu glukózy, lipidů a fosfátů. Své účinky projevují na velké vzdálenosti jako endokrinní hormony. Hormonální funkci těchto FGF umožňuje jejich nízká afinita k FGFR a heparinu či heparansulfátu. Jejich mechanismy působení jsou zajištěny prostřednictvím pomocných proteinů Klotho koreceptorů, jenž jsou nezbytné pro připoutání fibroblastových růstových faktorů k jejich patřičným receptorům (El Agha et al. 2016; Itoh a Ornitz 2011; Phan et al. 2021). Při nevhodné expresi mohou některé FGF přispívat k patogenezi rakoviny (Ornitz a Itoh 2001).

3.1 Receptory pro fibroblastové růstové faktory

Receptory pro fibroblastové růstové faktory (FGFR) jsou receptorové tyrozinkinázy exprimované na buněčné membráně. U lidí se vyskytují 4 členové, a to FGFR1, FGFR2, FGFR3 a FGFR4, prostřednictvím kterých většina FGF zprostředkovává své účinky. Jsou kódovány různými geny, ale i přes to mezi sebou vykazují 56 % až 71 % podobnost (Dai et al. 2019; Phan et al. 2021). Aktivace FGFR spouští několik cytoplazmatických kaskád vedoucích ke změně chování buněk (Oulion et al. 2012). Navázáním FGF se spustí dimerizace receptoru, fosforylace tyrozinkinázových domén a aktivace signálních drah, čímž se FGFR podílejí na různých fyziologických procesech (Dai et al. 2019). Tyto receptory se skládají z receptorové tyrozinkinázy s extracelulární doménou, transmembránovou doménou a cytoplazmatickou tyrozinkinázovou doménou. Extracelulární doména se vyskytuje na N-konci, jejím úkolem je vázání ligandu (FGF) a její stavba je složena ze tří imunoglobulinových domén D1, D2 a D3. Posláním D2 a D3 domén je vazba ligandu. V doméně D3 se odehrává alternativní splicing. Tomuto procesu podléhají receptory FGFR1, FGFR2 a FGFR3 a výsledkem alternativního splicingu jsou 2 sestříhové varianty b a c, které vykazují odlišnou specifitu vazby ligandu. Díky tomuto procesu nakonec existuje sedm variant tyrosinkinázových FGF receptorů (FGFR), a to tedy FGFR1b, FGFR1c, FGFR2b, FGFR2c, FGFR3b, FGFR3c a FGFR4. Domény D1 a D2 pojí sekvence bohatá na asparagové kyseliny (acid box) zodpovídající za autoinhibici receptoru. Naproti tomu cytoplazmatická tyrosinkinázová doména se vyskytuje na C-konci (Phan et al. 2021).

Dysregulace receptorů pro fibroblastové růstové faktory vyúsťuje až ve vznik karcinomů (Dai et al. 2019). U myši s delecí FGFR1 v proximálních tubulech bylo zjištěno, že jsou rezistentní vůči supresi produkce 1,25-(OH)₂D vyvolané FGF23. Receptor FGFR1 tedy může být hlavním typem receptoru pro FGF23, který zprostředkovává supresivní účinky tohoto fosfaturického hormonu na syntézu 1,25-(OH)₂D v ledvinných tubulech (Erben 2018).

3.2 Fibroblastový růstový faktor 23

Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23) je sekreční molekula bílkovinné povahy velikosti 32 kDa o 251 aminokyselinách. Jedná se o hormon primárně vylučovaný v kostní tkáni, zejména v osteocytech a osteoblastech jako odpověď na zvýšenou hladinu fosfátů a společně s 1,25-(OH)₂D a parathormonem reguluje homeostázu fosfátů v ledvinách (Kawai 2016; Phan et al. 2021; Rausch a Föller 2022). K jeho objevu došlo v roce 2000 v myších embryích metodou polymerázové řetězové reakce. Bylo zjištěno, že lidský gen FGF23 vykazuje s jeho myší obdobou až 72 % podobnost (Kawai 2016; Phan et al. 2021). Vzápětí byly identifikovány mutace se ztrátou funkce (loss-of-function) jako příčina hypofosfatemické rachitidy (Ho a Bergwitz 2021; Kawai 2016). V ostatních tkáních také dochází k exprimování FGF23, ale v nižších hladinách a zatím s neznámým fyziologickým významem. Jsou jimi thymus, tenké střevo, srdce, štítná žláza a kosterní svalstvo (Kawai 2016; Rausch a Föller 2022).

3.3 Fyziologie fibroblastového růstového faktoru 23

Ústředním účinkem FGF23 je jeho vliv na metabolismus minerálů. Tento hormon působí na ledviny a podporuje fosfaturii, a má tedy supresivní účinek na zpětné vstřebávání fosforu z moči. Mimo to také reguluje syntézu a degradaci aktivního vitamínu D v ledvinách a vylučování vápníku močí (Erben 2018; Mace et al. 2020). Společně s parathormonem a aktivním vitamínem D udržuje homeostázu vápníku a fosforu (Mace et al. 2020).

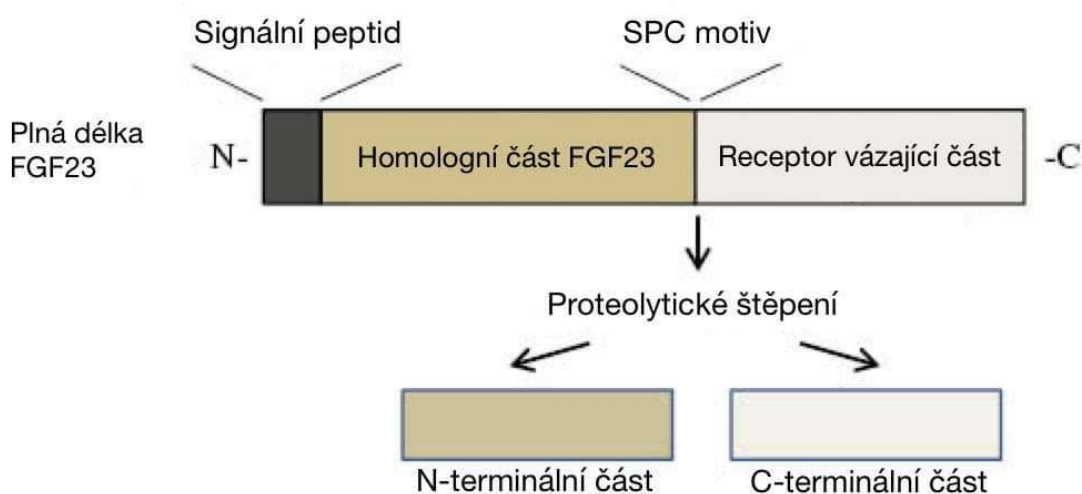
FGF23 hraje klíčovou roli v metabolismu fosfátů a vitamínu D. Homeostázu fosfátů udržuje tím, že reguluje sekreci parathormonu a 1,25-(OH)₂D a přímo indukuje renální vylučování fosfátů (Kawai 2016; Rausch a Föller 2022). FGF23 navozuje renální vylučování fosfátů snížením povrchové exprese Na-P ko-transportérů v proximálním tubulu ledvin, zejména Npt2a a Npt2c (Broulík 2017). Kromě jeho hlavní fosfaturické funkce se tento hormon uplatňuje i v snižování cirkulujících hladin 1,25-(OH)₂D potlačením exprese genu CYP27B1, který kóduje enzym 1- α -hydroxylázu. 1- α -hydroxyláza je enzym, který se uplatňuje v druhé konverzi vitamínu D a přeměňuje 25-OHD na 1,25-(OH)₂D. Další funkcí FGF23 je zvyšování exprese genu CYP24A1, který kóduje enzym 24-hydroxylázu, jenž je nezbytná naopak k inaktivaci vitamínu D (Erben 2018; Kawai 2016). Snížená hladina 1,25-(OH)₂D navozuje produkci parathormonu, který působí stejně jako FGF23, a zvyšuje renální vylučování fosfátů (Broulík 2017). Fibroblastový růstový faktor 23 se podílí na řadě

metabolických onemocnění včetně komplikací spojených s chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárních onemocnění a poruch souvisejících s obezitou (Kawai 2016).

Jelikož FGF23 řadíme do podrodiny endokrinních fibroblastových růstových faktorů, vyžaduje pro vazbu s vysokou afinitou na receptory FGFR1-FGFR4 ještě přítomnost ko-receptoru α -Klotho (Erben 2018). Mezi receptory FGF23 patří FGFR1c, FGFR3c a FGFR4 (Rausch a Föller 2022). Tkáňová specifita působení FGF23 je dána právě přítomností α -Klotho koreceptoru. Orgány, které hojně exprimují tento koreceptor jsou ledviny, příštítná tělíska a mozek (Mace et al. 2020).

K inaktivaci FGF23 dochází jeho štěpením za vzniku N-koncového a C-koncového fragmentu. N-koncová oblast je homologická doména jádra FGF a interaguje s receptorem FGFR. C-koncové fragmenty FGF23 si zachovávají schopnost vázat se na koreceptor α -Klotho, a díky tomu se nazývají antagonisté signální dráhy FGF23-Klotho. FGF23 se za působení proteáz (například furinem) štěpí v místě zvaném SPC (subtilisinu podobný motiv proproteinkonvertázy) (Kawai 2016). Proteolytické štěpení řídí o-glykosylace a fosforylace. O-glykosylace FGF23 pomocí N-acetylgalaktosaminytransferázy 3 (GALNT3) zabraňuje štěpení, což vede ke zvýšení cirkulujícího intaktního FGF23 (Mace et al. 2020). Na **Obrázku 4** je znázorněna struktura FGF23 a mechanismus jeho štěpení. **Obrázek 5** zobrazuje mechanismus komplexu FGF23-Klotho při snížené glomerulární filtraci.

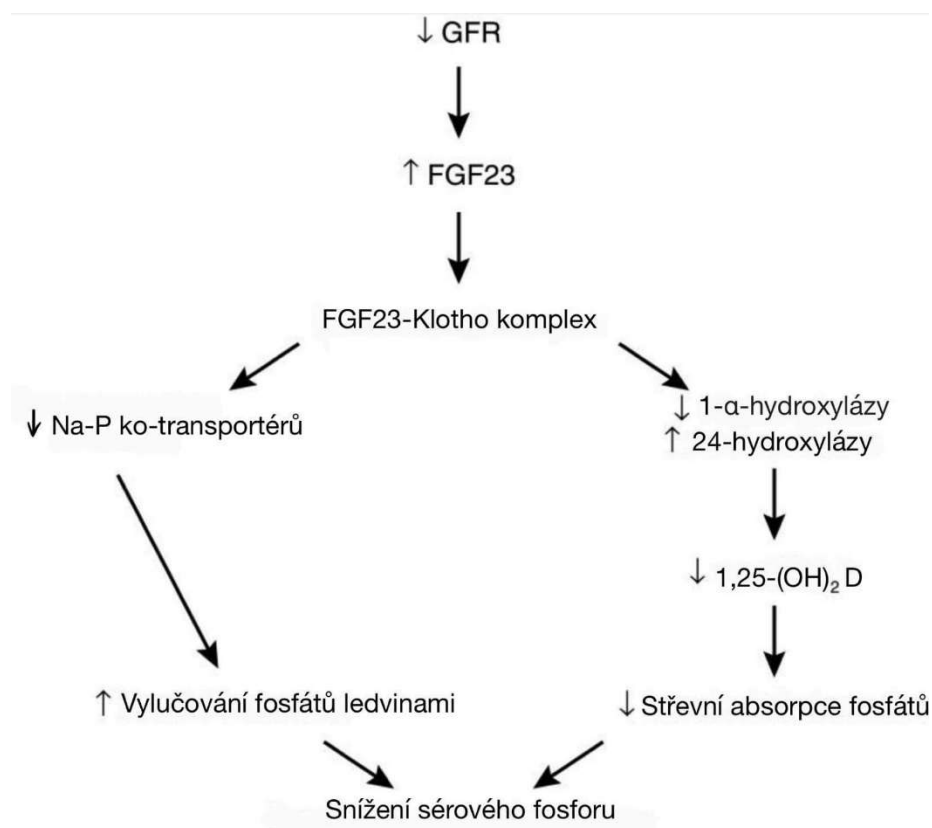
Obrázek 4 Struktura fibroblastového růstového faktoru a mechanismus jeho štěpení



Legenda: SPC motiv – subtilisinu podobný motiv proproteinkonvertázy (místo štěpení)

Zdroj: (Kawai 2016), upraveno

Obrázek 5 Mechanismus komplexu FGF23-Klotho při poklesu glomerulární filtrace



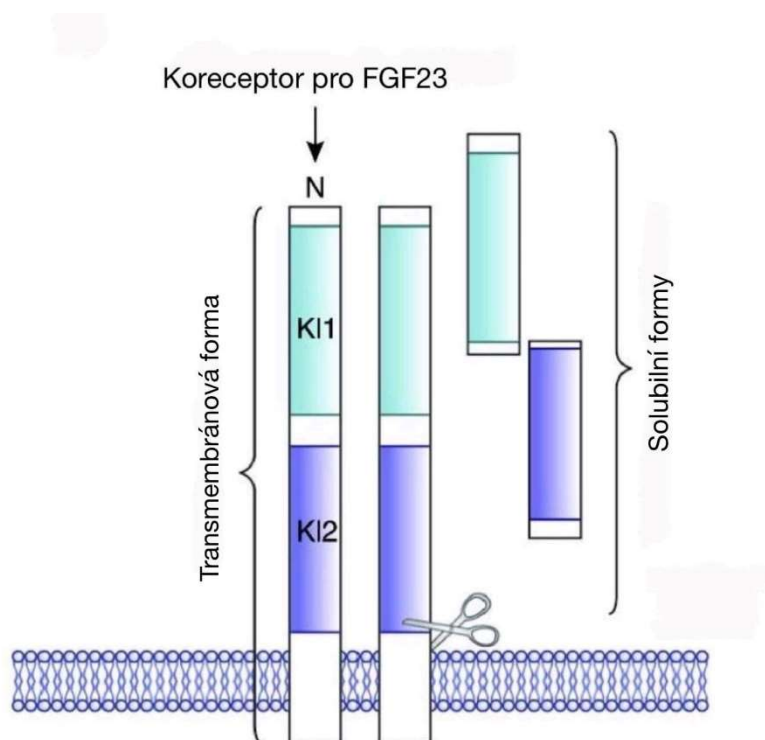
Zdroj: (Blaine et al. 2015), upraveno

3.4 Koreceptor Klotho

K objevu koreceptoru α -Klotho došlo v roce 1997, kdy byl identifikován jako gen související se stárnutím (Neyra et al. 2021). Protein α -Klotho je koreceptorem pro fibroblastový růstový faktor 23, který reguluje homeostázu fosfátů a metabolismus vitamínu D. Existují i formy β -Klotho a γ -Klotho, ale s jiným fyziologickým významem (Buchanan et al. 2020; Neyra et al. 2021). FGF23 uplatňuje své biologické účinky právě prostřednictvím aktivace FGFR receptoru a Klotho koreceptoru (Buchanan et al. 2020). Tento koreceptor je vysoce exprimován v ledvinách v distálním tubulu, ale nachází se i v mozku a v menší míře i v dalších orgánech (Kawai 2016; Lu a Hu 2017). Jedná se o 135 kDa jednoduchý transmembránový protein, který tvoří extracelulární, transmembránová a intracelulární karboxylová doména. Klotho koreceptor se vyskytuje na membránách tubulárních buněk anebo se vyskytuje i v oběhu v solubilní formě (sKL), která funguje jako humorální faktor. K tvorbě sKL dochází štěpením extracelulární domény transmembránového Klotho proteázami a uvolňováním z ledvin do oběhu jako cirkulující (solubilní) Klotho plné délky nebo jako fragmenty KL1 a KL2 (Obrázek 6) (Kawai 2016;

Neyra et al. 2021). Tyto formy Klotho hrají roli v antioxidaci, antiapoptóze a transportu iontů. Zásadní roli Klotho koreceptor hraje především v signalizaci FGF23, ale existuje i cesta, která je na přítomnosti Klotho nezávislá, a která vede například k rozvoji srdeční hypertrofie (Kawai 2016). Exprese Klotho koreceptoru v ledvinách a jeho solubilní formy v oběhu se snižuje s postupem chronického onemocnění ledvin. U pacientů postižených chronickým onemocněním ledvin se hladiny FGF23 zvyšují a předcházejí zvýšení hladin parathormonu a fosfátů (Kawai 2016; Neyra et al. 2021). Hladiny FGF23 se pravděpodobně zvyšují, aby došlo ke snížení retence fosfátů v rámci kompenzačního mechanismu, ale vzhledem k poklesu exprese α -Klotho koreceptoru v ledvinách tento mechanismus nemusí být u chronického onemocnění ledvin účinný (Kawai 2016).

Obrázek 6 Transmembránový Klotho koreceptor a jeho solubilní formy



Zdroj: (Neyra et al. 2021), upraveno

PRAKTICKÁ ČÁST

4 CÍL A ÚKOLY PRÁCE

4.1 Hlavní cíl

Hlavním cílem bakalářské práce bylo zhodnocení parametrů kalciofosfátového metabolismu u dialyzovaných pacientů v období tří let.

4.2 Dílčí cíle

1. Teorie regulace kalciofosfátového metabolismu u chronického onemocnění ledvin se zaměřením na roli FGF23.
2. Vyhodnocení laboratorních testů kalciofosfátového metabolismu a jejich vzájemných vazeb a rozdílů v období tří let (2019-2022).
3. Zhodnocení dynamiky změn vápníku, fosforu, 1-84 PTH a FGF23 za 3 roky.

5 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY

Pro zpracování této bakalářské práce byly zadány tyto výzkumné otázky:

Výzkumná otázka 1: Liší se hodnoty kalciofosfátového metabolismu u chronického onemocnění ledvin stádia 4 (G4) a stádia 5 (G5)?

Výzkumná otázka 2: Jaké jsou vzájemné korelace mezi parametry kalciofosfátového metabolismu u chronického renálního selhání stádia 4 (G4) a stádia 5 (G5)?

Výzkumná otázka 3: Jaký byl stav zásobení vitamínu D u dialyzovaných?

Výzkumná otázka 4: Existovaly rozdíly v laboratorních hodnotách kalciofosfátového metabolismu u pacientů ve stádiu G5 dle kategorií vitamínu D, korigovaného vápníku, sérového fosforu, 1-84 PTH a FGF23?

Výzkumná otázka 5: Jaká byla frekvence normokalcémie a normofosfatémie u stádia G4 a stádia G5 a lišila se?

Výzkumná otázka 6: Existovaly významné trendy v laboratorních parametrech kalciofosfátového metabolismu v tříletém období sledování?

6 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

Retrospektivní analýzou jsme sledovali laboratorní výsledky pacientů z dialyzačního oddělení Klatovské nemocnice, a.s. Data shromážděných laboratorních výsledků pochází z období od února 2019 do října 2022. Byl analyzován soubor čítající 163 pacientů, který je rozdělen na dvě skupiny podle klasifikace kategorie glomerulární filtrace u chronického onemocnění ledvin na skupinu G4 a G5. 14 pacientů se vyskytlo v obou kategoriích (9 mužů a 5 žen). Ve stádiu G4 bylo vyšetřeno 21 pacientů, z toho 9 žen (42,9 %) a 12 mužů (57,1 %). Ve stádiu G5 bylo vyšetřeno 156 pacientů, z toho 98 mužů (62,8 %) a 58 žen (37,2 %). Bylo provedeno 924 odběrů a ve většině případů byly odběry opakovány.

Analyzovali jsme jak jednorázové odběry, tak odběry opakované, a u kterých bylo současně prováděno stanovení albuminu, vápníku, fosforu, kreatininu, 25-OHD, 1,25-(OH)₂D, 1-84 PTH a FGF23. Odběry byly prováděny před dialýzou. Protože koncentraci celkového vápníku ovlivňuje koncentrace albuminu, byla hodnota vápníku korigována na koncentraci albuminu a hodnocena jako korigovaný vápník podle vzorce uvedeného níže. Hodnota 41,3 je medián koncentrace albuminu (Jabor 2008, strana 74).

$$Ca_{korig} = Ca_{měřený}[mmol/l] + 0,02 \times (41,3 - c_{albumin}[g/l])$$

Legenda: $c_{albumin}$ – koncentrace albuminu

Opakované odběry u jednoho pacienta byly analyzovány za účelem zjištění trendu laboratorních výsledků v čase. Pro malý počet pacientů ve skupině G4 jsme analyzovali pouze skupinu G5. Z celkového souboru jsme analyzovali trendy korigovaného vápníku, sérového fosforu, 1-84 PTH a FGF23 u 28 pacientů, kteří všichni podstoupili 12 odběrů. Odběry jsou prováděny přibližně po 3 měsících. U těchto 28 pacientů se jednalo o tříleté časové období sledování vývoje hodnot parametrů kalciofosfátového metabolismu.

7 METODIKA PRÁCE

7.1 Metody stanovení

Laboratorní stanovení albuminu, fosforu, vápníku a kreatininu bylo provedeno na automatizovaném biochemickém systému Architect ci8200 firmy Abbott, USA. Použitým materiálem bylo sérum.

Laboratorní měření 25-OHD, 1,25-(OH)₂D, 1-84 PTH a FGF23 probíhalo na biochemickém analyzátoru LIAISON® XL firmy DiaSorin, Itálie. Použitým materiálem pro měření 25-OHD a 1,25-(OH)₂D bylo sérum a pro měření 1-84 PTH a FGF23 byla použita EDTA plazma.

7.1.1 Stanovení albuminu

Albumin představuje zhruba 50 % hodnoty celkové bílkoviny a významně se podílí na udržování onkotického tlaku plazmy. Má transportní funkci, napomáhá transportu minerálů, hormonů štítné žlázy, neesterifikovaných mastných kyselin či nekonjugovaného bilirubinu. Jeho koncentrace v séru dosahuje hodnot od 35 do 50 g/l (Racek et al. 2021).

Jedná se o kolorimetrickou metodu, kde dochází k reakci s roztokem bromkresolové zeleně při pH 4,2 v reagentii, která se specificky váže na albumin ve vzorku pacienta. Vzniká barevný komplex zelenomodré barvy, jehož absorbance při vlnové délce 604 nm je přímo úměrná koncentraci albuminu ze vzorku pacienta (Abbott 2020a).

7.1.2 Stanovení fosforu

Princip metody je založen na reakci anorganického fosfátu s molybdenanem hexaamonným za vzniku komplexu heteropolykyseliny, jehož absorbance při vlnové délce 340 nm je přímo úměrná hladině anorganického fosforu v patientském vzorku a pro stanovení je nezbytné provedení slepého měření neboli blanku kvůli možné korekci nespecifické absorbance vzorku. Filtrát, který je zbavený proteinů není nutno připravovat při použití surfaktantu (Abbott 2018a).

7.1.3 Stanovení vápníku

Princip metody stanovení vápníku spočívá v reakci vápníku s barvivem Arsenazo III v kyselém prostředí za vzniku barevného chelátu. Zabarvení vzniklé touto reakcí se měří při vlnové délce 660 nm a je úměrné koncentraci vápníku v patientském vzorku (Abbott 2018b).

7.1.4 Stanovení kreatininu

Laboratorní stanovení kreatininu probíhá reakcí, která se odehrává v alkalickém pH. Kreatinin ve vzorku reaguje s kyselinou pikrovou za vzniku kreatinin-pikrátového komplexu. K absorpci tohoto komplexu dochází při vlnové délce 500 nm a rychlost nárůstu absorpance je přímo úměrná koncentraci kreatininu v patientském vzorku (Abbott 2020b). Problémem u této metody stanovení bývá, že částečně zachycuje interferující látky zvané Jaffé-pozitivní chromogeny, což je například glukóza, kyselina močová, kyselina askorbová a ketolátky (Racek et al. 2021).

7.1.5 Stanovení FGF23

Metodou stanovení fibroblastového růstového faktoru 23 je chemiluminiscenční imunoanalýza (CLIA). Jedná se o metodu sendvičového typu složenou ze tří kroků.

Pevnou fázi představuje specifická monoklonální protilátka vázaná na magnetické částice. Druhá monoklonální protilátka je vázaná na fluorescein (konjugát fluorescein-protilátka) a je specifická pro jiný epitop molekuly FGF23.

V průběhu první inkubace se FGF23 přítomný v patientských vzorcích naváže na konjugát protilátky. Po ukončení první inkubace se do reakce přidá pevná fáze a sendvičový komplex vznikne pouze v přítomnosti molekul FGF23, které přemostí obě protilátky. Následuje druhá inkubace, po které monoklonální protilátka proti fluoresceinu (navázaná na derivát izoluminolu) reaguje s monoklonální protilátkou proti FGF23, která je značena fluoresceinem a je navázána na pevnou fázi (magnetické částice). Po třetí inkubaci se nenavázaný materiál odstraní promývacím cyklem a poté se přidají startovací reagenty, které spustí zábleskovou chemiluminiscenční reakci. Světelný signál, který reakcí vzniká, odpovídá množství konjugátu izoluminol-protilátka a měří se fotonásobičem v relativních světelných jednotkách (RLU), jenž odpovídají koncentraci FGF23 ve vzorcích pacientů (DiaSorin 2018b).

7.1.6 Stanovení 25-OHD

Kvantitativní laboratorní stanovení 25-OHD probíhá za použití přímé kompetitivní chemiluminiscenční imunoanalýzy (CLIA).

V průběhu první inkubace dochází k uvolnění vazby mezi 25-OHD a jeho vazebnou bílkovinou a váže se na specifickou protilátku vázanou na pevnou fázi. Po deseti minutách se přidá další značená látka (vitamin D vázaný na derivát izoluminolu). Po uběhnutí další desetiminutové inkubace se materiál, který se nenavázal, odstraní v promývacím cyklu.

Poté se přidá startovací činidlo, čímž se zahájí záblesková chemiluminiscenční reakce. Fotonásobičem se měří světelný signál, který je nepřímo úměrný koncentraci 25-OHD přítomného v patientských vzorcích. Světelný signál se vyjadřuje v relativních světelných jednotkách vyzářeného světla (RLU) (DiaSorin 2020).

7.1.7 Stanovení 1,25-(OH)₂D

Laboratorní stanovení 1,25-(OH)₂D je založeno na principu tříkrokové sendvičové chemiluminiscenční imunoanalýzy. K navázání 1,25-(OH)₂D se využívá rekombinantní fúzní protein. Myší monoklonální protilátka pak specificky rozpoznává komplex rekombinantní fúzní protein-molekula 1,25-(OH)₂D.

V průběhu první inkubace se patientské vzorky inkubují s rekombinantním proteinem vázající molekulu 1,25-(OH)₂D a reakčním pufrům. Po skončení této inkubace se přidá do reakce pevná fáze obsahující specifickou monoklonální protilátku, na kterou se komplexy vzniklé během první inkubace navážou. Následuje druhá inkubace, a po jejím skončení se nenavázaný materiál odstraní promývacím cyklem. Třetím a posledním krokem je přidání konjugátu a následná inkubace, po které se nenavázaný materiál opět odstraní promývacím cyklem. Po odstranění nenavázaného materiálu se do reakce přidají startovací reagenty, které vyvolají chemiluminiscenční reakci. Světelný signál se měří fotonásobičem jako RLU, jenž jsou přímo úměrné koncentraci 1,25-(OH)₂D v patientském vzorku (DiaSorin 2018a).

7.1.8 Stanovení 1-84 PTH

Principem laboratorního stanovení 1-84 PTH je dvoukroková sendvičová analýza. Používají se dvě polyklonální protilátky pro vychytání a detekci 1-84 PTH. Jako materiál se používá EDTA plazma inkubovaná s polyklonální protilátkou konjugovanou s izoluminolem. Tato protilátka vykazuje vysokou specifickou vůči N-koncové části molekuly 1-84 PTH. Následuje inkubace, po které se do reakce přidají paramagnetické částice, které nesou druhou polyklonální protilátku, jenž naopak váže C-koncovou část molekuly 1-84 PTH. Použití těchto protilátek je důležité proto, abychom se vyvarovali křížené reaktivitě s fragmenty. V pořadí je druhá inkubace, po které se materiál, který se nenavázal, odstraní promývacím cyklem. Po promytí se do reakce přidají startovací činidla a zahájí se tím záblesková chemiluminiscenční reakce. Fotonásobič detekuje RLU, jenž jsou přímo úměrné koncentraci 1-84 PTH v patientském vzorku (DiaSorin 2016).

7.2 Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena s užitím software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Pro měřené parametry v celém souboru a v jednotlivých skupinách byly počítány základní statistické údaje, a to průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, rozpětí mezi kvartily, minimum a maximum. Výsledky byly zaznamenány to tzv. Box & Whisker Plot grafů (krabicových grafů) a Histogramů.

Rozdíly zkoumaných parametrů mezi danými skupinami byly testovány pomocí neparametrické analýzy rozptylu za použití Wilcoxon two sample testu a Kruskal-Wallisova testu. Četnosti kategoričkových znaků mezi zkoumanými skupinami byly testovány pomocí Chi-square testu. Vztahy mezi zkoumanými parametry byly zkoumány pomocí Spearmanova korelačního koeficientu.

Statistická významnost změn hodnot v čase byla testována pomocí Friedmanova ANOVA (Analysis of Variance) testu rozdílu v čase a lineární regresí. Friedmanova ANOVA je test, který patří do sady neparametrických závislých testů, takže pro ně nemusí být splněna normalita dat. Cílem tohoto testu je hodnocení, zda se u sledovaného parametru liší jeho vývoj v čase. Friedmanova ANOVA testem lze testovat buď jako párové pozorování nebo jím lze porovnávat více časových okamžiků za sebou.

Statistická významnost byla stanovena na hranici $\alpha = 5\%$.

8 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

Byl analyzován soubor čítající 163 pacientů, který je rozdělen na dvě skupiny podle klasifikace kategorie glomerulární filtrace u chronického onemocnění ledvin na skupinu G4 a G5. 14 pacientů se vyskytlo v obou kategoriích (9 mužů a 5 žen). Ve stádiu G4 bylo vyšetřeno 21 pacientů, z toho 9 žen (42,9 %) a 12 mužů (57,1 %). Ve stádiu G5 bylo vyšetřeno 156 pacientů, z toho 98 mužů (62,8 %) a 58 žen (37,2 %). Ve většině případů byly odběry opakovány každé 3 měsíce, a to až do 12 opakování. Celkem bylo provedeno 924 odběrů, z toho 37 ve stádiu G4 a 887 ve stádiu G5. 96 % měření bylo provedeno u stádia G5 a 4% měření bylo provedeno u stádia G4 (**Tabulka 4**). Počet měření u skupiny G4 a G5 znázorňuje **Tabulka 5** a **Tabulka 6**.

Tabulka 4 Celkový počet měření u skupiny G4 a G5

Kategorie GFR	N	Zastoupení v %
G4	37	4
G5	887	96

Legenda: G4 – čtvrté stádium chronického onemocnění ledvin dle GFR; G5 – páté stádium chronického onemocnění ledvin dle GFR; N – počet naměřených hodnot

Zdroj: vlastní data

Tabulka 5 Počet měření a počet pacientů podle pohlaví u skupiny G4

Pohlaví	N	Počet měření v %	Počet pacientů	Zastoupení pacientů v %
Ženy	13	35,14	9	42,9
Muži	24	64,86	12	57,1

Legenda: N – počet naměřených hodnot

Zdroj: vlastní data

Tabulka 6 Počet měření a počet pacientů podle pohlaví u skupiny G5

Pohlaví	N	Počet měření v %	Počet pacientů	Zastoupení pacientů v %
Ženy	338	38,11	58	37,2
Muži	549	61,89	98	62,8

Legenda: N – počet naměřených hodnot

Zdroj: vlastní data

8.1 Statistická deskripce skupiny G4

Vzhledem k nízké četnosti měření u skupiny G4 nebylo testováno Gaussovské rozložení měřených dat testem normality (Kolmogorov-Smirnov test). Vyšetření u této skupiny bylo u všech parametrů celkem 37 (**Tabulka 7**).

Tabulka 7 Statistická deskripce skupiny G4

Parametr	N	Min	Q1	Med	Q3	Max	Průměr	SD
Věk [roky]	37	42	69	77	85	90	75	12,12
Fosfor [mmol/l]	37	0,36	1,01	1,15	1,46	2,56	1,2	0,43
Vápník [mmol/l]	37	1,86	2,19	2,25	2,37	2,58	2,3	0,16
Ca korig [mmol/l]	37	2,13	2,29	2,4	2,46	2,62	2,4	0,13
Albumin [g/l]	37	26,1	32,2	35,3	37,6	42,6	34,8	4,73
Kreatinin [μmol/l]	37	172	226	225	285	395	258,1	45,02
1-84 PTH [pmol/l]	37	0,53	5,58	8,34	11,8	64,3	11,1	12,61

FGF23 [pg/ml]	37	21,2	187,8	381,4	777,7	9112,0	788,6	1525,93
1,25-(OH) ₂ D [pmol/l]	37	12	30,7	40,8	53,6	108	45,5	23,58
25-OHD [nmol/l]	37	12,7	35,2	56,9	73,5	114	56,6	25,56

Legenda: N – počet naměřených hodnot; Min – nejmenší hodnota; Q1 – dolní kvartil; Med – medián; Q3 – horní kvartil; Max – největší hodnota; SD – směrodatná odchylka

Zdroj: vlastní data

8.2 Statistická deskripce skupiny G5

Vyšetření u skupiny G5 bylo provedeno celkem 887, pouze u 1,25-(OH)₂D bylo o jedno měření méně (886). U jednotlivých parametrů jsme sledovali jejich minimální hodnoty, dolní kvartily, hodnoty mediánů, horní kvartily, průměry hodnot měření a směrodatné odchylky. Zároveň jsme testovali rozložení měřených dat v souboru pomocí testu normality (Kolmogorov-Smirnov test). Gaussovské (normální) rozložení bylo nalezeno pouze u parametru 25-OHD (**Tabulka 8**).

Tabulka 8 Statistická deskripce skupiny G5

Parametr	N	Min	Q1	Med	Q3	Max	Průměr	SD	Gauss. rozl. dat
Věk [roky]	887	26	66	73	78	97,0	71	12,72	Ne
Fosfor [mmol/l]	887	0,34	1,32	1,62	1,99	3,87	1,6	0,54	Ne
Vápník [mmol/l]	887	1,33	2,13	2,25	2,38	3,11	2,2	0,2	Ne
Ca korig [mmol/l]	887	1,47	2,23	2,33	2,47	3,14	2,3	0,18	Ne

Albumin [g/l]	887	15,7	34,6	37,2	39,6	48,8	36,8	4,48	Ne
Kreatinin [μmol/l]	887	264	520,0	639,0	794,0	1398	662,5	200,82	Ne
1-84 PTH [pmol/l]	887	0,424	4,8	9,1	17,7	116	13,1	13,15	Ne
FGF23 [pg/ml]	887	18	571	2384	9537	501500	12633	35227,7	Ne
1,25-(OH) ₂ D [pmol/l]	886	12	30,6	53,5	80,8	317	62,8	42,75	Ne
25-OHD [nmol/l]	887	10	44,2	59,6	74,2	162	59,6	22,83	Ano

Legenda: N – počet naměřených hodnot; Min – nejmenší hodnota; Q1 – dolní kvartil; Med – medián; Q3 – horní kvartil; Max – největší hodnota; SD – směrodatná odchylka; Gauss. rozl. dat – Gaussovské rozložení dat

Zdroj: vlastní data

8.3 Rozdíly distribucí hodnot sledovaných parametrů mezi skupinami

G4 a G5

Zastoupení měření u jednotlivých pohlaví bylo testováno Chi-square testem a významně se nelišilo.

Pomocí Wilcoxonova párového testu jsme testovali rozdíly u měřených parametrů mezi skupinami G4 a G5 a našli jsme statisticky významně nižší hodnoty fosforu, kreatininu v séru a FGF23 v plazmě u skupiny G4. Skupina G4 byla o 4 roky starší než skupina G5 a měla o 12,7 pmol/l nižší hladiny 1,25-(OH)₂D a o 1,9 g/l nižší koncentraci albuminu. Skupiny G4 a G5 se vzájemně statisticky významně nelišily v hodnotách korigovaného vápníku, 1-84 PTH a 25-OHD (**Tabulka 9**).

Tabulka 9 Rozdíly distribucí hodnot sledovaných parametrů mezi G4 a G5

Parametr	Medián G4	Medián G5	Statistická významnost (p)
Věk [roky]	77	73	=0,0132
Fosfor [mmol/l]	1,15	1,62	<0,0001
Vápník [mmol/l]	2,25	2,25	n.s.
Ca korig [mmol/l]	2,404	2,332	n.s.
Albumin [g/l]	35,3	37,2	=0,0070
Kreatinin [μ mol/l]	255	639	<0,0001
1-84 PTH [pmol/l]	8,34	9,14	n.s.
FGF23 [pg/ml]	381,4	2384	<0,0001
1,25-(OH) ₂ D [pmol/l]	40,8	53,5	=0,0268
25-OHD [nmol/l]	56,9	59,6	n.s.

Legenda: G4 – čtvrté stádium CKD podle GFR; G5 páté stádium CKD podle GFR; p – hodnota udávající statistickou významnost

Zdroj: vlastní data

8.4 Vztahy mezi sledovanými parametry u skupiny G5

Pomocí Spearmanova korelačního koeficientu (r) jsme testovali pořadovou korelaci pouze u skupiny G5, jelikož se zde nachází větší počet pacientů. Spearmanův korelační koeficient dává odpověď na otázku vztahu mezi proměnnými. Nabývá hodnot od -1 do +1. Je-li korelační koeficient vyšší než 0, jedná se o pozitivní vztah. Čím vyšší je parametr 1, tím vyšší je i parametr 2. Pokud je naopak korelační koeficient nižší než 0, jedná se o korelaci negativní. Čím vyšší je parametr 1, tím nižší je parametr 2. Hodnota r pak ukazuje sílu tohoto vztahu (míru korelace). Míru korelace jsme hodnotili dle **Tabulky 10**. Hodnota p značí, zda je daný korelační koeficient (r) statisticky významný ($< 0,05$), či nikoliv ($> 0,05$).

Tabulka 10 Stupně korelace podle hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu (*r*)

Hodnota <i>r</i>	Míra korelace
0,90-1,00	Velmi vysoká
0,70-0,89	Vysoká
0,50-0,69	Střední
0,30-0,49	Nízká
0,00-0,29	Velmi nízká

Legenda: *r* – Spearmanův korelační koeficient

Zdroj: (ACREA 2020)

Střední pozitivní korelace byla zjištěna pouze u parametru FGF23 v porovnání s fosforem ($r = 0,659$). Nízkou pozitivní korelaci vykazuje FGF23 v porovnání s korigovaným vápníkem ($r = 0,399$), vápníkem ($r = 0,421$) a kreatininem ($r = 0,491$). Velmi nízká pozitivní korelace byla nalezena mezi parametry FGF23 a 1,25-(OH)₂D ($r = 0,210$), FGF23 a albuminem ($r = 0,122$) a 1-84 PTH v porovnání s fosforem ($r = 0,133$).

Nízká negativní korelace byla nalezena mezi 1-84 PTH a korigovaným vápníkem ($r = -0,424$). Velmi nízkou negativní korelaci vykazuje FGF23 v porovnání s věkem ($r = -0,153$), 1-84 PTH s 1,25-(OH)₂D ($r = -0,236$), 1-84 PTH s 25-OHD ($r = -0,138$) a FGF23 v porovnání s 1-84 PTH ($r = -0,101$).

Korelace nebyla nalezena mezi FGF23 a 25-OHD, 1-84 PTH a albuminem a mezi 1-84 PTH a kreatininem. V **Tabulce 11**, **Tabulce 12** a **Tabulce 13** jsou uvedeny hodnoty *r* a *p* a počty vyšetření (*N*), které byly provedeny u stanovení jednotlivých parametrů.

Tabulka 11 Vztahy mezi FGF23 a ostatními sledovanými parametry u skupiny G5

Parametry	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>N</i>
FGF23 vs věk	=-0,153	<0,0001	887
FGF23 vs 1,25-(OH) ₂ D	=0,210	<0,0001	886
FGF23 vs 25-OHD	Není korelace	n.s.	887

FGF23 vs albumin	=0,122	=0,0003	887
FGF23 vs vápník	=0,421	<0,0001	887
FGF23 vs Ca korig	=0,399	<0,0001	887
FGF23 vs fosfor	=0,659	<0,0001	887
FGF23 vs kreatinin	=0,491	<0,0001	887

Legenda: r – Spearmanův korelační koeficient; p – hodnota udávající statistickou významnost; N – počet naměřených hodnot

Zdroj: vlastní data

Tabulka 12 *Vztahy mezi 1-84 PTH a ostatními sledovanými parametry u skupiny G5*

Parametry	r	p	N
1-84 PTH vs věk	=-0,086	=0,0102	887
1-84 PTH vs 1,25-(OH) ₂ D	=-0,236	<0,0001	886
1-84 PTH vs 25-OHD	=-0,138	<0,0001	887
1-84 PTH vs albumin	Není korelace	n.s.	887
1-84 PTH vs vápník	=-0,361	<0,0001	887
1-84 PTH vs Ca korig	=-0,424	<0,0001	887
1-84 PTH vs fosfor	=0,133	<0,0001	887
1-84 PTH vs kreatinin	Není korelace	n.s.	887

Legenda: r – Spearmanův korelační koeficient; p – hodnota udávající statistickou významnost; N – počet naměřených hodnot

Zdroj: vlastní data

Tabulka 13 Vztah mezi FGF23 a 1-84 PTH u skupiny G5

Parametry	r	p	N
FGF23 vs 1-84 PTH	=-0,101	=0,0027	887

Legenda: r – Spearmanův korelační koeficient; p – hodnota udávající statistickou významnost; N – počet naměřených hodnot

Zdroj: vlastní data

8.5 Stav zásobení vitamínem D u dialyzovaných pacientů

Zjištěné výsledky jsme rozdělili na 4 skupiny dle hodnot 25-OHD, a to v souladu s doporučeními Endocrine Society (Holick et al. 2011). Ve sledovaném souboru mělo deficit vitamínu D, tj. méně než 50 nmol/l, 32,81 % měření, z toho těžký deficit 7,78 %. Dostatek 25-OHD byl zjištěn pouze u 23,9 % měření (Tabulka 14).

Tabulka 14 Stav zásobení organismu vitamínem D podle Endocrine Society

Kategorie 25-OHD [nmol/l]	N	Zastoupení v %
< 24,9 – těžký deficit	69	7,78
25,0 až 49,9 – deficit	222	25,03
50,0 až 74,9 – mírný deficit	384	43,29
≥ 75 – dostatek	212	23,9

Legenda: N – počet naměřených hodnot

Zdroj: vlastní zpracování dle (Holick et al. 2011)

8.6 Porovnání hodnot sledovaných parametrů dle hladin 25-OHD

V následujících dvou tabulkách (Tabulka 15 a Tabulka 16) jsou zobrazeny hodnoty mediánů, dolních kvartilů a horních kvartilů pro jednotlivé sledované parametry členěné do skupin dle hladiny 25-OHD.

Tabulka 15 Porovnání hodnot 1,25-(OH)₂D; 1,84-PTH a FGF23 dle hladin 25-OHD

Kategorie 25-OHD [nmol/l]	1,25-(OH) ₂ D [pmol/l]			1-84 PTH [pmol/l]			FGF23 [pg/ml]		
	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3
< 24,9	25,25	12	49,4	16,4	6,45	24,6	844,7	256,9	5218
25,0-49,9	34,95	21,7	64,6	9,73	6,12	18	2688	664,8	12750
50,0-74,9	57	37,25	80,7	8,25	4,63	15,8	2624	624,05	8150,5
≥ 75	67,4	48,1	95,2	7,965	4,115	16,1	2355,5	546,95	10279

Legenda: Med – medián; Q1 – dolní kvartil; Q3 – horní kvartil

Zdroj: vlastní data

Tabulka 16 Porovnání hodnot korigovaného vápníku, fosforu a kreatininu dle hladin 25-OHD

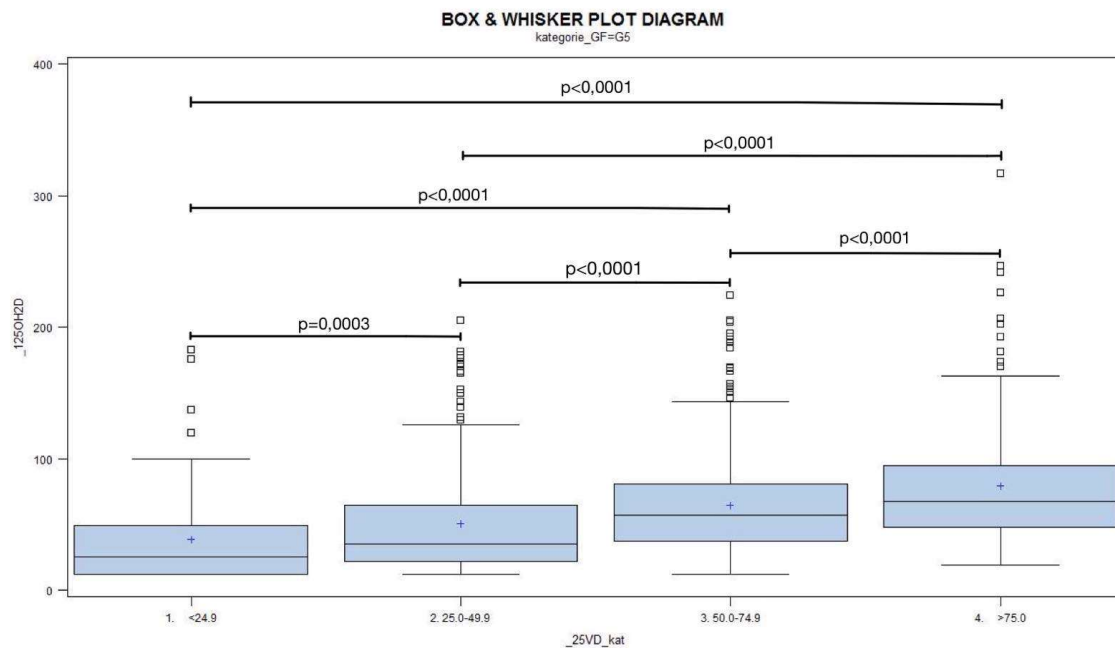
Kategorie 25-OHD [nmol/l]	Ca korig [mmol/l]			Fosfor [mmol/l]			Kreatinin [μmol/l]		
	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3
< 24,9	2,3	2,17	2,382	1,7	1,25	2,2	616,0	443,0	791,0
25,0-49,9	2,33	2,212	2,442	1,705	1,37	2,1	642,5	522,0	841,0
50,0-74,9	2,33	2,233	2,47	1,57	1,31	1,91	636,0	528,5	779,5
≥ 75	2,36	2,248	2,489	1,62	1,33	1,91	652,5	513,0	796,0

Legenda: Med – medián; Q1 – dolní kvartil; Q3 – horní kvartil

Zdroj: vlastní data

Hladiny 1,25-(OH)₂D se statisticky významně lišily mezi jednotlivými kategoriemi dle hodnot 25-OHD. Hodnoty p Wilcoxonova párového testu jsou uvedeny na krabicovém grafu (Obrázek 7).

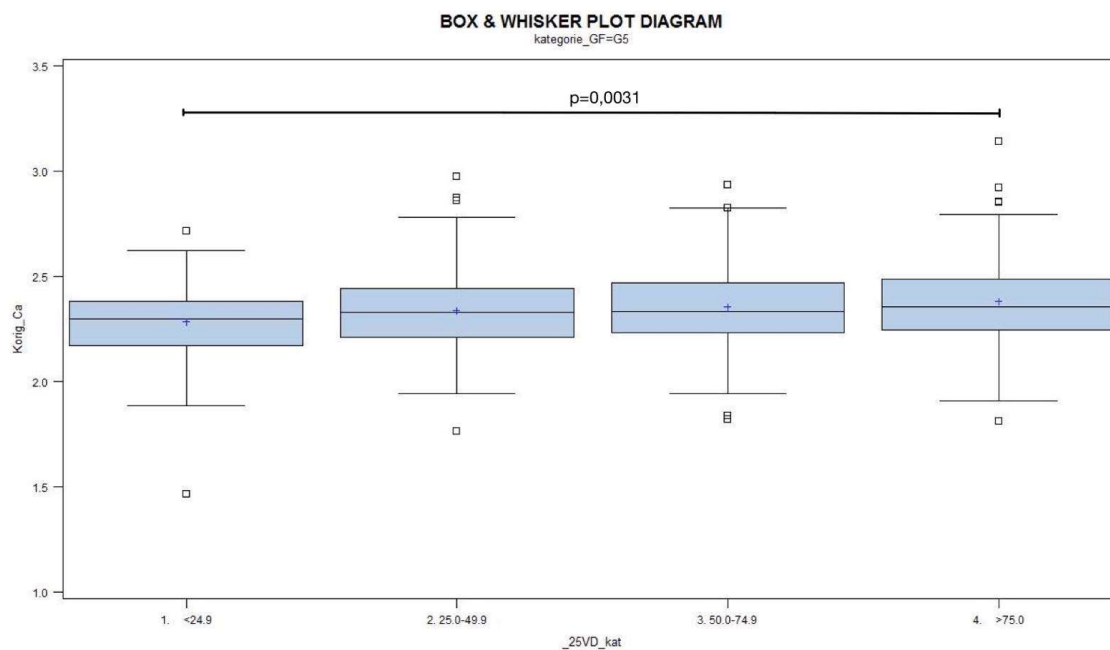
Obrázek 7 Grafické znázornění hladin sérového 1,25-(OH)₂D v závislosti na 25-OHD



Zdroj: vlastní data

Hodnoty korigovaného vápníku se statisticky významně lišily pouze mezi kategoriemi těžkého deficitu a dostatku 25-OHD. Korigovaný vápník byl signifikantně nižší v kategorii těžkého deficitu. Hodnoty p Wilcoxonova párového testu je uvedena na krabicovém grafu (**Obrázek 8**).

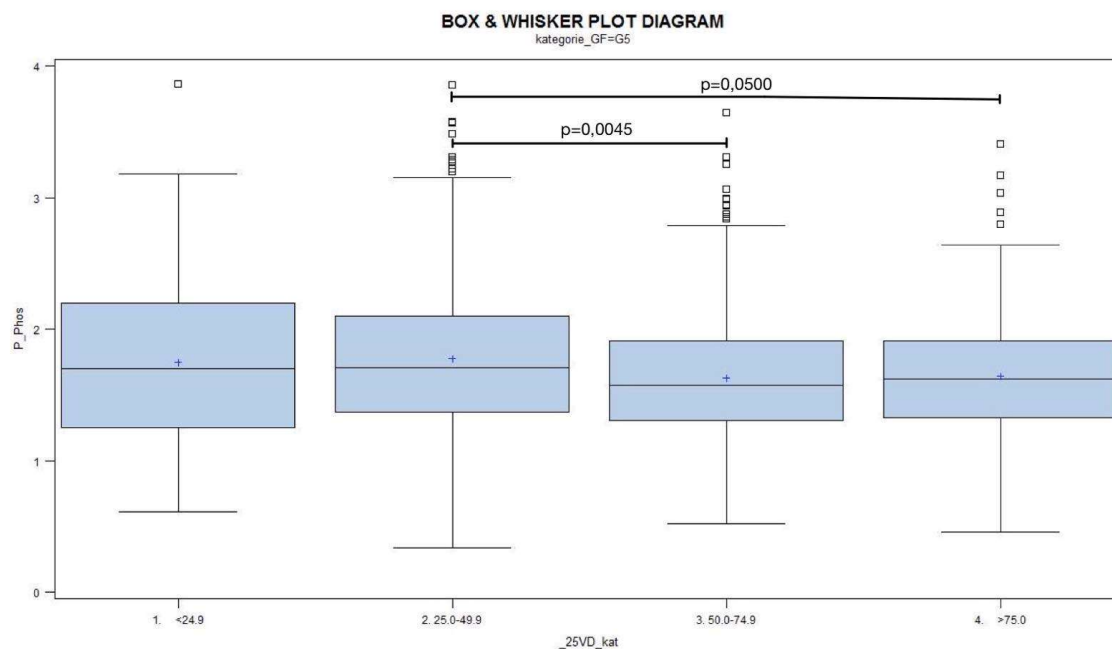
Obrázek 8 Grafické znázornění hladin korigovaného vápníku v závislosti na 25-OHD



Zdroj: vlastní data

Hodnoty fosforu byly statisticky významně nižší v kategorii mírného deficitu a dostatku 25-OHD oproti kategorii nedostatku vitamínu D. Hodnoty p Wilcoxonova párového testu jsou uvedeny na krabicovém grafu (**Obrázek 9**).

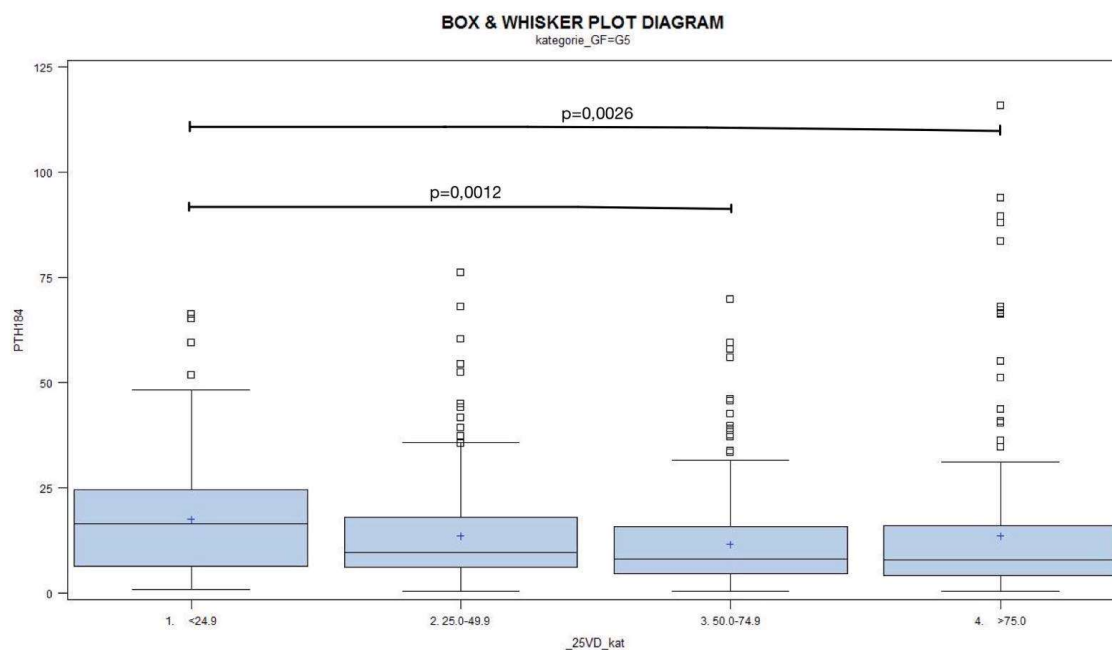
Obrázek 9 Grafické znázornění hladin sérového fosforu v závislosti na 25-OHD



Zdroj: vlastní data

Hodnoty 1-84 PTH byly signifikantně významně nižší v kategorii těžkého deficitu oproti kategoriím mírného deficitu a dostatku 25-OHD. Hodnoty Wilcoxonova párového testu (p) jsou uvedeny na krabicovém grafu (**Obrázek 10**).

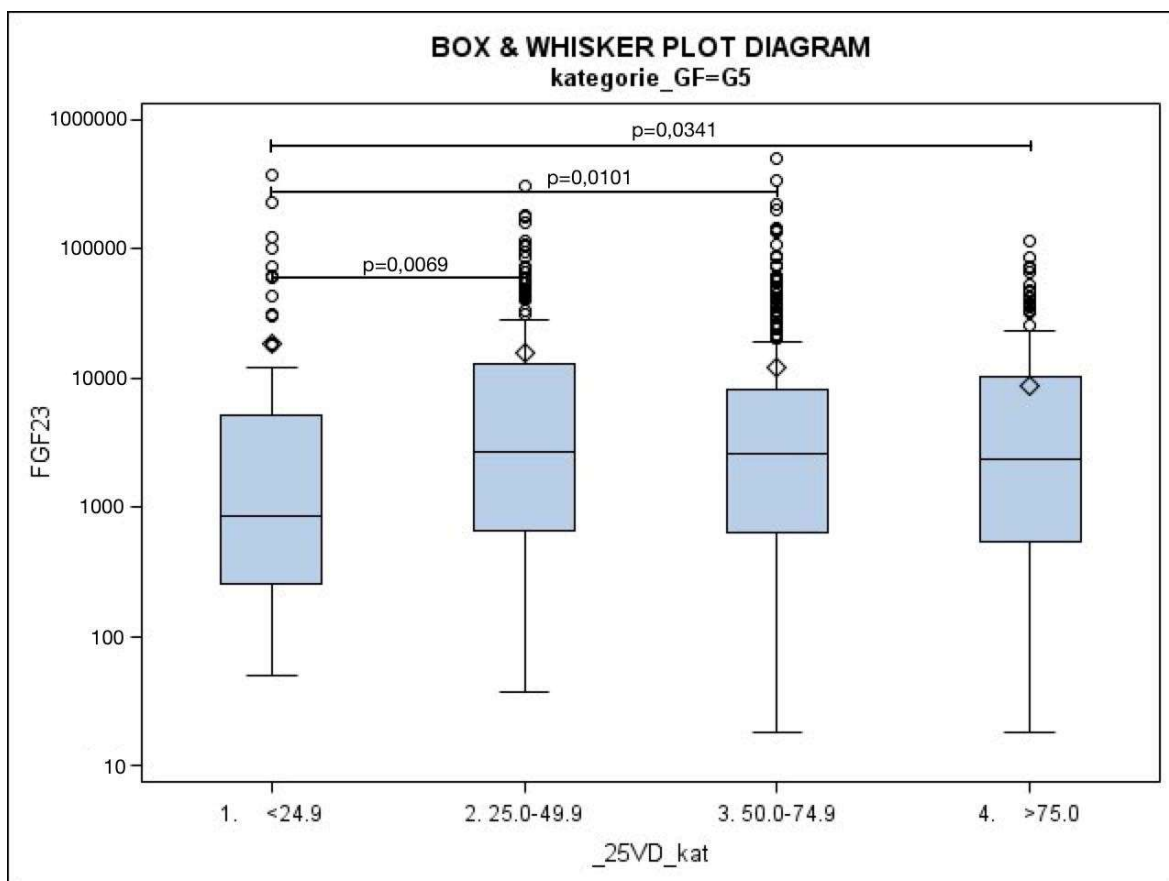
Obrázek 10 Grafické znázornění hladin 1-84 PTH v závislosti na 25-OHD



Zdroj: vlastní data

Hodnoty FGF23 byly významně nižší v kategorii deficitu oproti kategorii těžkého deficitu 25-OHD. Vyšší hodnoty FGF23 byly naměřeny i v kategorii mírného deficitu oproti těžkému deficitu 25-OHD a v kategorii dostatku proti kategorii těžkého deficitu. Hodnoty p Wilcoxonova párového testu jsou uvedeny na krabicovém grafu (**Obrázek 11**).

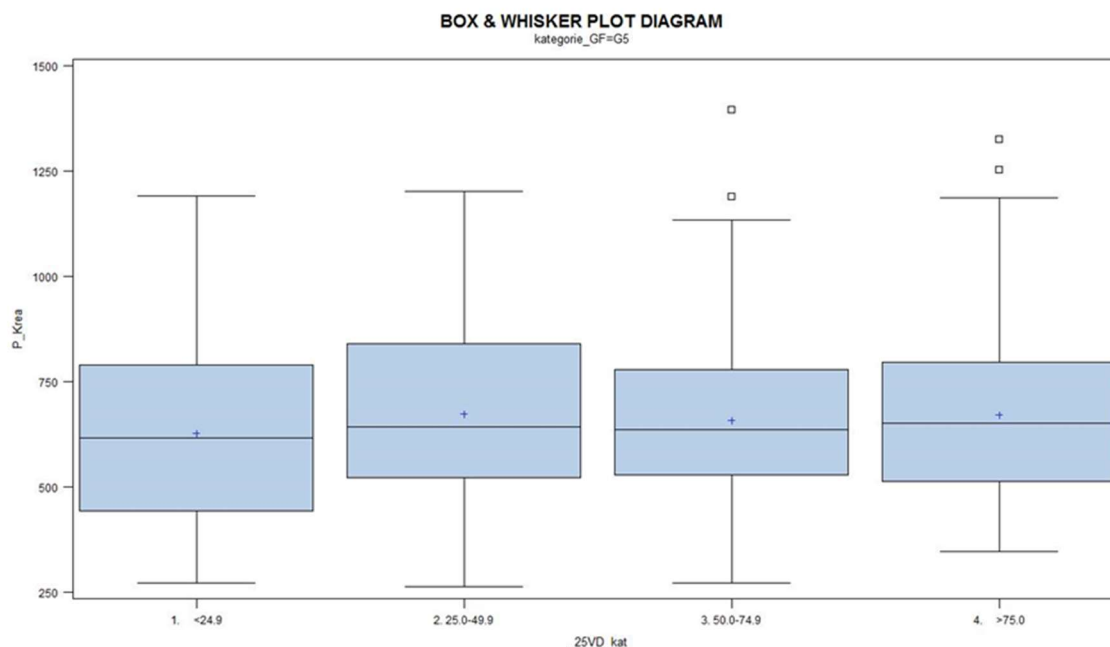
Obrázek 11 Grafické znázornění hladin FGF23 v závislosti na 25-OHD



Zdroj: vlastní data

U hodnot kreatininu dle kategorie 25-OHD nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl (**Obrázek 12**).

Obrázek 12 Grafické znázornění hladin kreatininu v závislosti na 25-OHD



Zdroj: vlastní data

Dle kategorie hladin vitamínu D se statisticky významně lišily hladiny sérového 1,25-(OH)₂D s nejvyššími koncentracemi v kategorii dostatku 25-OHD. Hodnoty FGF23 byly paradoxně signifikantně nižší u těžkého deficitu oproti ostatním kategoriím. Naopak signifikantně nižší byly hodnoty sérového fosforu u pacientů s mírným deficitem či nedostatkem 25-OHD. Nižší hodnoty 1-84 PTH byly naměřeny u pacientů s dostatkem 25-OHD či mírným deficitem oproti skupině pacientů s deficitem 25-OHD.

8.7 Porovnání hodnot sledovaných parametrů dle hladin fosforu

Naměřené výsledky jsme rozdělili na 3 skupiny dle hodnot sérového fosforu, tj. nižší než norma, norma a vyšší než norma. Kategorie jsme určili na základě referenčních mezí užívaných v laboratoři Klatovské nemocnice, a.s. (**Tabulka 17**) (Oddělení klinických laboratoří 2018).

64,71 % měření se nacházelo nad horní referenční mezí sérového fosforu. Hodnoty nižší, než dolní referenční mez jsme zaznamenali pouze u 4,4 % případů.

Tabulka 17 Skupiny hodnot sérového fosforu dle referenčních mezí laboratoře Klatovské nemocnice, a.s.

Kategorie fosforu [mmol/l]	N	Zastoupení v %
< 0,83 – nižší než norma	39	4,4
0,84 – 1,45 – norma	274	30,89
≥ 1,46 – vyšší než norma	574	64,71

Legenda: N – počet naměřených hodnot

Zdroj: (Oddělení klinických laboratoří 2018)

Tabulka 18 a Tabulka 19 shrnují hodnoty mediánů, dolních kvartilů (Q1) a horních kvartilů (Q3) pro jednotlivé sledované parametry členěné do kategorií dle hodnoty sérového fosforu.

Tabulka 18 Porovnání hodnot 1,25-(OH)₂D; 1-84 PTH a FGF23 dle hladin sérového fosforu

Kategorie fosforu [mmol/l]	1,25-(OH) ₂ D [pmol/l]			1-84 PTH [pmol/l]			FGF23 [pg/ml]		
	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3
< 0,83	44,8	23,2	72,3	4,8	1,94	7,89	119,6	41	395,1
0,84-1,45	51,9	30,9	75,4	8,74	4,87	15,5	554,45	236,7	1898
≥ 1,46	54,8	31,2	85,3	9,85	5,05	18,9	4913,5	1536	17280

Legenda: Med – medián; Q1 – dolní kvartil; Q3 – horní kvartil

Zdroj: vlastní data

Tabulka 19 Porovnání hodnot 25-OHD, korigovaného vápníku a kreatininu dle kategorií sérového fosforu

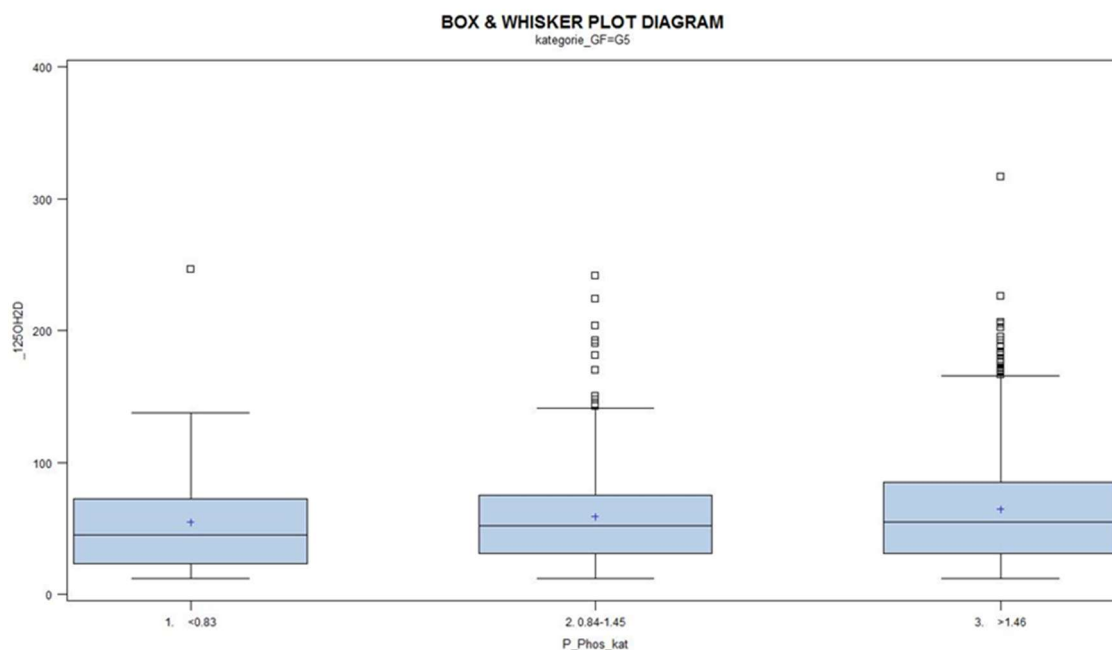
Kategorie fosforu [mmol/l]	25-OHD [nmol/l]			Ca korig [mmol/l]			Kreatinin [μmol/l]		
	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3
< 0,83	60,3	48,7	72,2	2,294	2,198	2,42	441	388	550
0,84-1,45	61,75	43,7	74,4	2,317	2,238	2,416	562	431	708
≥ 1,46	58,9	43,6	74,2	2,346	2,226	2,504	679	555	843

Legenda: Med – medián; Q1 – dolní kvartil; Q3 – horní kvartil

Zdroj: vlastní data

Hodnoty 1,25-(OH)₂D se dle kategorií sérového fosforu statisticky významně nelišily (**Obrázek 13**).

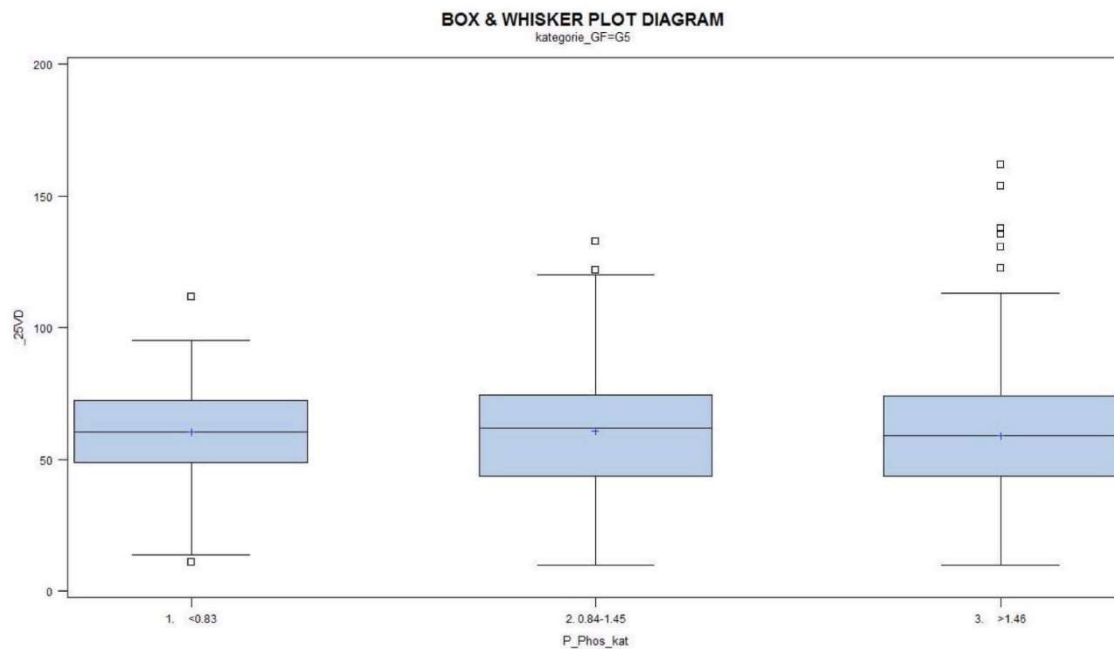
Obrázek 13 Grafické znázornění hladin 1,25-(OH)₂D v závislosti na sérovém fosforu



Zdroj: vlastní data

U hodnot 25-OHD dle kategorie sérového fosforu nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl (**Obrázek 14**).

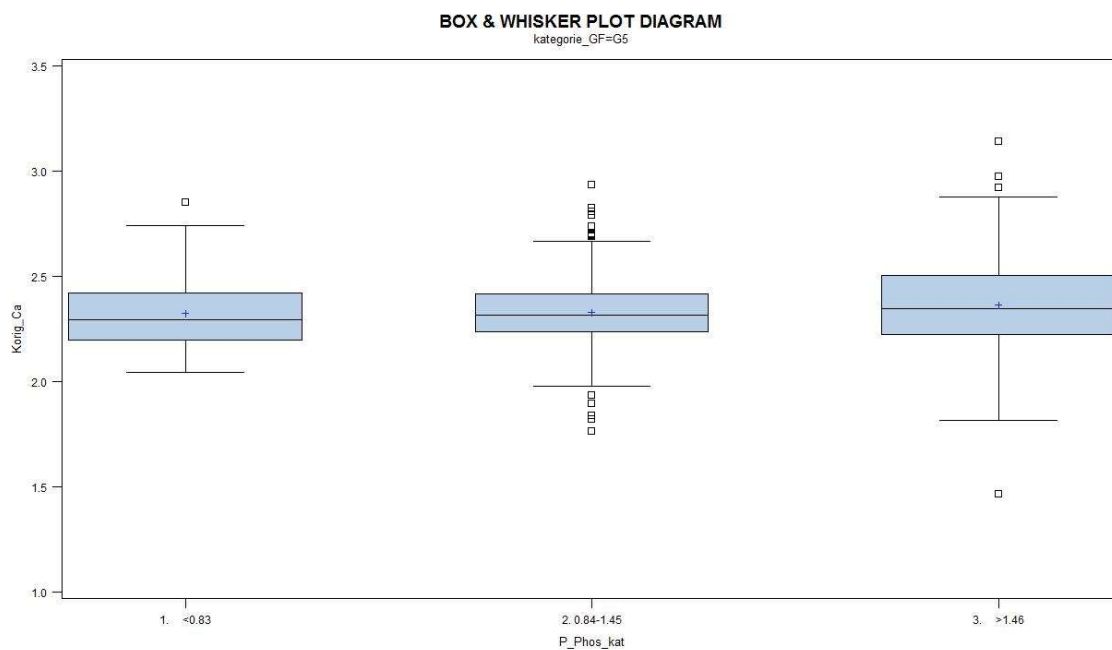
Obrázek 14 Grafické znázornění hladin 25-OHD v závislosti na sérovém fosforu



Zdroj: vlastní data

Hodnoty korigovaného vápníku se dle kategorie sérového fosforu statisticky významně nelišily (**Obrázek 15**).

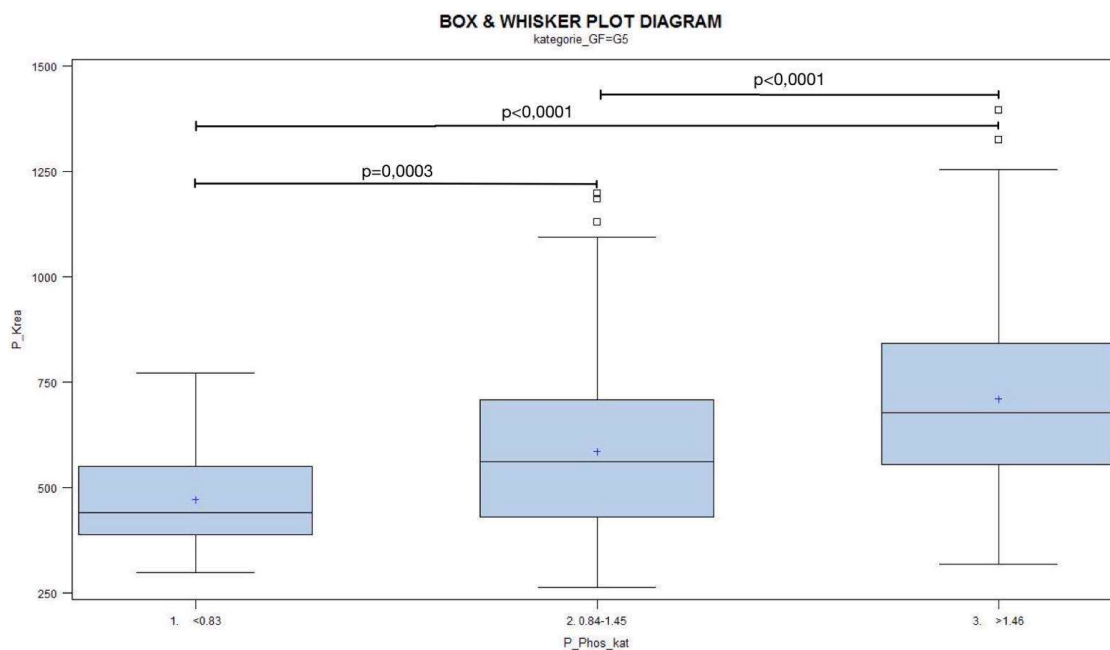
Obrázek 15 Grafické znázornění hladin korigovaného vápníku v závislosti na sérovém fosforu



Zdroj: vlastní data

Byl nalezen statisticky významný rozdíl hodnot kreatininu mezi všemi kategoriemi sérového fosforu. Nejnižší rozdíl byl u hodnot sérového fosforu pod dolní referenční mezí a nejvyšší u hodnot nad horní referenční mezí. Hodnoty p Wilcoxonova párového testu jsou znázorněny na krabicovém grafu (**Obrázek 16**).

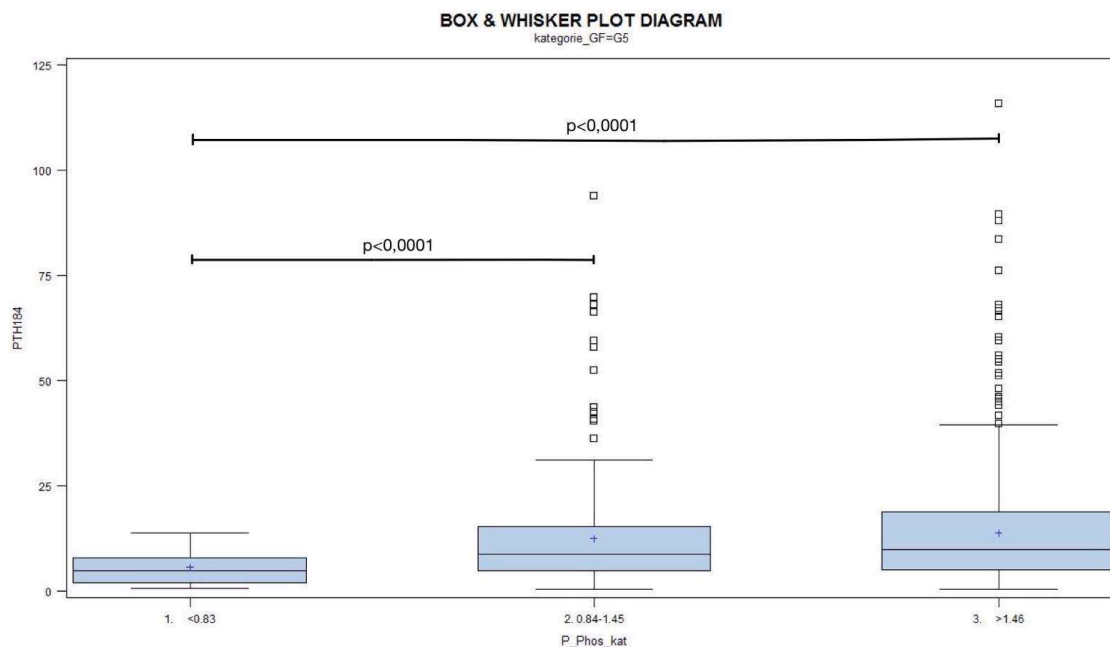
Obrázek 16 Grafické znázornění hladin kreatininu v závislosti na sérovém fosforu



Zdroj: vlastní data

Hodnoty 1-84 PTH byly významně nižší u kategorie hodnot sérového fosforu pod dolní referenční mezí v porovnání s oběma zbývajících kategoriemi. Hodnoty p Wilcoxonova párového testu jsou uvedeny na krabicovém grafu (**Obrázek 17**).

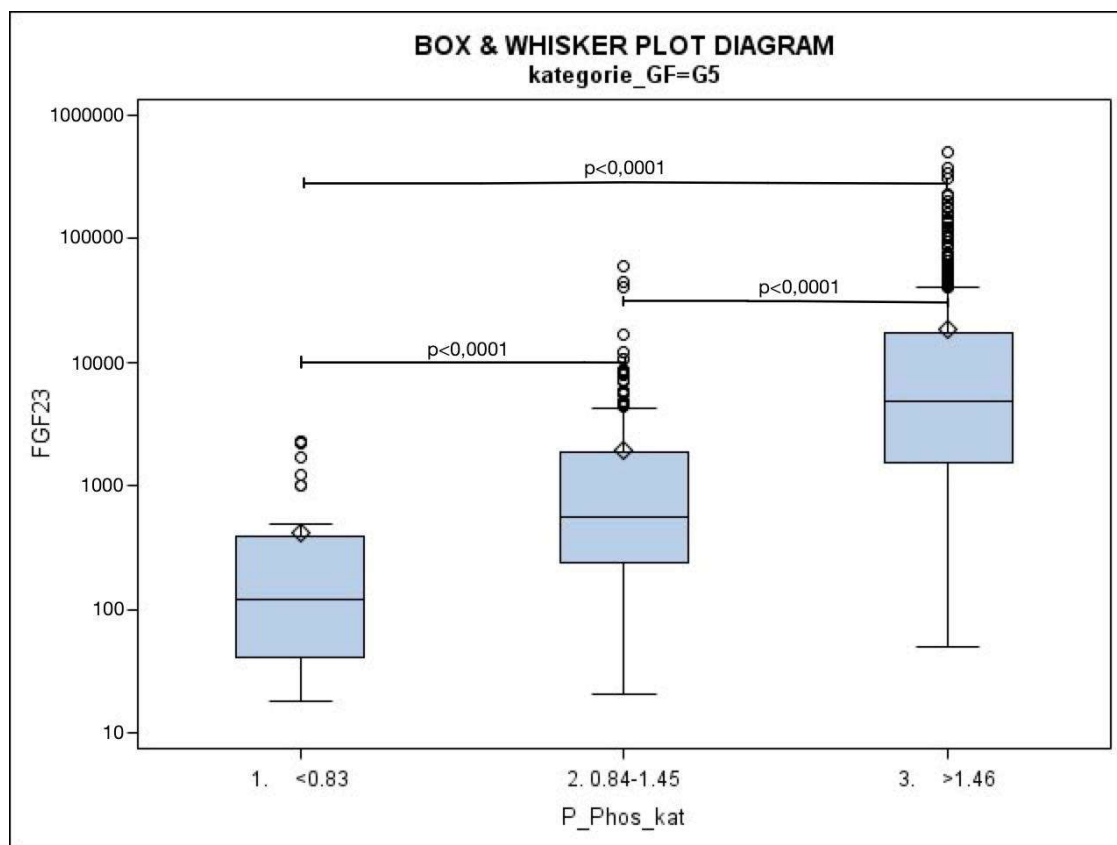
Obrázek 17 Grafické znázornění hladin 1-84 PTH v závislosti na sérovém fosforu



Zdroj: vlastní data

Byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi hodnotami FGF23 a kategoriemi sérového fosforu. Nejnížší hodnoty FGF23 byly u hodnot sérového fosforu pod dolní referenční mezí a nejvyšší u hodnot nad horní referenční mezí. Hodnoty Wilcoxonova párového testu (p) jsou znázorněny na krabicovém grafu (**Obrázek 18**).

Obrázek 18 Grafické znázornění hladin FGF23 v závislosti na sérovém fosforu



Zdroj: vlastní data

Dle kategorie hladin fosforu (hypofosfatémie, normofosfatémie a hyperfosfatémie) jsme našli statisticky signifikantní rozdíly hodnot kreatininu, kde nejnižší hodnoty byly u hypofosfatémie a nejvyšší u hyperfosfatémie. Obdobné rozdíly vykazovaly i hodnoty FGF23 a 1-84 PTH. Ostatní parametry se nelišily.

8.8 Porovnání hodnot sledovaných parametrů dle hladin korigovaného vápníku

Naměřené výsledky jsme rozdělili na 3 kategorie dle hodnot korigovaného vápníku, tj. nižší než norma (hypokalcémie), norma (normokalcémie) a vyšší než norma (hyperkalcémie). Kategorie jsme určili na základě referenčních mezí užívaných v laboratoři Klatovské nemocnice, a.s. (Oddělení klinických laboratoří 2018). V 71,25 % byly hodnoty

korigovaného vápníku v rámci normálního referenčního rozmezí. 21,31 % měření bylo nižších než dolní referenční mez. Hodnoty vyšší, než referenční mez se vyskytly v 7,44 % případů měření (**Tabulka 20**).

Tabulka 20 Kategorie hodnot korigovaného vápníku dle referenčních mezí laboratoře Klatovské nemocnice, a.s.

Kategorie Ca korig [mmol/l]	N	Zastoupení v %
< 2,20 – nižší než norma	189	21,31
2,21-2,65 – norma	632	71,25
≥ 2,66 – vyšší než norma	66	7,44

Legenda: N – počet měření

Zdroj: (Oddělení klinických laboratoří 2018)

V následujících dvou tabulkách (**Tabulka 21** a **Tabulka 22**) jsou uvedeny hodnoty mediánů, dolních kvartilů (Q1) a horních kvartilů (Q3) pro jednotlivé sledované parametry členěné do kategorií dle hodnoty korigovaného vápníku.

Tabulka 21 Porovnání hodnot 1,25-(OH)₂D; 1-84 PTH a FGF23 dle kategorií korigovaného vápníku

Kategorie Ca korig [mmol/l]	1,25-(OH) ₂ D [pmol/l]			1-84 PTH [pmol/l]			FGF23 [pg/ml]		
	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3
< 2,20	40,9	25,3	64,9	15,8	8,71	24,8	940,8	334,6	3770
2,21-2,65	54	32,8	80,8	8,1	4,455	15,45	2443,5	671,55	8652,5
≥ 2,66	85,3	56,3	118	3,61	1,63	7,18	22895	9537	52130

Legenda: Med – medián; Q1 – dolní kvartil; Q3 – horní kvartil

Zdroj: vlastní data

Tabulka 22 Porovnání hodnot 25-OHD, fosforu a kreatininu dle kategorií korigovaného vápníku

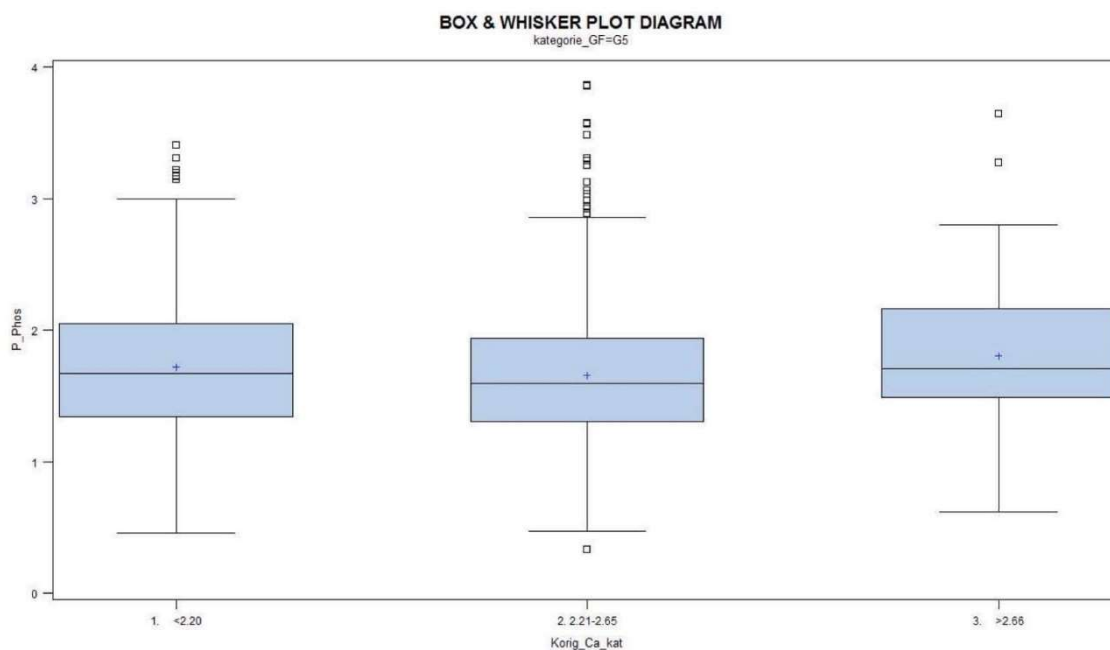
Kategorie Ca korig [mmol/l]	25-OHD [nmol/l]			Fosfor [mmol/l]			Kreatinin [μ mol/l]		
	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3
< 2,20	57,2	39,6	68,6	1,67	1,34	2,05	647	520	805
2,21-2,65	60,55	44,75	74,65	1,595	1,31	1,94	626,5	516,5	781
\geq 2,66	61,65	49,9	83,0	1,71	1,49	2,16	688,5	539	884

Legenda: Med – medián; Q1 – dolní kvartil; Q3 – horní kvartil

Zdroj: vlastní data

Mezi hodnotami sérového fosforu a kategoriemi korigovaného vápníku nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl (**Obrázek 19**).

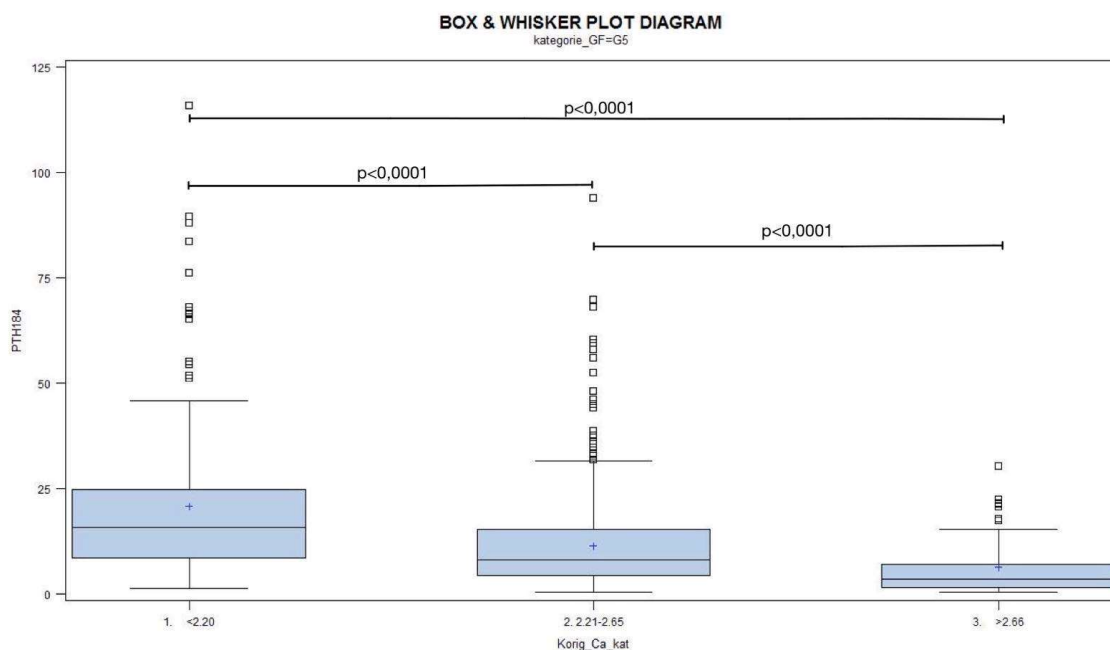
Obrázek 19 Grafické znázornění hladin sérového fosforu v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku



Zdroj: vlastní data

Hodnoty 1-84 PTH se statisticky významně lišily mezi všemi kategoriemi korigovaného vápníku. Nejvyšší byly u hodnot korigovaného vápníku, které se nacházely pod dolní referenční mezí a nejnižší u hodnot nad horní referenční mezí. Hodnoty p Wilcoxonova párového testu jsou znázorněny na krabicovém grafu (**Obrázek 20**).

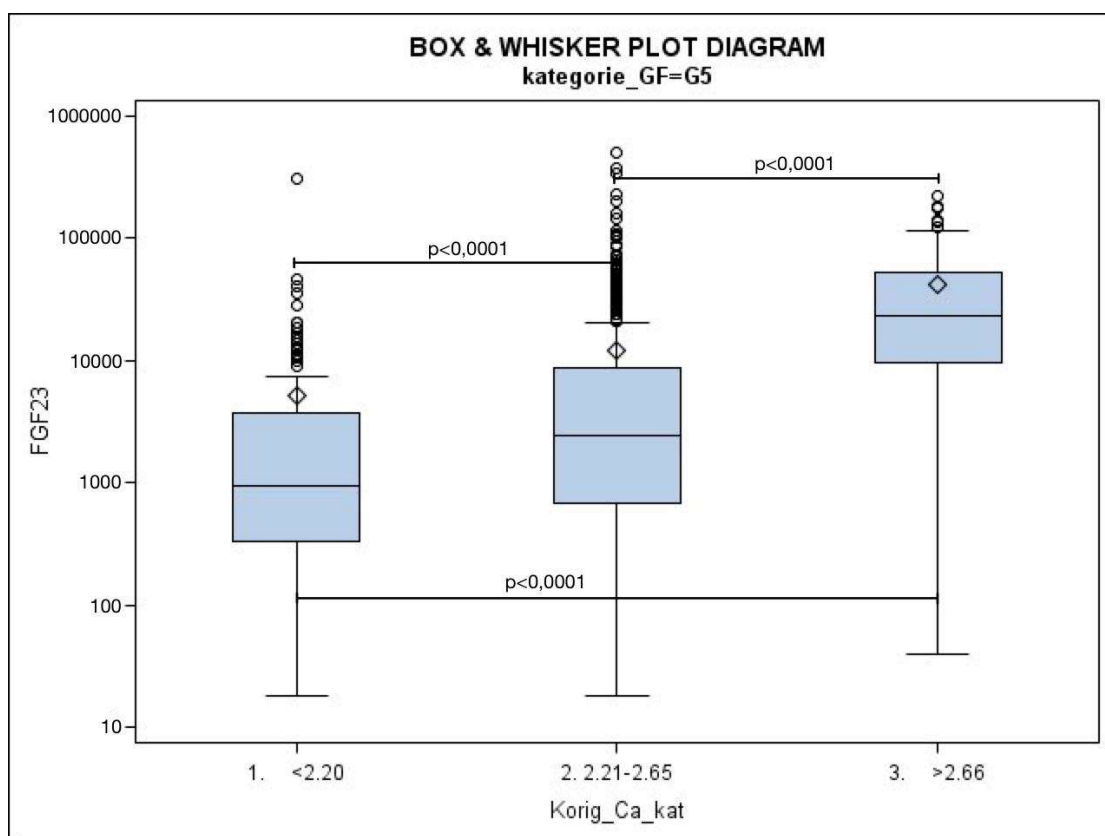
Obrázek 20 Grafické znázornění hladin 1-84 PTH v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku



Zdroj: vlastní data

Bylo prokázáno, že se hodnoty FGF23 statisticky velmi výrazně lišily mezi všemi kategoriemi korigovaného vápníku. Nejvyšší hodnoty FGF23 byly u hodnot korigovaného vápníku nad horní referenční mezí a nejnižší u hodnot pod dolní referenční mezí. Na krabicovém grafu (**Obrázek 21**) jsou uvedeny hodnoty Wilcoxonova párového testu (p).

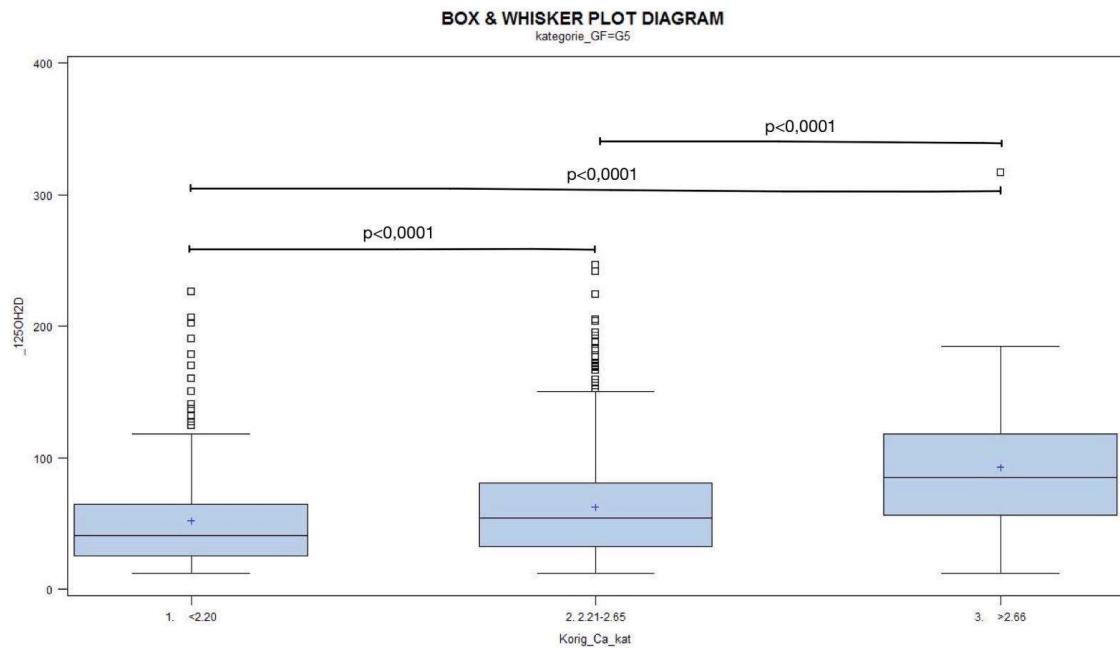
Obrázek 21 Grafické znázornění hladin FGF23 v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku



Zdroj: vlastní data

Hodnoty 1,25-(OH)₂D se statisticky velmi významně lišily mezi všemi kategoriemi korigovaného vápníku. Nejvyšší hodnoty 1,25-(OH)₂D byly u kategorie korigovaného vápníku nad horní referenční mezí a nejnižší u kategorie pod dolní referenční mezí. **Obrázek 22** zobrazuje hodnoty Wilcoxonova párového testu (p).

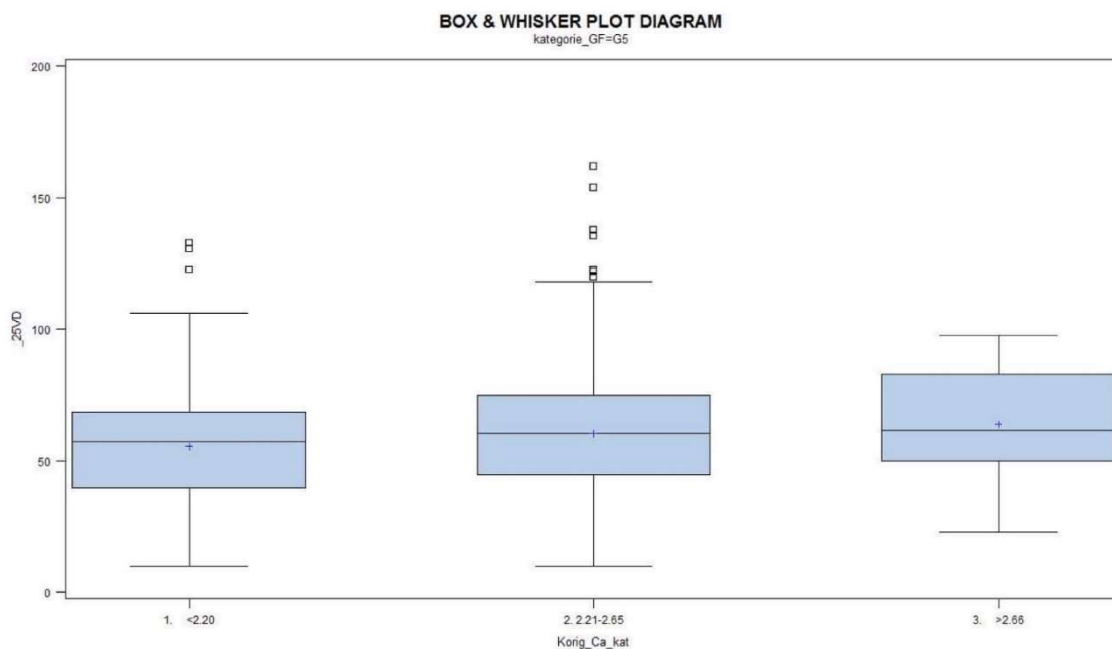
Obrázek 22 Grafické znázornění hladin 1,25-(OH)₂D v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku



Zdroj: vlastní data

U hodnot 25-OHD podle kategorií korigovaného vápníku nebyl prokázán žádný statisticky významný rozdíl (**Obrázek 23**).

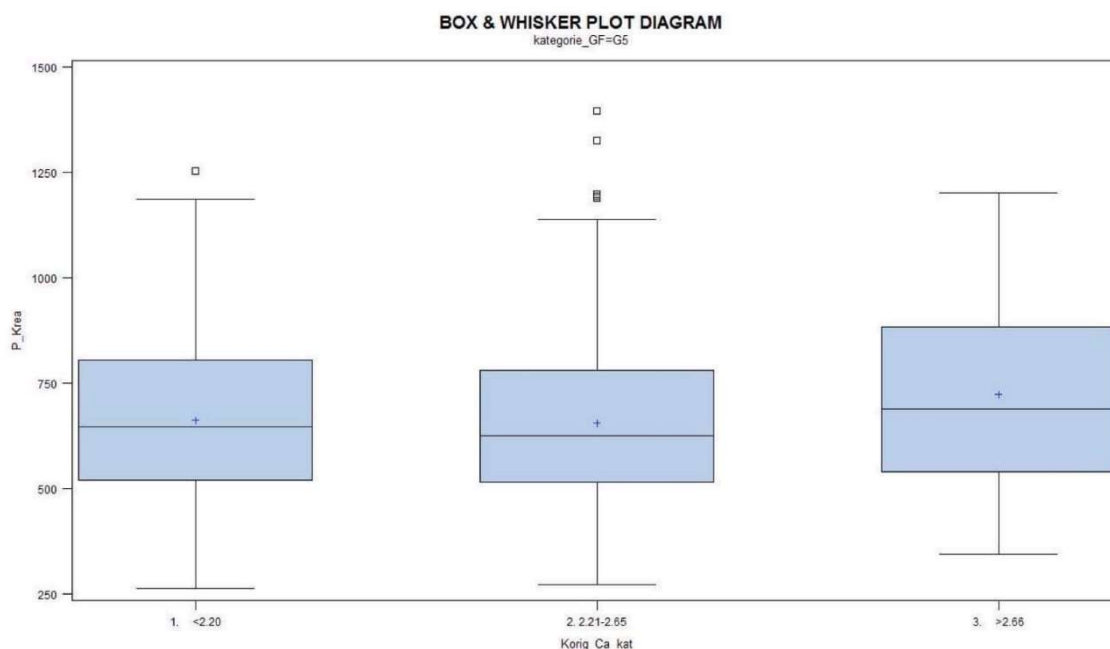
Obrázek 23 Grafické znázornění hladin 25-OHD v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku



Zdroj: vlastní data

Hodnoty kreatininu se podle kategorií korigovaného vápníku statisticky významně nelišily (**Obrázek 24**).

Obrázek 24 Grafické znázornění hladin kreatininu v závislosti na kategoriích korigovaného vápníku



Zdroj: vlastní data

Dle kategorie hladin korigovaného vápníku (hypokalcémie, normokalcémie a hyperkalcémie) jsme našli statisticky signifikantní rozdíly hodnot u hladin 1-84 PTH, kdy nejvyšší hodnoty byly spojeny s hypokalcémií a nejnižší hodnoty s hyperkalcémií. Stejně tak obráceně se chovaly parametry FGF23 a 1,25-(OH)₂D, kdy nejnižší hodnoty byly zaznamenány u hypokalcémie a nejvyšší hodnoty u hyperkalcémie. Ostatní parametry se nelišily.

8.9 Porovnání hodnot sledovaných parametrů dle hladin 1-84 PTH

Naměřené výsledky jsme rozdělili na čtyři skupiny dle hodnot 1-84 PTH. Kategorie jsme určili na základě referenčních mezí užívaných v laboratoři Klatovské nemocnice, a.s.

První kategorie je definována hodnotami nižší než dolní referenční mez pro normální populaci, zatímco druhá kategorie jsou odpovídající referenční meze pro normální populaci Klatovské nemocnice, a.s. (Oddělení klinických laboratoří 2018). Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) doporučení z roku 2003 optimalizovaly u chronického renálního selhání hladiny parathormonu na dvojnásobek až trojnásobek normy, zatímco nová

doporučení z roku 2017 doporučují rozmezí dvou až devítinásobek normy (Eknoyan et al. 2003; Wheeler a Winkelmayr 2017). Obě tato doporučení, především doporučení z roku 2017, jsou velmi široká a zohledňují velkou interesejovou variabilitu mezi výrobci a nejedná se tak ani o doporučení k cílovým hodnotám, jako spíše o akceptovatelné hodnoty (Cozzolino 2018). Tato doporučení nezohledňují novou metodu na stanovení bioaktivního 1-84 PTH. Metody na stanovení 1-84 PTH tedy zřejmě budou vyžadovat jiné cílové hodnoty. Proto jsme v naší studii zvolili další dvě kategorie výsledků, a to od horní referenční meze až do jejího trojnásobku a poslední kategorii tvoří hodnoty nad trojnásobkem horní referenční meze. V 44,19 % byly hodnoty nad trojnásobkem horní referenční meze pro 1-84 PTH. 38,44 % hodnot bylo v optimálním pásmu doporučeným pro pacienty s chronickým renálním selháním a 0,34 % měření bylo nižší než dolní referenční limit (**Tabulka 23**).

Tabulka 23 Kategorie 1-84 PTH dle referenčních mezí laboratoře Klatovské nemocnice, a.s. a dle doporučení KDOQI

Kategorie 1-84 PTH [pmol/l]	N	Zastoupení v %
< 0,49 – nižší než norma	3	0,34
0,50-3,59 – norma	151	17,02
3,60-10,59 – vyšší než horní referenční mez až její trojnásobek	341	38,44
≥ 10,60 – vyšší než trojnásobek horní referenční meze	392	44,19

Legenda: N – počet měření

Zdroj: (Oddělení klinických laboratoří 2018)

Tabulka 24 a **Tabulka 25** znázorňují hodnoty mediánů, dolních kvartilů (Q1) a horních kvartilů (Q3) pro 1,25-(OH)₂D, 25-OHD, FGF23, fosfor, korigovaný vápník a kreatinin členěné do kategorií dle hodnoty 1-84 PTH.

Tabulka 24 Porovnání hodnot 1,25-(OH)₂D; 25-OHD a FGF23 dle kategorií 1-84 PTH

Kategorie 1-84 PTH [pmol/l]	1,25-(OH) ₂ D [pmol/l]			25-OHD [nmol/l]			FGF23 [pg/ml]		
	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3
< 0,49	32	28,3	116	66,5	47	90,7	115100	1261	200600
0,50-3,59	75,8	48,8	112	63,7	51,5	77,2	4589	785	12580
3,60-10,59	54,6	34,1	81,6	61,9	45,3	74,8	2451	658,4	8547
≥ 10,60	43,7	26,4	70	57,1	40,35	70,75	1782,5	478,9	6412,5

Legenda: Med – medián; Q1 – dolní kvartil; Q3 – horní kvartil

Zdroj: vlastní data

Tabulka 25 Porovnání hodnot fosforu, korigovaného vápníku a kreatininu dle kategorií 1-84 PTH

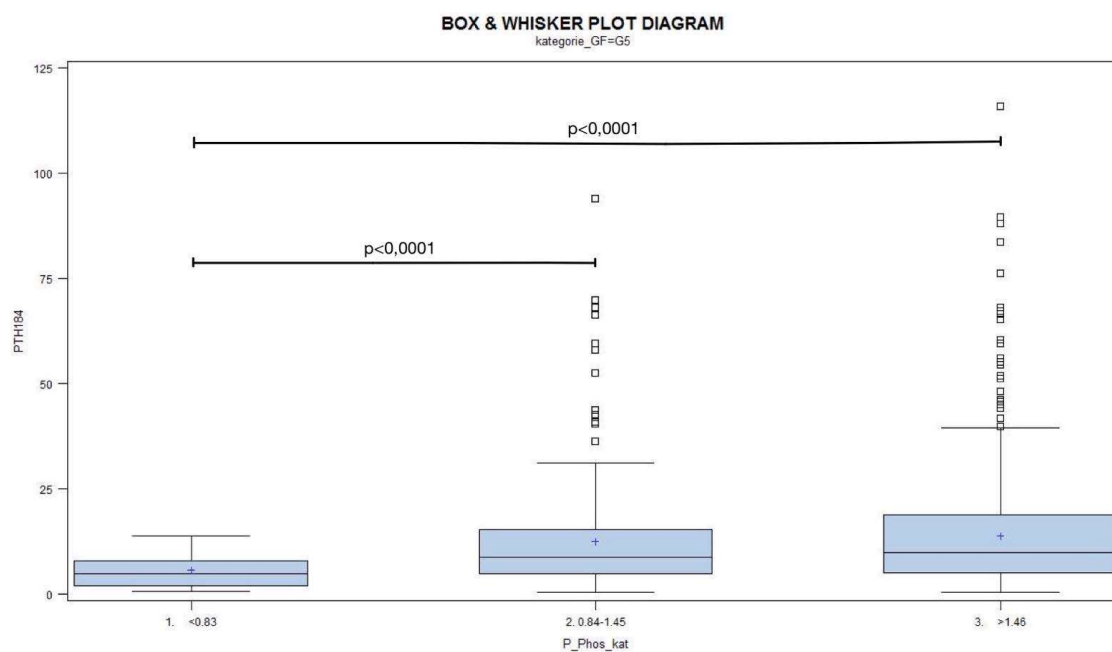
Kategorie 1-84 PTH [pmol/l]	Fosfor [mmol/l]			Ca korig [mmol/l]			Kreatinin [μmol/l]		
	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3	Med	Q1	Q3
< 0,49	2,8	1,87	2,94	2,57	2,514	2,7	756	601	815
0,50-3,59	1,59	1,22	1,94	2,488	2,364	2,63	680	525	791
3,60-10,59	1,56	1,28	1,91	2,354	2,242	2,466	649	508	783
≥ 10,60	1,665	1,4	2,05	2,275	2,184	2,376	619	523,5	816

Legenda: Med – medián; Q1 – dolní kvartil; Q3 – horní kvartil

Zdroj: vlastní data

Hodnoty fosforu se statisticky významně lišily pouze mezi kategoriemi 3 a 4. Hodnota Wilcoxonova párového testu (p) je znázorněna na krabicovém grafu (**Obrázek 25**).

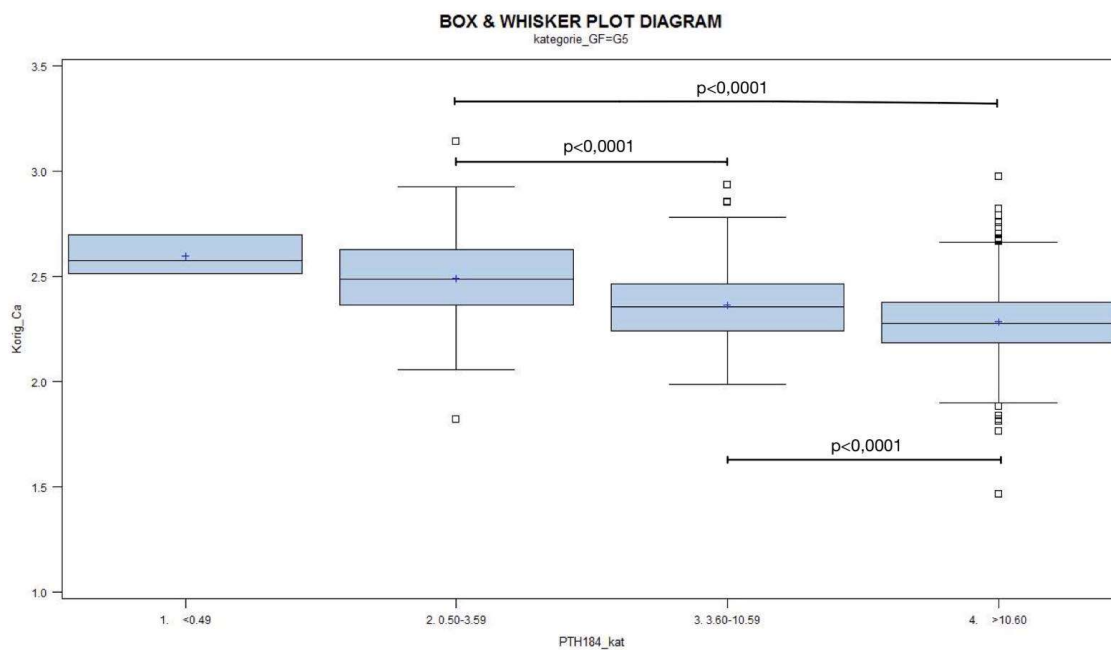
Obrázek 25 Grafické znázornění hladin sérového fosforu v závislosti na kategoriích 1-84 PTH



Zdroj: vlastní data

Hodnoty korigovaného vápníku byly statisticky významně vyšší v kategorii 2 a 3 oproti kategorii 4. Hodnoty p Wilcoxonova párového testu jsou uvedeny na krabicovém grafu (Obrázek 26).

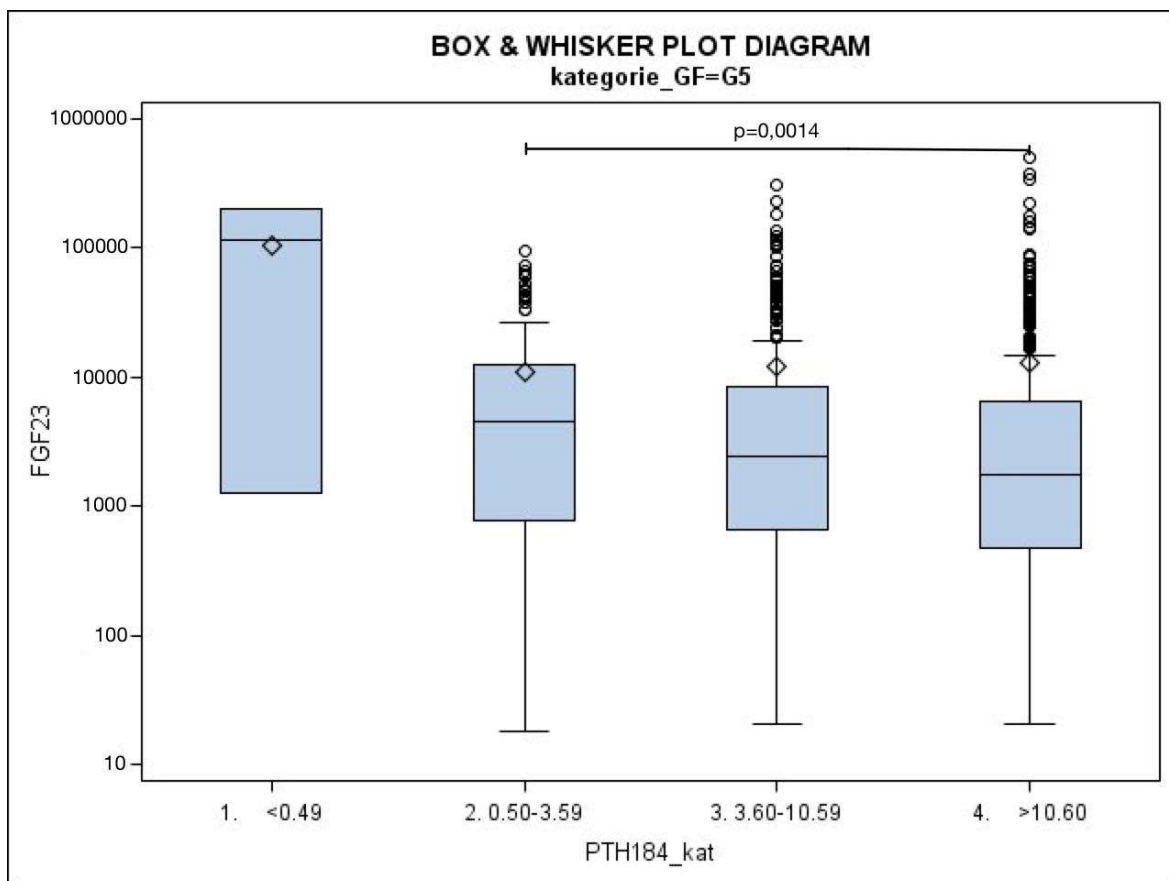
Obrázek 26 Grafické znázornění korigovaného vápníku v závislosti na kategoriích 1-84 PTH



Zdroj: vlastní data

Hodnoty FGF23 se statisticky významně lišily pouze mezi kategoriemi 2 a 4. Hodnoty p Wilcoxonova párového testu jsou uvedeny na krabicovém grafu (**Obrázek 27**).

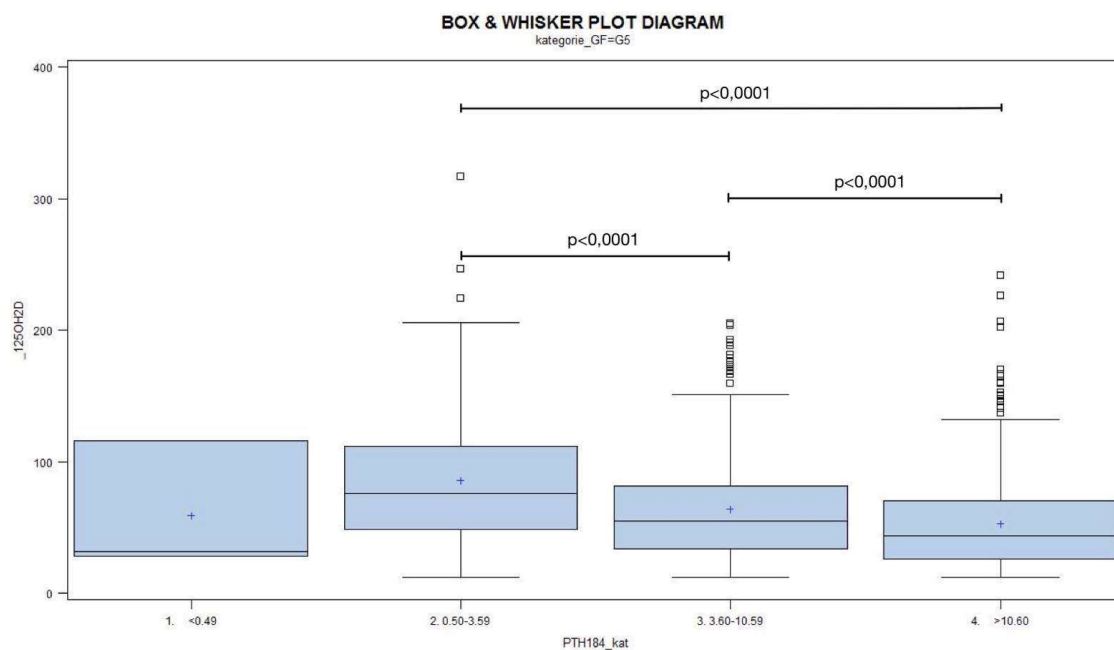
Obrázek 27 Grafické znázornění hladin FGF23 v závislosti na kategoriích 1-84 PTH



Zdroj: vlastní data

Hodnoty 1,25-(OH)₂D byly statisticky významně vyšší v kategorii 2 a 3 oproti kategorii 4. Hodnoty Wilcoxonova párového testu (p) znázorňuje krabicový graf (Obrázek 28).

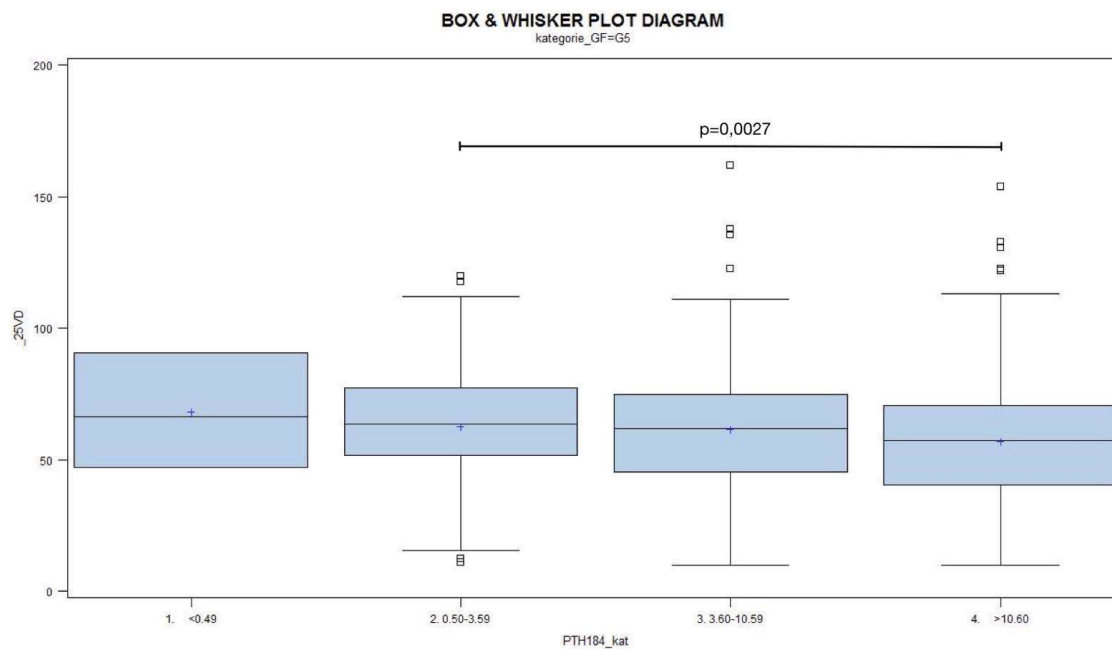
Obrázek 28 Grafické znázornění hladin 1,25-(OH)₂D v závislosti na kategoriích 1-84 PTH



Zdroj: vlastní data

Hodnoty 25-OHD se statisticky významně lišily pouze mezi kategoriemi 2 a 4. Hodnoty Wilcoxonova párového testu (p) jsou uvedeny na krabicovém grafu (**Obrázek 29**).

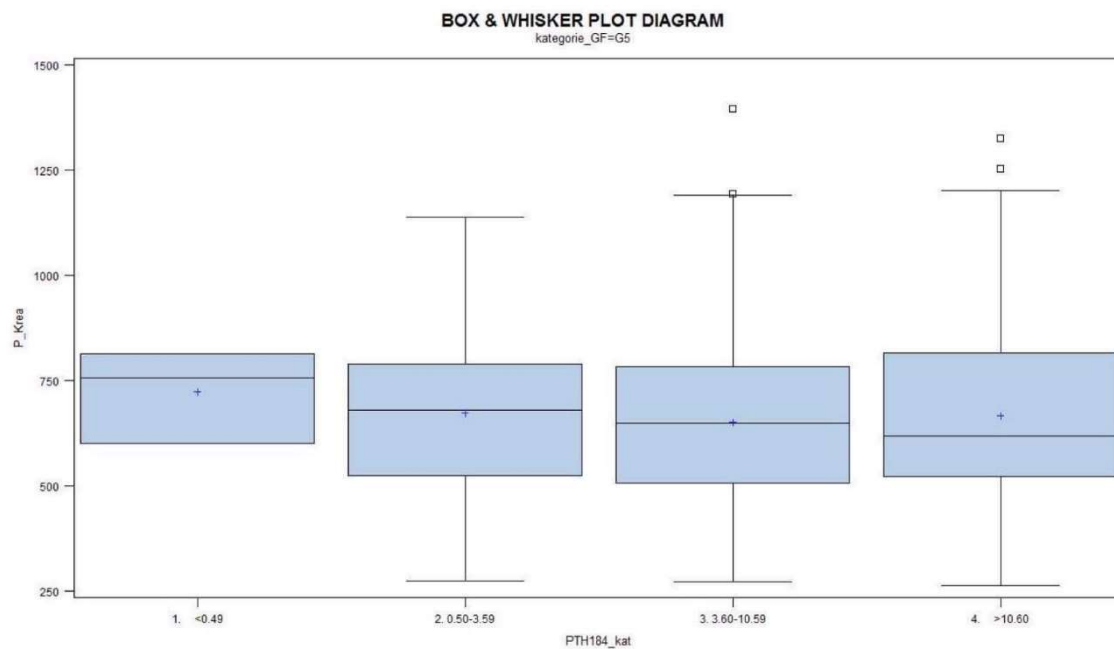
Obrázek 29 Grafické znázornění hladin 25-OHD v závislosti na kategoriích 1-84 PTH



Zdroj: vlastní data

U hodnot kreatininu nebyl prokázán žádný statisticky významný rozdíl v závislosti na kategoriích 1-84 PTH (**Obrázek 30**).

Obrázek 30 Grafické znázornění hladin kreatininu v závislosti na kategoriích 1-84 PTH



Zdroj: vlastní data

8.10 Analýza frekvence normokalcémie a normofosfatémie

Pomocí kontingenční tabulky (**Tabulka 26**) a Chi-square testu jsme analyzovali četnost normokalcémie a normofosfatémie ve skupině výsledků G4 a G5 a zda se statisticky významně liší. Ve skupině G4 mělo normální hladiny vápníku a fosforu 48,6 % měření, zatímco ve skupině G5 to bylo pouze 23,4 % měření. Tento rozdíl je statisticky významný.

Tabulka 26 Kontingenční tabulka pro vápník a fosfor

		Stádium CKD	
		G4	G5
Mimo referenční mez	N	19	679
	%	51,4 %	76,6 %
Fosfor a vápník v referenčních mezích	N	18	208
	%	48,6 %	23,4 %

Legenda: N – počet měření; % - procentuální zastoupení měření

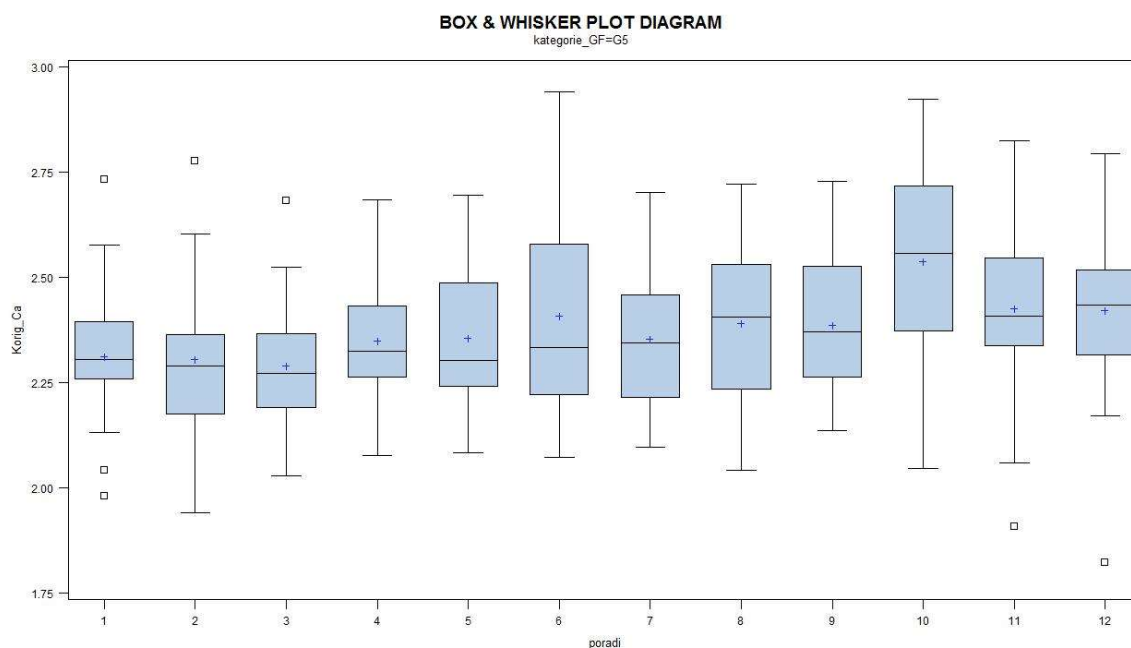
Zdroj: vlastní data

8.11 Analýza trendu parametrů kalciofosfátového metabolismu

Testovali jsme za použití Friedmanova ANOVA testu trendy hodnot kalciofosfátového metabolismu v čase u 28 pacientů, kteří všichni podstoupili 12 odběrů. Odběry byly prováděny přibližně po 3 měsících. U těchto 28 pacientů jsme sledovali vývoj hodnot korigovaného vápníku, sérového fosforu, 1-84 PTH a FGF23 po dobu tří let. Analyzovali jsme jen skupinu G5, jelikož je ve skupině G4 malý počet pacientů.

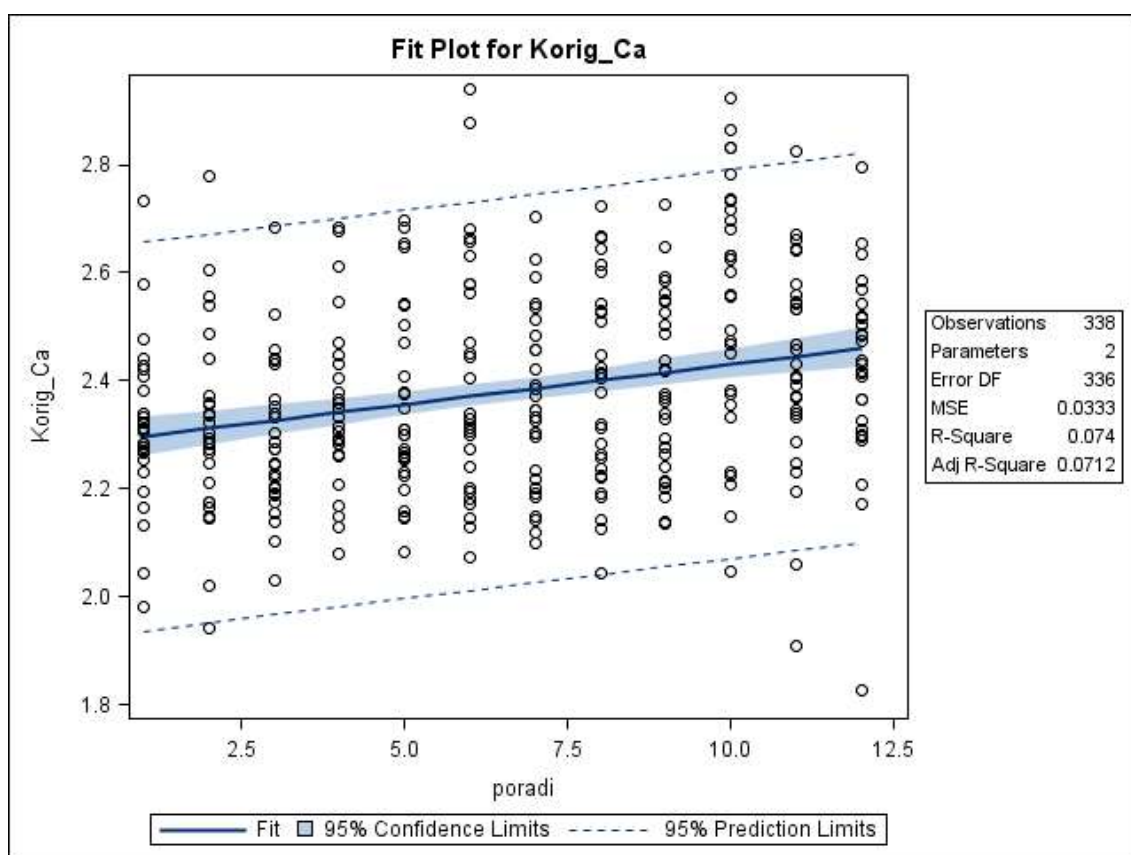
Pomocí Friedmanova ANOVA testu se u hodnot korigovaného vápníku podařilo prokázat změnu hodnot v čase u 12 odběrů, které byly prováděny přibližně po 3 měsících po dobu tří let (**Obrázek 31**). Na **Obrázku 32** je grafické znázornění lineární regrese závislosti korigovaného vápníku na čase a ukazuje zvyšující se trend.

Obrázek 31 Krabicový graf vývoje korigovaného vápníku u 12 měření



Zdroj: vlastní data

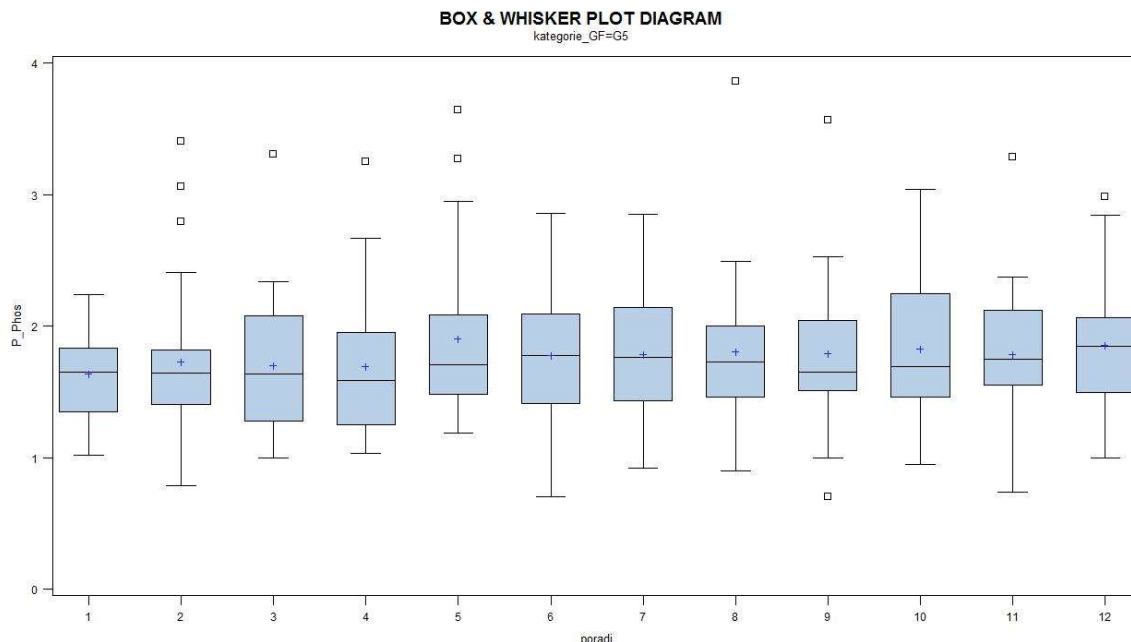
Obrázek 32 Grafické znázornění lineární regrese vývoje korigovaného vápníku v čase u 12 měření



Zdroj: vlastní data

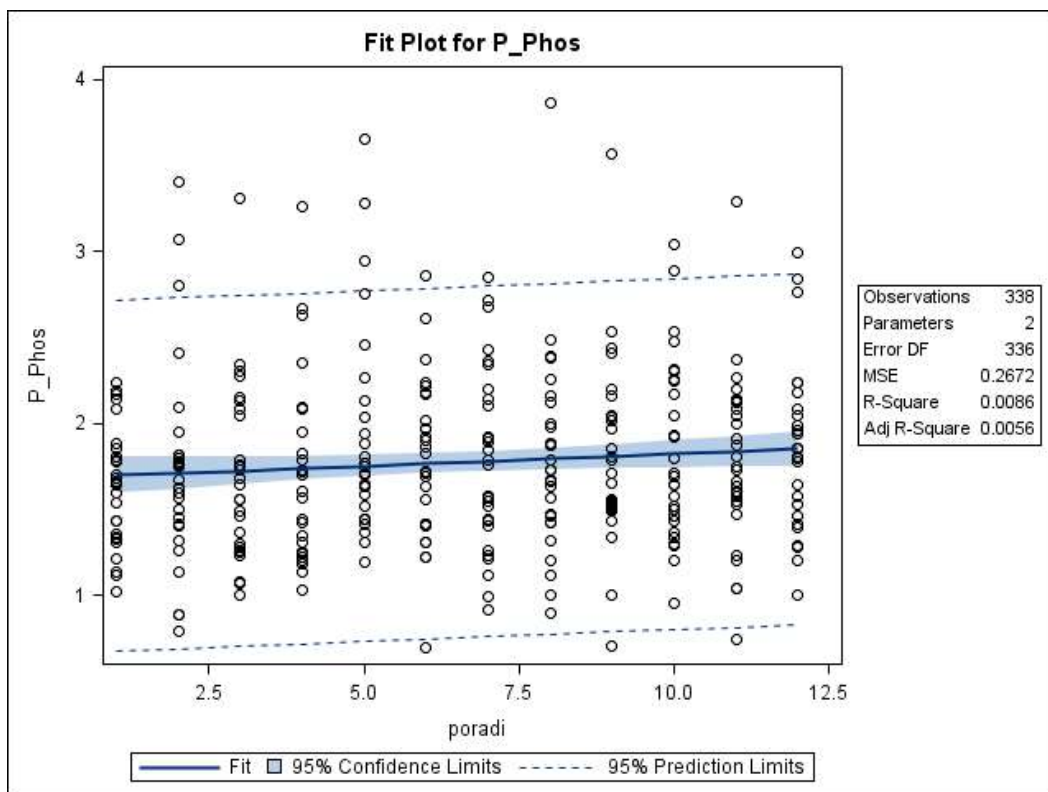
Friedmanova ANOVA testem se nepodařilo prokázat žádnou změnu hodnot sérového fosforu v závislosti na čase u 12 odběrů (**Obrázek 33** a **Obrázek 34**).

Obrázek 33 Krabicový graf vývoje sérového fosforu v čase u 12 měření



Zdroj: vlastní data

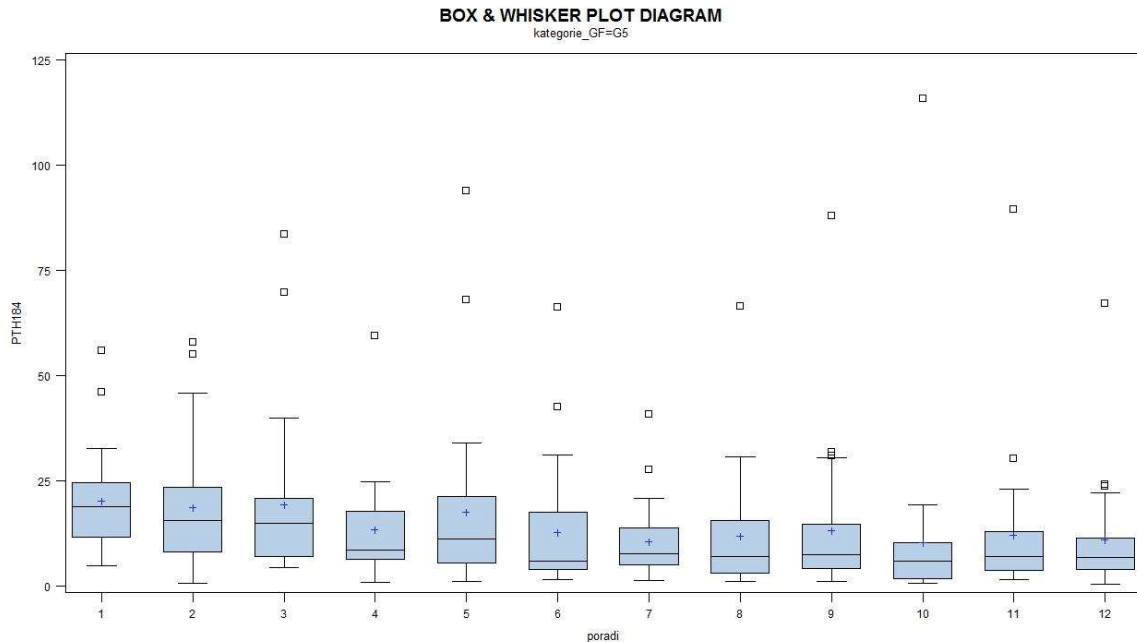
Obrázek 34 Grafické znázornění lineární regrese vývoje sérového fosforu v čase u 12 měření



Zdroj: vlastní data

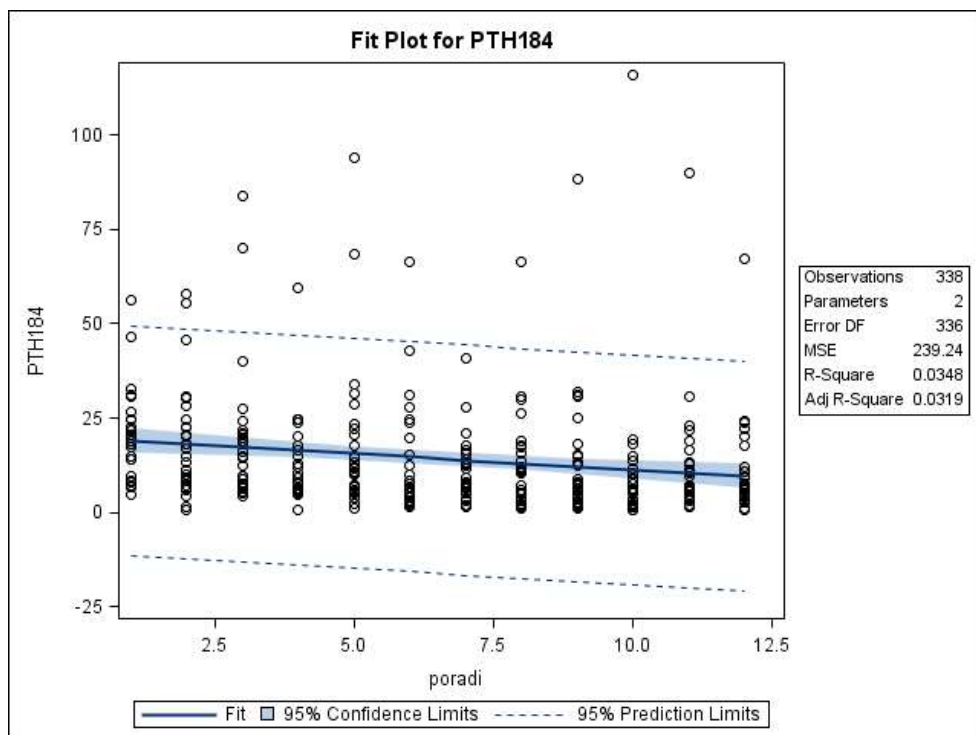
Pomocí Friedmanova ANOVA testu se mezi jednotlivými 12 odběry podařilo prokázat změnu hodnot 1-84 PTH v čase (**Obrázek 35**). Snižující se trend hodnot 1-84 PTH v závislosti na čase je znázorněn na grafu lineární regrese (**Obrázek 36**).

Obrázek 35 Krabicový graf vývoje hodnot 1-84 PTH v čase u 12 měření



Zdroj: vlastní data

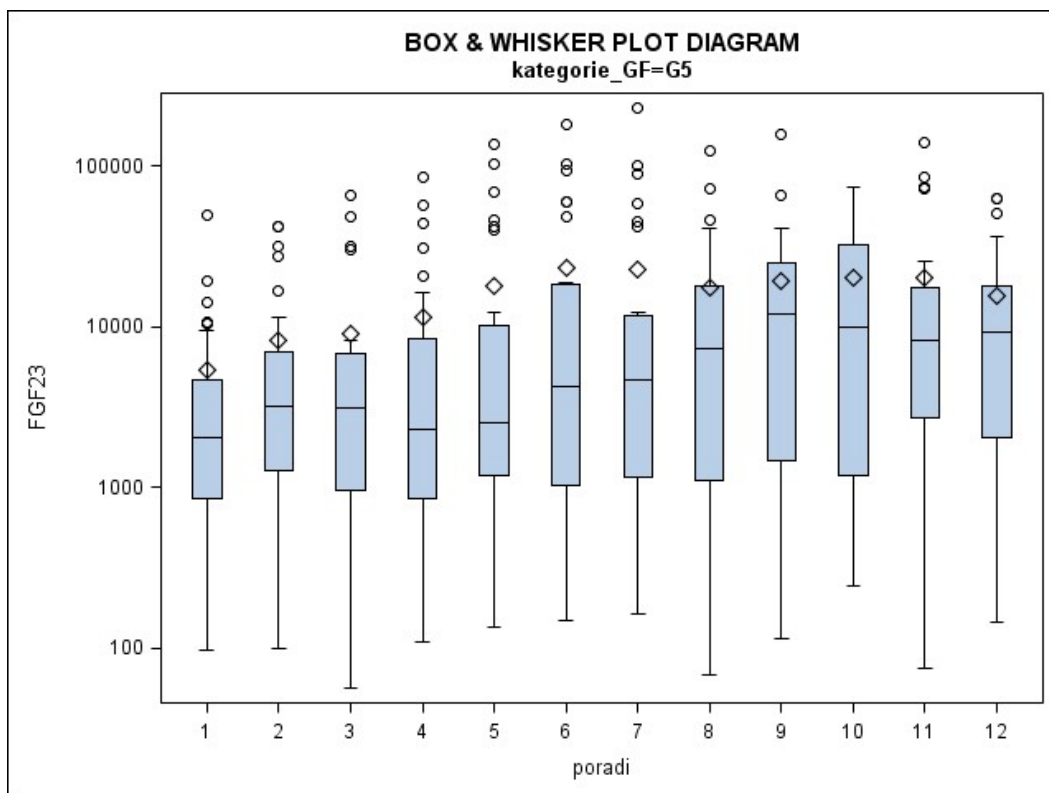
Obrázek 36 Grafické znázornění lineární regrese vývoje hodnot 184 PTH v čase u 12 měření



Zdroj: vlastní data

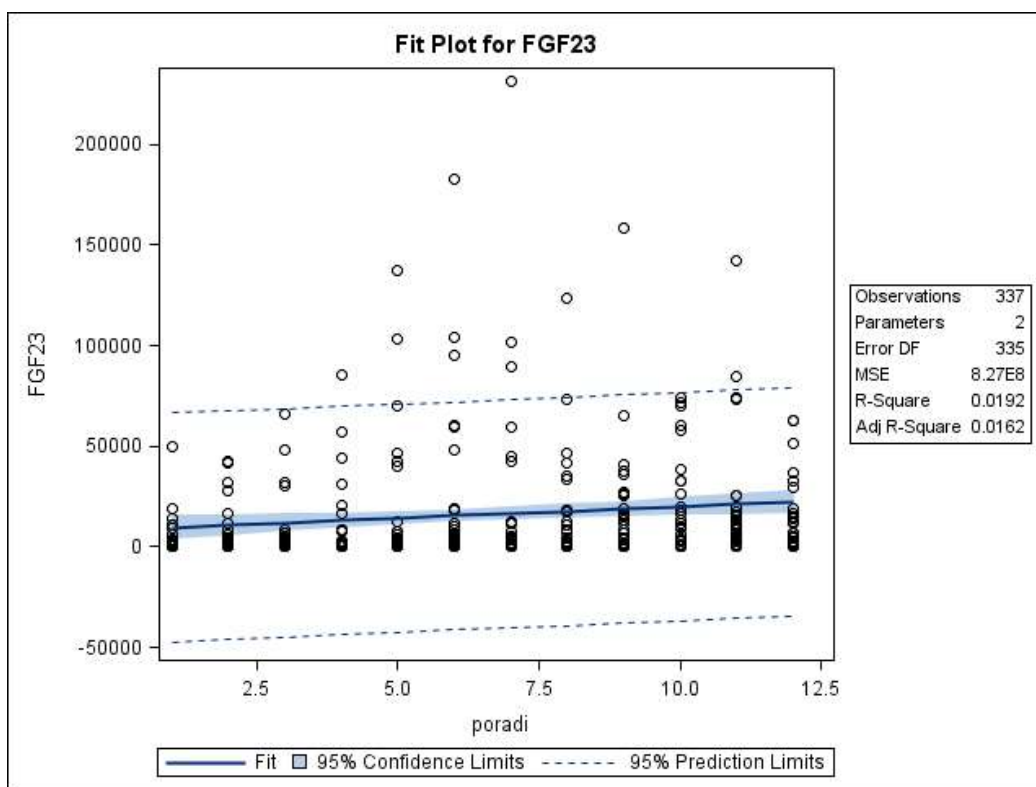
U jednotlivých 12 odběrů se podařilo prokázat změnu hodnot FGF23 v čase (Obrázek 37). Obrázek 38 ukazuje grafické znázornění, kde můžeme vidět zvyšující se trend.

Obrázek 37 Krabicový graf vývoje hodnot FGF23 v čase u 12 měření



Zdroj: vlastní data

Obrázek 38 Grafické znázornění lineární regrese vývoje hodnot FGF23 v čase u 12 měření



Zdroj: vlastní data

DISKUZE

V námi sledované práci jsme nezahrnuli výsledky z kostní ambulance Klatovské nemocnice, a.s., neboť za sledované období bylo provedeno méně než 15 měření u pacientů s hypofosfatémií ať z důvodu malabsorpce či primární hyperparatyreózy. Počet měření byl natolik malý, že nebyl zahrnut do studie. Věnovali jsme se proto v této práci pouze pacientům z nefrologické ambulance a dialyzačního střediska, kde jsme provedli retrospektivní analýzu dat a měření kalciofosfátového metabolismu od měření FGF23. Přestože KDIGO 2017 guidelines CKD-MBD (Kidney Int Suppl 2017) doporučují sledování kalciofosfátového metabolismu a parathormonu od stádia G3a, tak FGF23 v tomto doporučení zatím zahrnuto není. V České republice je dle platného sazebníku zdravotních výkonů (Ministerstvo zdravotnictví ČR 2016) umožněno stanovení FGF23 od stádia G3, a tak v naší ambulanci bylo vyšetřeno pouze 4 % pacientů u stádia G4, 0 % stádia G3. Mohli jsme porovnat pouze část výsledků. I přes malý počet pacientů ve stádiu G4 jsme našli statisticky signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami a lze předpokládat, že by rozdíly mohly být významnější v případě většího počtu pacientů ve skupině G4. Nalezené rozdíly korespondují s údaji popisovanými v literatuře (Hu et al. 2022). V další analýze jsme se zaměřili na vyšetření ve stádiu G5, a i zde musíme konstatovat, že statistickou analýzu ovlivňuje nehomogenost souboru, a to ve smyslu, že pacienti užívali aktivní preparáty s vitamínem D, fosfátové vazače a suplementaci vápníkem, stejně tak i různé typy dialyzačních membrán. Proto jsme se zaměřili především na zkoumání jednotlivých vazeb, případně trendů. Vzájemné vztahy odpovídají očekávaným patofyziologickým stavům u chronického renálního selhání (Hu et al. 2022). I přes doporučenou substituci vitamínem D (Kidney Int Suppl 2017) jsme našli významný podíl pacientů v pásmu deficitu vitamínu D (25-OHD), tj. pod 50 nmol/l (Holick et al. 2011), a to i přes opakované měření hladin. Deficit vitamínu D je u pacientů s chronickým renálním selháním častý a má smysl dbát na dostatečné hladiny 25-OHD u pacientů s chronickým renálním selháním (Christodoulou et al. 2021), neboť vedou ke zvýšení kvality života u těchto pacientů (Yuksel a Aydin 2022). Udržení normokalcémie a normofosfatémie je cílem léčby CKD-MBD (Kidney Int Suppl 2017). V námi sledovaném souboru mělo normofosfatémii pouze 30,89 % měření a normokalcémii 71,25 % případů. Jak normofosfatémii, tak normokalcémii vykazovalo pouze 23,4 % měření. Toto nízké procento odpovídá publikovaným pracím (Fouque et al. 2018). Při analýze opakovaných měření byly sledovány trendy jednotlivých parametrů během tří let. Vyplývá z nich, že při stabilní fosfatémii je tendence k nárůstu korigovaného

vápničku, poklesu 1-84 PTH a vzestupu FGF23. Protože však nejsou jednoznačně dané cílové hodnoty (Kidney Int Suppl 2017), nelze jednoznačně říci, kde leží optimální hladiny těchto parametrů kromě normokalcémie a normofosfatémie. Lze ale předpokládat, že se budou lišit od fyziologických rozmezí a budou se pohybovat mezi horní referenční mezí a jejím násobkem. Dle publikované studie (Canney et al. 2019) by mohla ležet referenční mez 1-84 PTH na úrovni 3,4násobku horní referenční meze a pro FGF23 na úrovni 5,5 násobku horní referenční meze. V dalších studiích, které by mohly pomoci definovat cílové hodnoty, bude třeba zohlednit v subanalýzách jednotlivé typy léčby, zároveň i kostní obrat v korelaci s kostní biopsií (Sprague et al. 2016; Zhou et al. 2021). Definování cílových hodnot je základním předpokladem pro udržování optimálního kalciofosfátového metabolismu u pacientů s chronickým renálním selháním (Canney et al. 2019; Zhou et al. 2021). Důkladná evaluace kostního obratu u pacientů s chronickým renálním selháním pak může vést i ke zlepšení péče o osteoporózu u těchto pacientů (Haarhaus et al. 2021; Hsu et al. 2020; Ginsberg a Ix 2022).

ZÁVĚR

V rámci bakalářské práce se podařilo naplnit hlavní cíl. Zhodnotili jsme celkem 21 pacientů (37 měření) ve stádiu G4 a 156 pacientů (887 měření) ve stádiu G5.

Mezi stádii G4 a G5 jsme našli statisticky významné rozdíly u FGF23, fosforu a kreatininu, u kterých byly významně vyšší hodnoty ve stádiu G5. Významně vyšší hodnoty ve stádiu G5 se také našly u 1,25-(OH)₂D, což bylo pravděpodobně ovlivněno podáváním aktivního vitamínu D u těchto pacientů. Nenalezli jsme rozdíl v hodnotách 1-84 PTH a 25-OHD.

U stádia G5 spolu pozitivně korelovaly hodnoty FGF23 a hladiny fosforu. Míra korelace byla středně významná s $r = 0,659$ a $p < 0,0001$. Ostatní parametry mezi sebou vykazovaly buď nízkou, velmi nízkou nebo žádnou míru korelace.

Pouze 23,9 % odběrů ve stádiu G5 mělo dostatečnou hladinu vitamínu D. Naopak 32,81 % měření mělo hladinu 25-OHD deficitní.

U kategorie dostatku vitamínu D jsme pozorovali vzestup 1,25-(OH)₂D, FGF23, korigovaného vápníku a pokles hodnot 1-84 PTH, fosforu, zatímco hodnoty kreatininu se nelišily.

Dle kategorií hladin fosforu (hypofosfatémie, normofosfatémie a hyperfosfatémie) jsme našli statisticky signifikantní rozdíly hodnot kreatininu, kdy nejnižší hodnoty byly u hypofosfatémie a nejvyšší u hyperfosfatémie. Obdobné rozdíly vykazovaly i hodnoty FGF23 a 1-84 PTH. Ostatní parametry se nelišily.

Dle kategorií hladin korigovaného vápníku (hypokalcémie, normokalcémie a hyperkalcémie) jsme našli statisticky signifikantní rozdíly hodnot u hladin 1-84 PTH, kdy nejvyšší hodnoty byly spojeny s hypokalcémií a nejnižší hodnoty s hyperkalcémií. Stejně tak obráceně se chovaly parametr FGF23 a 1,25-(OH)₂D, kdy nejnižší hodnoty byly zaznamenány u hypokalcémie a nejvyšší hodnoty u hyperkalcémie. Ostatní parametry se nelišily.

V souladu s fyziologickými mechanizmy hypokalcémie potencuje tvorbu 1-84 PTH a hyperfosfatémie naopak FGF23. Vysoké hladiny fosforu jsou tedy spojeny s vysokými koncentracemi kreatininu (mírou renálního selhání), k tomu s vysokými hladinami FGF23 a 1-84 PTH. Hodnoty 1,25-(OH)₂D se výrazně nelišily dle kategorie fosforu, ale dle

kategorie vápníku. Čím horší je tedy míra renálního poškození vztažená k hodnotám kreatininu, tím větší je porucha kalciofosfátového metabolismu ve smyslu vysokých až extrémních hladin FGF23, 1-84 PTH a fosforu. Míru kalcémie naopak významně ovlivňuje hladina 1,25-(OH)₂D.

Pouze 23,4 % měření u stádia G5 vykazovalo současně normofosfatémii i normokalcémii, což bylo signifikantně méně než u stádia G4.

Během tříletého sledování pacientů ve stádiu G5 dochází k postupnému vzestupu hodnot korigovaného vápníku, poklesu 1-84 PTH, vzestupu FGF23, zatímco hladiny fosforu nevykazovaly žádný významný trend v čase.

SEZNAM LITERATURY

ABBOTT, 2018a. *Abbott Phosphorus příbalový leták (REF 7D71-23) CS G55793R03*. 2018.

ABBOTT, 2018b. *Abbott příbalový leták Calcium (REF 3L79-22) CS G55780R03*. 2018.

ABBOTT, 2020a. *Abbott Albumin BCG2 příbalový leták (REF 04T3420) CS G99181R04*. 2020.

ABBOTT, 2020b. *Abbott Creatinine2 příbalový leták (REF 04S9520) CS H12817R02*. 2020.

ACREA, společnost, 2020. Korelace – co jste o nich věděli i nevěděli. *ACREA* [online] [vid. 2023-03-21]. Dostupné z: <https://acrea.cz/korelace-co-jste-o-nich-vedeli-i-nevedeli/>

AMMIRATI, Adriano Luiz, 2020. Chronic Kidney Disease. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online]. **66**, s03–s09. ISSN 0104-4230, 1806-9282. Dostupné z: doi:10.1590/1806-9282.66.S1.3

BERGWITZ, Clemens a Harald JÜPPNER, 2010. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Annual review of medicine* [online]. **61**, 91–104. ISSN 0066-4219. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.med.051308.111339

BLAINE, Judith, Michel CHONCHOL a Moshe LEVI, 2015. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* [online]. **10**(7), 1257–1272. ISSN 1555-9041. Dostupné z: doi:10.2215/CJN.09750913

BROULÍK, MUDr Petr, 2008. DVOJÍ ÚČINEK PARATHORMONU NA KOSTNÍ TKÁŇ. *Interní medicína pro praxi*. 224–226.

BROULÍK, Petr, 2017. *Onemocnění způsobená poruchami kalciofosfátového metabolismu*. B.m.: Maxdorf,s.r.o. ISBN 978-80-7345-523-1.

BUCHANAN, Sarah, Emilie COMBET, Peter STENVINKEL a Paul G. SHIELS, 2020. Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Frontiers in Endocrinology* [online]. **11**, 560. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2020.00560

CALVO, Mona S a Christel J LAMBERG-ALLARDT, 2015. Phosphorus1. *Advances in Nutrition* [online]. **6**(6), 860–862. ISSN 2161-8313. Dostupné z: doi:10.3945/an.115.008516

CANNEY, Mark, Ognjenka DJURDJEV, Mila TANG, Claudia ZIEROLD, Frank BLOCKI, Myles WOLF a Adeera LEVIN, 2019. GFR-Specific versus GFR-Agnostic Cutoffs for Parathyroid Hormone and Fibroblast Growth Factor-23 in Advanced Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology* [online]. **50**(2), 105–114. ISSN 0250-8095, 1421-9670. Dostupné z: doi:10.1159/000501189

COZZOLINO, Mario, 2018. CKD-MBD KDIGO guidelines: how difficult is reaching the ‘target’? *Clinical Kidney Journal* [online]. **11**(1), 70–72. ISSN 2048-8505. Dostupné z: doi:10.1093/ckj/sfx116

CUNNINGHAM, John, Francesco LOCATELLI a Mariano RODRIGUEZ, 2011. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* [online]. **6**(4), 913–921. ISSN 1555-905X. Dostupné z: doi:10.2215/CJN.06040710

CUPPARI, Lilian a Miriam Ghedini GARCIA-LOPES, 2009. Hypovitaminosis D in Chronic Kidney Disease Patients: Prevalence and Treatment. *Journal of Renal Nutrition* [online]. **19**(1), 38–43. ISSN 1051-2276. Dostupné z: doi:10.1053/j.jrn.2008.10.005

DAI, Shuyan, Zhan ZHOU, Zhuchu CHEN, Guangyu XU a Yongheng CHEN, 2019. Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs): Structures and Small Molecule Inhibitors. *Cells* [online]. **8**(6), 614. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells8060614

DIASORIN, 2016. *LIAISON 1-84 PTH příbalový leták (REF 310630) CS - 45948 - 2016-05*. 2016.

DIASORIN, 2018a. *LIAISON 1,25 Dihydroxyvitamin D příbalový leták (REF 310980) CS - 50250 - 2018-02*. 2018.

DIASORIN, 2018b. *LIAISON FGF23 příbalový leták (REF 318700) CS - 200/007-061, 03 - 2018-06*. 2018.

DIASORIN, 2020. *LIAISON 25 OH Vitamin D příbalový leták (REF 310600) CS - 53807 - 2020 -10*. 2020.

DIRKS, Niek F., Mariëtte T. ACKERMANS, Paul LIPS, Renate T. DE JONGH, Marc G. VERVLOET, Robert DE JONGE a Annemieke C. HEIJBOER, 2018. The When, What & How of Measuring Vitamin D Metabolism in Clinical Medicine. *Nutrients* [online]. **10**(4), 482. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu10040482

DIVIETI, P. P., 2005. PTH and osteocytes. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. **5**(4), 328–330. ISSN 1108-7161.

DUSILOVÁ SULKOVÁ, Sylvie, Anita POKORNÁ, Roman ŠAFRÁNEK, Ladislava PAVLÍKOVÁ a Vladimír PALIČKA, 2021. Bone disease in end-stage kidney disease - renal and non-renal components. *Vnitřní lékařství* [online]. **67**(5), 258–263. ISSN 0042773X, 18017592. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2021.072

DŽUPA, Valér a Jiří JENŠOVSKÝ, 2018. *Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu*. 1. Praha: Univerzita Karlova. ISBN 978-80-246-3741-9.

ECKARDT, Kai-Uwe a Bertram L. KASISKE, 2009. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Nature Reviews Nephrology* [online]. **5**(11), 650–657. ISSN 1759-507X. Dostupné z: doi:10.1038/nrneph.2009.153

EKNOYAN, Garabed, Adeera LEVIN a Nathan W. LEVIN, 2003. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* [online]. **42**, 1–201. ISSN 0272-6386, 1523-6838. Dostupné z: doi:10.1016/S0272-6386(03)00905-3

EL AGHA, Elie, Djuro KOSANOVIC, Ralph T. SCHERMULY a Saverio BELLUSCI, 2016. Role of fibroblast growth factors in organ regeneration and repair. *Seminars in Cell &*

Developmental Biology [online]. **53**, Cytokinetic ring construction and constriction, 76–84. ISSN 1084-9521. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcd.2015.10.009

ERBEN, Reinhold G., 2018. Physiological Actions of Fibroblast Growth Factor-23. *Frontiers in Endocrinology* [online]. **9**, 267. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2018.00267

EVENEPOEL, Pieter, Jordi BOVER a Pablo Ureña TORRES, 2016. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney International* [online]. **90**(6), 1184–1190. ISSN 0085-2538. Dostupné z: doi:10.1016/j.kint.2016.06.041

EVENEPOEL, Pieter a Myles WOLF, 2013. A balanced view of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Kidney International* [online]. **83**(5), 789–791. ISSN 0085-2538. Dostupné z: doi:10.1038/ki.2013.21

FELSENFELD, Arnold J., Barton S. LEVINE a Mariano RODRIGUEZ, 2015. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis* [online]. **28**(6), 564–577. ISSN 1525-139X. Dostupné z: doi:10.1111/sdi.12411

FIorentini, Diana, Concettina CAPPADONE, Giovanna FARRUGGIA a Cecilia PRATA, 2021. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients* [online]. **13**(4), 1136. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu13041136

FOUQUE, Denis, Hubert ROTH, Bernadette DARNÉ, Louis JEAN-BOUCHET, Eric DAUGAS, Tilman B DRÜEKE, Thierry HANNEDOUche, Guillaume JEAN a Gérard M LONDON, 2018. Achievement of Kidney Disease: Improving Global Outcomes mineral and bone targets between 2010 and 2014 in incident dialysis patients in France: the Photo-Grappe3 study. *Clinical Kidney Journal* [online]. **11**(1), 73–79. ISSN 2048-8505. Dostupné z: doi:10.1093/ckj/sfx101

GAITONDE, David Y., David L. COOK a Ian M. RIVERA, 2017. Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. *American Family Physician*. **96**(12), 776–783.

GINSBERG, Charles a Joachim H. IX, 2022. Diagnosis and Management of Osteoporosis in Advanced Kidney Disease: A Review. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* [online]. **79**(3), 427–436. ISSN 1523-6838. Dostupné z: doi:10.1053/j.ajkd.2021.06.031

HAARHAUS, Mathias, Pieter EVENEPOEL, EUROPEAN RENAL OSTEODYSTROPHY (EUROD) WORKGROUP, a CHRONIC KIDNEY DISEASE MINERAL AND BONE DISORDER (CKD-MBD) WORKING GROUP OF THE EUROPEAN RENAL ASSOCIATION–EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATION (ERA-EDTA), 2021. Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteoporosis treatment. *Kidney International* [online]. **100**(3), 546–558. ISSN 1523-1755. Dostupné z: doi:10.1016/j.kint.2021.04.043

HABAS, Elmukhtar, Mohsen ELEDRI SI, Fahmi KHAN a Abdel-Naser Y. ELZOUKI, 2021. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus* [online]. **13**(7), e16388. ISSN 2168-8184. Dostupné z: doi:10.7759/cureus.16388

HO, Bryan B. a Clemens BERGWITZ, 2021. FGF23 Signalling and Physiology. *Journal of molecular endocrinology* [online]. **66**(2), R23–R32. ISSN 0952-5041. Dostupné z: doi:10.1530/JME-20-0178

HOLICK, Michael F., Neil C. BINKLEY, Heike A. BISCHOFF-FERRARI, Catherine M. GORDON, David A. HANLEY, Robert P. HEANEY, M. Hassan MURAD a Connie M. WEAVER, 2011. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **96**(7), 1911–1930. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2011-0385

HOU, Yi-Chou, Chien-Lin LU a Kuo-Cheng LU, 2018. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton, Vic.)* [online]. **23 Suppl 4**, 88–94. ISSN 1440-1797. Dostupné z: doi:10.1111/nep.13457

HSU, Chia-Yu, Li-Ru CHEN a Kuo-Hu CHEN, 2020. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **21**(18), 6846. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21186846

HU, Lilio, Angelodaniele NAPOLETANO, Michele PROVENZANO, Carlo GAROFALO, Claudia BINI, Giorgia COMAI a Gaetano LA MANNA, 2022. Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **23**(20), 12223. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms232012223

CHANG, Szu-Wen a Hung-Chang LEE, 2019. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology* [online]. **60**(3), 237–244. ISSN 18759572. Dostupné z: doi:10.1016/j.pedneo.2019.04.007

CHAU, Yahn-Yir a Juhi KUMAR, 2012. Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Indian journal of pediatrics* [online]. **79**(8), 1062–1068. ISSN 0019-5456. Dostupné z: doi:10.1007/s12098-012-0765-1

CHRISTAKOS, Sylvia, Puneet DHAWAN, Angela PORTA, Leila J. MADY a Tanya SETH, 2011. Vitamin D and Intestinal Calcium Absorption. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. **347**(1–2), 25–29. ISSN 0303-7207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2011.05.038

CHRISTODOULOU, Marilena, Terence J. ASPRAY a Inez SCHOENMAKERS, 2021. Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Overview of Guidelines. *Calcified Tissue International* [online]. **109**(2), 157–178. ISSN 0171-967X. Dostupné z: doi:10.1007/s00223-021-00844-1

ITOH, Nobuyuki a David M. ORNITZ, 2011. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *Journal of Biochemistry* [online]. **149**(2), 121–130. ISSN 0021-924X. Dostupné z: doi:10.1093/jb/mvq121

JABOR, Antonín, 2008. *Vnitřní prostředí*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-1221-5.

JEAN, Guillaume, Eric BRESSON, Jean-Claude TERRAT, Thierry VANEL, Jean-Marc HUROT, Christie LORRIAUX, Brice MAYOR a Charles CHAZOT, 2009. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrology Dialysis Transplantation* [online]. **24**(3), 948–955. ISSN 0931-0509. Dostupné z: doi:10.1093/ndt/gfn571

KALANTAR-ZADEH, Kamyar, Tazeen H. JAFAR, Dorothea NITSCH, Brendon L. NEUEN a Vlado PERKOVIC, 2021. Chronic kidney disease. *Lancet (London, England)* [online]. **398**(10302), 786–802. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/s0140-6736(21)00519-5

KAWAI, Masanobu, 2016. The FGF23/Klotho axis in the regulation of mineral and metabolic homeostasis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* [online]. **28**(1), 55–67. ISSN 1868-1891. Dostupné z: doi:10.1515/hmbci-2015-0068

KHAN, Maqsood, Alvin JOSE a Sandeep SHARMA, 2022. Physiology, Parathyroid Hormone. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [vid. 2023-01-31]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499940/>

KIDNEY INT SUPPL, 2017. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* [online]. **7**(1), 1–59. ISSN 2157-1724. Dostupné z: doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001

KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2017. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* [online]. **7**(1), 1–59. ISSN 2157-1724. Dostupné z: doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001

KOVESDY, Csaba P., 2022. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements* [online]. **12**(1), 7–11. ISSN 2157-1724. Dostupné z: doi:10.1016/j.kisu.2021.11.003

KULDA, V, 2012. Vitamin D metabolism. *Vnitřní Lékařství*. **58**(5), 400–404.

LANCET, 2020. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)* [online]. **395**(10225), 709–733. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3

LI, Xiaokun, 2019. The FGF metabolic axis. *Frontiers of Medicine* [online]. **13**(5), 511–530. ISSN 2095-0225. Dostupné z: doi:10.1007/s11684-019-0711-y

LU, Xiang a Ming Chang HU, 2017. Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Diseases* [online]. **3**(1), 15–23. ISSN 2296-9381. Dostupné z: doi:10.1159/000452880

MACE, Maria L., Klaus OLGAARD a Ewa LEWIN, 2020. New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **21**(22), 8810. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21228810

MAHON, Althea, Karen JENKINS a Maria Cruz CASAL, 2007. *Chronic kidney disease: a guide to clinical practice*. Luzern: EDTNA/ERCA. ISBN 978-84-611-8259-6.

MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR, 2016. Výkony - Zdravotní výkony. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online] [vid. 2023-03-21]. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/Vykon?cislovykonu=&nazevvykonu=FGF23&odbornost=&aktivni=true&cols=Odbornost%2CCisloVykonu%2CNazevVykonu%2CKategorie%2CDobaTrvani%2CMezeniMistem%2CMezeniFrekvenci%2CPrimeNaklady%2C OSobni%2CBodyRezizni%2CBodyCelkem%2CRevize%2CDetail>

NEYRA, Javier A., Ming Chang HU a Orson W. MOE, 2021. Klotho in Clinical Nephrology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* [online]. **16**(1), 162–176. ISSN 1555-9041. Dostupné z: doi:10.2215/CJN.02840320

ODDĚLENÍ KLINICKÝCH LABORATOŘÍ, 2018. *Informace o vyšetření prováděných na OKL - Biochemie* [online]. 2018. B.m.: Klatovská nemocnice, a.s. Dostupné z: [https://klatovy.nemocnicepk.cz/data/folders/priloha%20c.01%20-%20provadena%20vysetreni%20PKBH%20-%20BIO%20\(4\)%2011-22-f591.pdf?show](https://klatovy.nemocnicepk.cz/data/folders/priloha%20c.01%20-%20provadena%20vysetreni%20PKBH%20-%20BIO%20(4)%2011-22-f591.pdf?show)

ORNITZ, David M a Nobuyuki ITOH, 2001. Fibroblast growth factors. *Genome Biology*. **2**(3), reviews3005.1-reviews3005.12. ISSN 1465-6906.

OULION, Silvan, Stephanie BERTRAND a Hector ESCRIVA, 2012. Evolution of the FGF Gene Family. *International Journal of Evolutionary Biology* [online]. **2012**, 298147. ISSN 2090-8032. Dostupné z: doi:10.1155/2012/298147

PHAN, Phuc, Bibhuti Ballav SAIKIA, Shivakumar SONNAILA, Shilpi AGRAWAL, Zeina ALRAAWI, Thallapuram Krishnaswamy Suresh KUMAR a Shilpa IYER, 2021. The Saga of Endocrine FGFs. *Cells* [online]. **10**(9), 2418. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells10092418

PIKNER, Richard, 2018. Metabolismus vápníku, fosforu a magnézia. *PO>STUDIUM* [online]. ISSN 1803-8999. Dostupné z: <https://postudium.cz/course/view.php?id=436>

RACEK, Jaroslav, Daniel RAJDL a ET AL., 2021. *Klinická biochemie*. 3. B.m.: Galén. ISBN 978-80-7492-545-0.

RAUSCH, Steffen a Michael FÖLLER, 2022. The regulation of FGF23 under physiological and pathophysiological conditions. *Pflugers Archiv* [online]. **474**(3), 281–292. ISSN 0031-6768. Dostupné z: doi:10.1007/s00424-022-02668-w

SAHOTA, Opinder, 2014. Understanding vitamin D deficiency. *Age and Ageing* [online]. **43**(5), 589–591. ISSN 0002-0729. Dostupné z: doi:10.1093/ageing/afu104

SHAKER, Joseph L. a Leonard DEFTOS, 2000. Calcium and Phosphate Homeostasis. In: Kenneth R. FEINGOLD, Bradley ANAWALT, Marc R. BLACKMAN, Alison BOYCE, George CHROUSOS, Emiliano CORPAS, Wouter W. DE HERDER, Ketan DHATARIYA, Johannes HOFLAND, Kathleen DUNGAN, Johannes HOFLAND, Sanjay KALRA, Gregory KALTSAS, Nitin KAPOOR, Christian KOCH, Peter KOPP, Márta KORBONITS, Christopher S. KOVACS, Wendy KUOHUNG, Blandine LAFERRÈRE, Miles LEVY, Elizabeth A. MCGEE, Robert MCLACHLAN, Maria NEW, Jonathan PURNELL, Rakesh SAHAY, Frederick SINGER, Mark A. SPERLING, Constantine A. STRATAKIS, Dace L.

TRENCE a Don P. WILSON, ed. *Endotext* [online]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. [vid. 2023-01-31]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279023/>

SPRAGUE, Stuart M., Ezequiel BELLORIN-FONT, Vanda JORGETTI, Aluizio B. CARVALHO, Hartmut H. MALLUCHE, Aníbal FERREIRA, Patrick C. D'HAESE, Tilman B. DRÜEKE, Hongyan DU, Thomas MANLEY, Eudocia ROJAS a Sharon M. MOE, 2016. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *American Journal of Kidney Diseases* [online]. **67**(4), 559–566. ISSN 0272-6386, 1523-6838. Dostupné z: [doi:10.1053/j.ajkd.2015.06.023](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.023)

STÁRKA, Luboslav, 2010. *Endokrinologie*. 1. Praha: TRITON. ISBN 978-80-7387-328-8.

ST-ARNAUD, René a Francis H. GLORIEUX, 1998. Editorial: 24, 25-Dihydroxyvitamin D—Active Metabolite or Inactive Catabolite? *Endocrinology* [online]. **139**(8), 3371–3374. ISSN 0013-7227. Dostupné z: [doi:10.1210/endo.139.8.6185](https://doi.org/10.1210/endo.139.8.6185)

ŠÁLEK, Tomáš, 2015. Odhadovaná glomerulární filtrace dospělých pacientů. *Klinická farmakologie a farmacie*. **29**(4), 153–155.

TEPLAN, Vladimír, 2020. *Nefrologické minimum pro klinickou praxi*. 3. B.m.: Maxdorf, s.r.o. ISBN 978-80-7345-641-2.

VALENTE, Mattia A. E., Hans L. HILLEGGE, Gerjan NAVIS, Adriaan A. VOORS, Peter H. J. M. DUNSELMAN, Dirk J. VAN VELDHUISEN a Kevin DAMMAN, 2014. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation outperforms the Modification of Diet in Renal Disease equation for estimating glomerular filtration rate in chronic systolic heart failure. *European Journal of Heart Failure* [online]. **16**(1), 86–94. ISSN 1879-0844. Dostupné z: [doi:10.1093/eurjhf/hft128](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft128)

WHEELER, D. C. a W. C. WINKELMAYER, 2017. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Foreword. *Kidney International Supplements* [online]. **7**(1), 1–59. ISSN 2157-1716. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001)

YAMADA, Shunsuke a Cecilia M GIACHELLI, 2017. Vascular Calcification in CKD-MBD: Roles for Phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone* [online]. **100**, 87–93. ISSN 8756-3282. Dostupné z: [doi:10.1016/j.bone.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.012)

YUEN, Noah K, Shubha ANANTHAKRISHNAN a Michael J CAMPBELL, 2016. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *The Permanente Journal* [online]. **20**(3), 15–127. ISSN 1552-5767. Dostupné z: [doi:10.7812/TPP/15-127](https://doi.org/10.7812/TPP/15-127)

YUKSEL, Enver a Emre AYDIN, 2022. The relationship between serum vitamin D levels and health-related quality of life in peritoneal dialysis patients. *International Urology and Nephrology* [online]. **54**(4), 927–936. ISSN 1573-2584. Dostupné z: [doi:10.1007/s11255-021-02951-2](https://doi.org/10.1007/s11255-021-02951-2)

ZHOU, Xiaoling, Yidan GUO a Yang LUO, 2021. The optimal range of serum intact parathyroid hormone for a lower risk of mortality in the incident hemodialysis patients. *Renal Failure* [online]. **43**(1), 599–605. ISSN 0886-022X. Dostupné z: [doi:10.1080/0886022X.2021.1903927](https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1903927)

ZIMA, Tomáš, Jaroslav RACEK, R. RYŠAVÁ, V. ČERTÍKOVÁ CHÁBOVÁ, J. ZIEG, V. TESAŘ, O. VIKLICKÝ, B. FRIEDECKÝ, Z. KUBÍČEK, J. KRATOCHVÍLA, D. RAJDL, T. ŠÁLEK a M. KALOUSOVÁ, 2021. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie). *Postgraduální nefrologie* [online]. **19**(3), 30–39. Dostupné z: doi:<https://www.postgradualnefrologie.cz/cislo-xix-3/doporuceni-cns-a-cskb-cls-jep-k-diagnostice-chronickeho-onemocneni-ledvin-odhad/>

ZMIJEWSKI, Michal A., 2019. Vitamin D and Human Health. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **20**(1), 145. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20010145

SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha A – Žádost o poskytnutí informací v souvislosti s vypracováním bakalářské práce

PŘÍLOHY

Příloha A – Žádost o poskytnutí informací v souvislosti s vypracováním bakalářské práce

ŽÁDOST O POSKYTNUTÍ INFORMACÍ V SOUVISLOSTI S VYPRACOVÁNÍM BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Jméno a příjmení studenta: Nikola Hatová

Úplný název vysoké školy: Západočeská univerzita v Plzni

Fakulta: Fakulta zdravotnických studií

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Studijní obor/ročník: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví, 3. ročník

Název bakalářské práce: FGF23, hormon regulující fosfatémii a jeho význam u nefrologických pacientů a v klinické osteologii

Vedoucí práce: MUDr. Richard Pikner, Ph.D., Oddělení klinických laboratoří (OKL)

Kontakt na vedoucího práce: 376 335 875, richard.pikner@klatovy.nemocnicepk.cz

Oddělení: Oddělení klinických laboratoří (OKL)

Termín přípravy v Klatovské nemocnici, a.s. pro empirickou část práce: 15.1.2023 – 31.3.2023

Metoda empirické části práce: Vypracování analýzy – text žádosti:

Žádám o možnost poskytnutí informací o:

- Laboratorních metodách/analýzách/výsledcích v rámci přípravy podkladů pro vypracování mé bakalářské práce
- S ohledem na zákon EU 2016/679 (GDPR) bude studentce umožněn přístup k nezbytným osobním údajům nutným ke zpracování dat.
- Studentka se zároveň zavazuje, že se svěřenými osobními údaji bude nakládat v souladu s právem České republiky, právem EU a vnitřními předpisy Klatovské nemocnice a.s., především zachová mlčenlivost o zjištěných osobních údajích, nebude je šířit dále a po ukončení přípravy tj.31.3.2023 smaže, či zlikviduje veškeré osobní údaje, které jí byly na přechodnou dobu svěřeny.

Informace mi bude poskytovat oprávněný zdravotnický pracovník Klatovské nemocnice, a.s., kterým je: MUDr. Richard Pikner, Ph.D., OKL, primář, 376 335 875, richard.pikner@klatovy.nemocnicepk.cz

Žádost podává student: Nikola Hatová, hatova@students.z

V Klatovech dne 17. 10. 2022

MUDr. Jiří Zeitlma...
předseda představenstva
Klatovská nemocnice a.s.

Datum : 17.10.2022

Klatovská nemocnice, a.s.
Plzeňská 329
339 01 Klatovy II
T: 376 335 900
IČ: 26360527 | DIČ: CZ699005333



MUDr. Richard Pikner, Ph.D.
vedoucí práce a oprávněný pracovník
Klatovská nemocnice a.s.

Datum : 17.10.2022