

Przewlekła niewydolność nerek a fosfor u psów i kotów

dr n. wet. **Agnieszka Kurosad**, Konsultant Żywnościowy i Dietetyczny, Vet Planet Sp. z o.o.

Przewlekła niewydolność nerek to choroba rozwijająca się powoli, co daje pewną możliwość dostosowania się organizmu do pogarszającej się funkcji narządu. Niemniej jednak, jak każda choroba chroniczna i postępująca, „adaptacja” ta jest czasowa. W jej przebiegu obserwuje się często zaburzenia regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. U zdrowego zwierzęcia funkcję „głównego” regulatora pełni parathormon (PTH), a w samym procesie uczestniczą: przytarczycy, przewód pokarmowy, nerki i kości. Obniżenie stężenia Ca w surowicy krwi i wzrost stężenia P jest bodźcem do produkcji PTH, który nasila resorpcję Ca i P z kości, zwiększa reabsorpcję Ca w nerkach, a zmniejsza P i aktywuje 1-alfa hydroksylazę, która nasila produkcję aktywnej formy witaminy D3. Witamina ta poprawia wchłanianie Ca i P z przewodu pokarmowego oraz ich uwalnianie z kości. Uzyskana stabilizacja stężeń Ca i P na zasadzie hamowania zwrotnego stopuje produkcję PTH.

W przewlekłej niewydolności nerek zaburzenia gospodarki Ca-P tłumaczy się również działaniem czynnika FGF-23 (Fibroblast Growth Factor – 23). Jest on produkowany przez osteoklasty w odpowiedzi na zwiększenie stężenia fosforu w surowicy

krwi. Jego funkcja polega na stymulacji wydalania fosforu przez nerki oraz obniżanie aktywności 1-alfa-hydroksylazy. Powstająca w wyniku przewlekłej niewydolności nerek hipokalcemia, uważana za główną przyczynę wtórnej nerkowej nadczynności przytarczyc, stymuluje produkcję parathormonu (PTH). Hormon ten powoduje wzrost FGF-23 i hamowanie 1-alfa-hydroksylazy, co prowadzi do spadku poziomu witaminy D3, a to z kolei bezpośrednio stymuluje wydzielanie PTH przez przytarczycę. Konsekwencją jest zmniejszone wchłanianie Ca i P z przewodu pokarmowego, zwiększone uwalnianie z kości oraz zwiększona resorpcja Ca i zmniejszona P w nerkach. Wytworzenie równowagi Ca-P związane ze zwiększeniem aktywności PTH i FGF-23 jest czasowe. Progresja choroby i stała stymulacja wydzielania PTH i FGF-23 nie wywołują dalszego pożądanego efektu utrzymania równowagi Ca-P. Obserwuje się wówczas wzrost stężenia fosforu, nadprodukcję PTH oraz spadek stężenia Ca zjonizowanego. Dodatkowo czynnik FGF-23 poprzez hamowanie 1-alfa hydroksylazy zmniejsza nerkową produkcję aktywnej witaminy D3 oraz zwiększa aktywność 24-hydroksylazy, co może prowadzić do niedoboru wit. D3 (7). W efekcie w terapii przewlekłej niewydolności nerek u zwierząt ogromne znaczenie ma monitoring gospodarki Ca-P organizmu, co wiąże się przede wszystkim ze skutecznym obniżaniem stężenia fosforu we krwi. Może to być realizowane poprzez wprowadzenie diety zubożonej w fosfor i/lub stosowanie środków wiążących ten pierwiastek.

Najprostszą formą diety jest wprowadzenie produktu komercyjnego, zubożonego w fosfor (dla psów – poniżej 0.4% s.m.:

< 0,08 g/100 kcal; dla kotów – poniżej 0,5% s.m., < 0,12 g/100 kcal). Daje on gwarancję odpowiedniego bilansu, stabilności parametrów i bezpieczeństwa stosowania oraz jest najwygodniejszą dla właściciela formą żywienia chorych zwierząt. Inną możliwością jest przygotowanie diety sposobem domowym. Niemniej jednak warto podkreślić, że dużo trudniej w tym przypadku utrzymać odpowiedni bilans substancji odżywczych. W dużej mierze zależy on bowiem od aktualnej zawartości substancji odżywczych w produkcie i może się wahać w zależności od sposobu produkcji surowców (w przypadku mięsa – sposobu karmienia zwierząt, w przypadku uprawy roślin – np. nawożenia itp.), przechowywania oraz technologii przetwarzania. Kolejnym punktem ryzyka jest dodawanie suplementów witaminowo-mineralnych, które w większości przypadków pogarszają smakowitość posiłków, co przy zwierzęciu ze zmiennym lub słabym apetytem jest dużym problemem. W związku z czym bardzo często w przypadku diet domowych suplementacja witaminowo-mineralna jest pomijana, co samo w sobie zaburza stosunek Ca-P, na korzyść fosforu. Ważne jest również bezpieczeństwo stosowania, a to może być dużym problemem, szczególnie przy dietach surowych, gdzie opisywane są przypadki zatrucia bakterieryjnych i pasożytniczych.

Fosfor w pokarmie może znajdować się w postaci organicznej (produkty pochodzenia zwierzęcego i roślinnego), związanej głównie z białkami, jak i nieorganicznej (dodatki do żywności). Głównymi jego źródłami są produkty mleczne (100-900 mg/100 g), mięso i ryby (200 mg/100 g), wątroba, jaja, żółte sery, groch, pestki, fasola, ziemniaki, pełnoziarniste produkty zbożowe (100-300 mg/100 g) i marchew. Fosfor organiczny w przewodzie pokarmowym przed wchłonięciem ulega hydrolizie do postaci nieorganicznej. Jego wchłanianie zachodzi w dwunastnicy (35%), jelicie czczym (25%) i krętym (40%) i sięga od 30 do 60%, w zależności od jego biodostępności, stopnia aktywacji wit. D3 i obecności innych związków, takich jak: wapń, aluminium, kwas nikotynowy. Okazało się bowiem, że kwas nikotynowy podawany szczurom z niewydolnością nerek regulował ekspresję transportera (Na/Pi IIb), odpowiedzialnego za wchłanianie fosforu w jelicie czczym, w wyniku czego obserwowano zmniejsze-

Tabela 1. Zalecane stężenie fosforu w surowicy krwi wg International Renal Interest Society (IRIS)

	Zakres stężenia fosforu do osiągnięcia w zależności od fazy przewlekłej niewydolności nerek	
	mg/dL	mmol/L
IRIS CKD faza 2	3,5-4,5	1,13-1,45
IRIS CKD faza 3	3,5-5,0	1,13-1,6
IRIS CKD faza 4	3,5-6,0	1,13-1,9

nie jego wchłaniania (4). Podobne wyniki uzyskano u dializowanych ludzi, u których doszło do znaczącego zmniejszenia stężenia fosforanów we krwi (11).

Oceniając przyswajalność tego pierwiastka, należy zauważyć, iż jest ona większa z produktów pochodzenia zwierzęcego. Wynika to z jego połączenia z białkami, łatwością hydrolizy i dobrego wchłaniania. W produktach roślinnych fosfor jest związany w formie kwasu fitynowego i fitynianów, a jego dostępność zależy od aktywności fitaz (enzymów obecnych w produktach roślinnych) (12). Ich aktywacja następuje np. podczas kiełkowania ziaren lub procesów zachodzących podczas zakwaszania, dlatego przyswajalność fosforu z różnych produktów pochodzenia roślinnego jest różna. Brak obecności fitaz w organizmach zwierzęcych ogranicza biodostępność fosforu z tego źródła do ok. 10-30%. Dlatego mimo dużej zawartości fosforu w pełnych ziarnach zbóż, nasionach i owocach ich wpływ na stężenie tego pierwiastka we krwi jest ograniczony. Potwierdziły to badania Karp'a i wsp., którzy oceniali stężenie fosforu w surowicy krwi osób, będących na diecie złożonej głównie z mięsa, produktów mlecznych, niefermentowanych produktów z pełnych ziaren i z dodatkiem fosforanów nieorganicznych. Statystycznie istotnie wyższe stężenie fosforu stwierdzono u osób, będących na diecie mięsnej i z dodatkiem fosforanów nieorganicznych, w stosunku do pozostałych dwóch grup (8). Bardzo poważnym źródłem fosforu nieorganicznego są produkty przemysłu spożywczego, gdzie pierwiastek ten pełni funkcje technologiczne (konserwant, wzmacniacz smaku i barwy, stabilizator wilgotności, struktury i konsystencji). I w tym przypadku dla człowieka źródłem fosforu nieorganicznego są: napoje gazowane, przetwory mięsne, dania mrożone, sery topione, produkty typu instant i półprodukty piekarnicze (10). Niektóre z nich znajdują się również w jadłospisie psa lub kota, co należy uwzględnić przy wyborze/bilansowaniu diety dla chorego zwierzęcia. W badaniach Michalskiego i wsp. okazało się, że najwięcej fosforu nieorganicznego (850 mg/100 g) jest w parówkach, które często służą właścicielom psów i kotów jako przekąska, nagroda lub sposób podania tabletki (10).

Poza obniżeniem zawartości fosforu w samej diecie, przy zwiększonym jego stężeniu w surowicy krwi u zwierząt wprowadza się do terapii związki chelatujące. Najstarszymi i najbardziej skutecznymi są sole glinu, które jednocześnie obciążone są ryzykiem kumulacji i dużą toksycznością (13). Standardowa dawka początkowa wynosi od 30 do 100 mg/kg m.c./dz., a po obniżeniu stężenia fosforu we krwi do wartości pożądanej zaleca się redukcję dawki do najniższej działającej. Częściej jednak, niż sole aluminium, wprowadza się do leczenia sole wapnia i/lub ich kompozycje z innymi sub-

stancjami, np. węglan wapnia, węglan wapnia + chitosan itp. Zalecana dawka węglanu wapnia wynosi od 90 do 150 mg/kg m.c. dz., ale należy wspomnieć, iż związek ten dość słabo wiąże fosfor, a dodatkowo musi ulec rozpuszczeniu w kwaśnym środowisku żołądka, aby działać. Dlatego należy liczyć się ze słabszym efektem stosowania tego chelatora przy równoczesnym podawaniu inhibitorów pompy protonowej czy antagonistów receptora H2.

Innym, związkiem wiążącym fosfor jest żywica jonowymienna (sevelamer), niezawierająca wapnia, aluminium, czy magnezu oraz niewchłanialna z przewodu pokarmowego. Po przyłączeniu fosforu uwalnia do światła jelita chlor (hydrochlorek sevelameru) lub węglanu (węglan sevelameru). Lek ten zapewnia lepszą kontrolę, kalcepii, nerkowej osetodystrofii i wapnienia naczyń krwionośnych, co oceniano u dializowanych pacjentów (5).

Jeszcze bardziej efektywnym środkiem obniżającym stężenie fosforu jest węglan lantanu. Jest to pierwiastek należący do 3-ciej grupy skandowców w układzie okresowym. W przyrodzie występuje rzadko, głównie w piasku monocytonowym. Związki lantanu są bardzo skuteczne w wiązaniu fosforanów zarówno in vitro, jak i in vivo. Ich siła działania jest porównywalna z siłą wiązania fosforu przez związki glinu (1). W badaniach na pacjentach z przewlekłą niewydolnością nerek jego zastosowanie zredukowało o ponad 50% ilość wchłanianych fosforanów. Poza tym wykazano, że testowany preparat jest bezpieczny. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach zaobserwowano, że bardzo wysokie dawki węglanu lantanu rzędu: 2000 mg/kg, nie wywoływały istotnego efektu toksycznego, jednocześnie skutecznie obniżając stężenie fosforu we krwi (2,3). Bierze się jednak pod uwagę, że długotrwałe stosowanie tak dużych dawek stwarza możliwość kumulacji związków lantanu w wątrobie, kościach, mózgu i innych narządach (9). Do chwili obecnej w wielu ośrodkach w USA i Europie przeprowadzono liczne badania kliniczne z zastosowaniem węglanu lantanu podawanego w dawkach terapeutycznych u pacjentów, będących w II, III i IV fazie niewydolności nerek. I poza skutecznością działania przy niższej liczbie epizodów hiperkalcemii i bardziej znaczącej redukcji stężenia PTH nie obserwowano efektu toksyczności tego związku (1,6). W weterynarii również stosuje się węglan lantanu w dawce początkowej 30 mg/kg m.c./dz., a jej zmianę uzależnia się od uzyskanego docelowego stężenia fosforu (tabela nr 1).

Generalnie problem hiperfosfatemii jest jednym z elementów terapii w przewlekłej niewydolności nerek, na który zwraca się uwagę od samego początku wdrożonego leczenia. Odpowiednie przedziwianie hiperfosfatemii i jej skutkom zdecydowanie poprawia jakość życia hodowanych zwierząt.

Literatura:

1. Albaaj F., Hutchinson A.J.: Lanthanum Carbonate (Fosrenol®): a novel agent for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2005, 59, 1091.
2. Behets G.J., Dams G., Vercauteren S.R. Et Al.: Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 2219.
3. Behets G.J., Verberckmoes S.C., D Haese P.C., De Broe M.E.: Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004, 13, 403.
4. Eto N., Miyata Y., Ohno H., Yamashita T.: Nicotinamide prevents the development of hyperphosphatemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenine-induced renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20:1378-84.
5. Ferreira A. et al.: Effect of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patient. *J Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (2): 405-12
6. Hutchison A.J., Maes B., Vanwalleghem J. Et Al.: long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin. Pract.* 2006, 102, c61
7. Jonkisz P., Kurosad A. Sikorska-Kopyłowicz.: Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w przebiegu PNN. *Weterynaria w Praktyce* 2016; 6: 33-35.
8. Karp. H.J., Vahia K.P., Karkkainen M.U., Niemisto M.J., Lamberg-Allardt C.J.: Acute effects of different phosphorus sources on calcium and bone metabolism in young women: a whole approach. *Cacif. Tissue. Int.* 2007; 80 (4): 251-8
9. Larsson T., Nisbeth U., Ljunggren O. Et Al.: Circulating concentration of fgf-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003, 64, 2272.
10. Michalski. M.: Zawartość fosforu ogólnego i fosforanów nieorganicznych fosforanów dodanych w wybranych produktach mięsnych 1998 r. *Żywnienie człowieka i metabolizm.* 2000; XXVII: 349-50.
11. Muller D., Mehling H., Otto B., Bergmann-Lips R., Luft F., Jordan J., Kettritz R.: Niacin lowers serum phosphate and increases HDL cholesterol in dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2 (6): 1249-54.
12. Rutkowski A., Gwiazda S., Dąbrowski K.: Dodatki funkcjonalne do żywności. *Agro & Food Technology.* 1993: 18.)
13. Tałałaj M., Marciniowska-Suchowieska E.: Patogeneza i leczenie zmian kostnych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. *Borgis-Postępy Nauk Medycznych.* 2008; 6: 394-406.