

Φυσιολογία και διαταραχές του μεταβολισμού του φωσφόρου

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Σ. ΓΟΥΜΕΝΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ

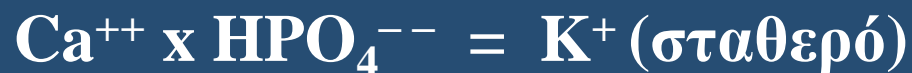
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

Φωσφόρος

- Ευρίσκεται κυρίως στον ενδοκυττάριο χώρο (λόγος:1000/1)
- Στο αίμα υπάρχει με τη μορφή οργανικού (70%) και μη οργανικού φωσφόρου (30%)
- Φυσιολογικά τιμές στον ορό: 3-4.5 mg/dl (μη οργανικός)
- Η συνολική ποσότητα φωσφόρου του οργανισμού αντιστοιχεί στο 1% του ΣΒ (πχ ΣΒ 70kg =700g)
 - 85% σε οστά και δόντια (υδροξυαπατίτης)
 - 15% στους μαλακούς ιστούς (φωσφορικοί εστέρες)
 - 0.1% σε εξωκυττάριο υγρό (μη οργανικά ανιόντα)

Ρόλος του φωσφόρου στον οργανισμό

- Βασικό συστατικό του οστίτη ιστού (μετάλλωση οστών)
- Συστατικό σημαντικών οργανικών μορίων (*c-AMP*, *ATP*)
- Βασικό συστατικό δομικών μορίων του οργανισμού
[φωσφοπρωτεΐνες, φωσφολιπίδια, νουκλεϊνικά οξέα]
- Παροχή οξυγόνου στους ιστούς
- Επηρεάζει την ενζυμική δραστηριότητα (κινάσες)
- Ρύθμιση οξεοβασικής ισορροπίας
- Ρύθμιση των επιπέδων ασβεστίου ορού



Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα του φωσφόρου στο αίμα

- Διαιτητικές συνήθειες
- Παραθορμόνη
- Βιταμίνη D (1,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη D3)
- Ασβέστιο
- Νεφρική λειτουργία
- Κατάσταση οξεοβασικής ισορροπίας οργανισμού
- FGF 23 (παράγεται από διάφορους ιστούς και έχει φωσφατουρική δράση)

Τροφές πλούσιες σε φωσφόρο

HIGH PHOSPHORUS FOODS

BREADS & CEREALS

Bran Cereals
Waffles from Mixes
Dark Breads
Biscuits



DAIRY PRODUCTS

Milk
Cheese
Ice Cream
Yogurt
Custard



VEGETABLES

Canned or Dry Beans
Lima Beans



SNACKS

Nuts
Peanut Butter
Chocolate
Beer
Dark Cola Drinks



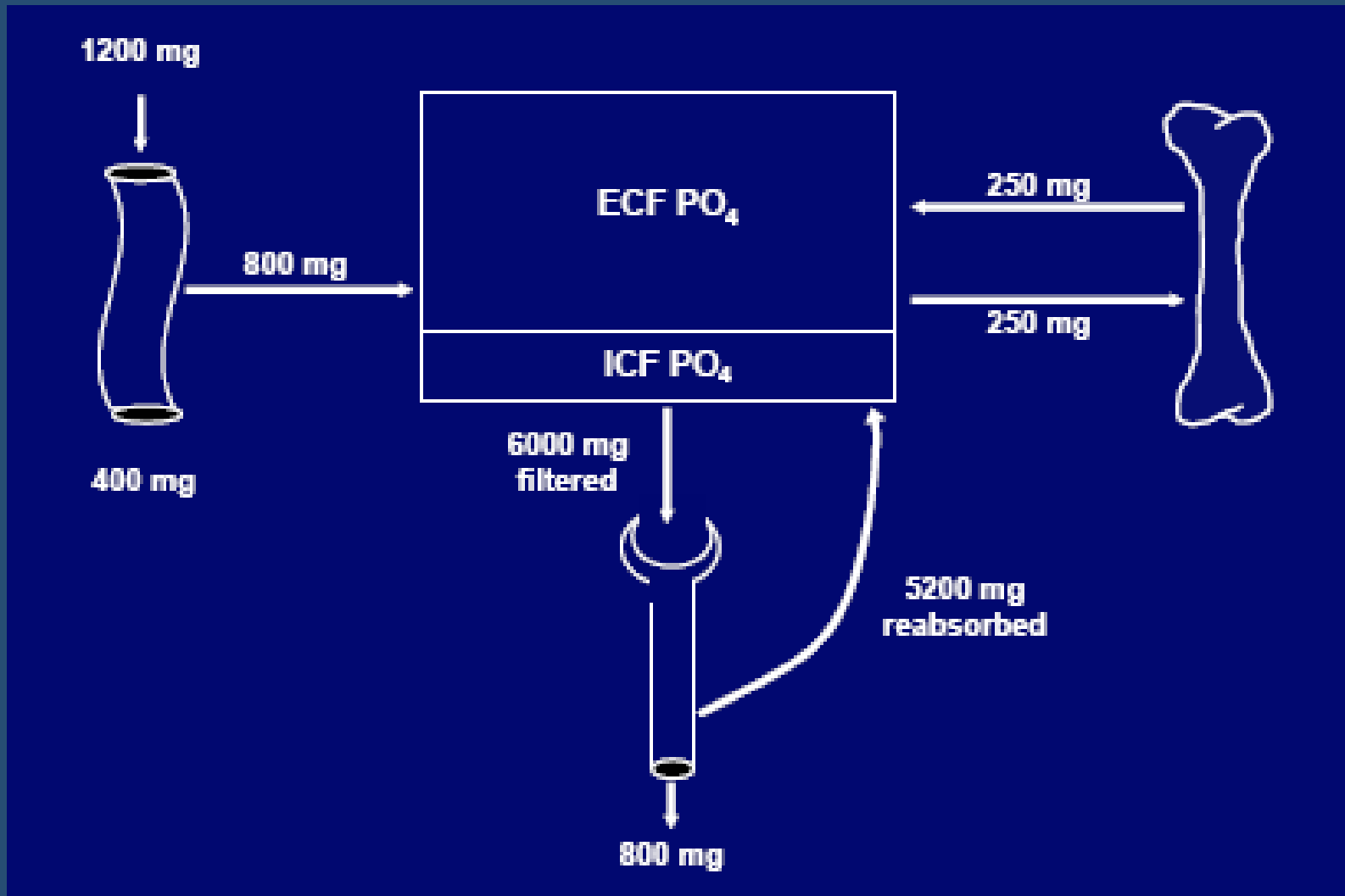
MEATS

Liver
Pizza



Καθαρή απορρόφησή του 65% του προσλαμβανόμενου
Η ενεργός μορφή της βιταμίνη D αυξάνει την
απορρόφηση του

Ημερήσιο ισοζύγιο φωσφόρου



Διαχείριση φωσφόρου από τους νεφρούς

- Η επαναρρόφηση του φωσφόρου γίνεται κυρίως στο εγγύς σωληνάριο (70-80% του διηθούμενου φορτίου)
- Ουδός μέγιστης επαναρρόφησης ($T_{mp} = 0.1\text{mM}/\text{min}$)
- Αν το διηθούμενο φορτίο είναι μικρότερο, όλος ο φωσφόρος επαναρροφάται. Όταν υπάρχει περισσότερος η περίσσια αποβάλλεται

Αύξηση T_{mp}

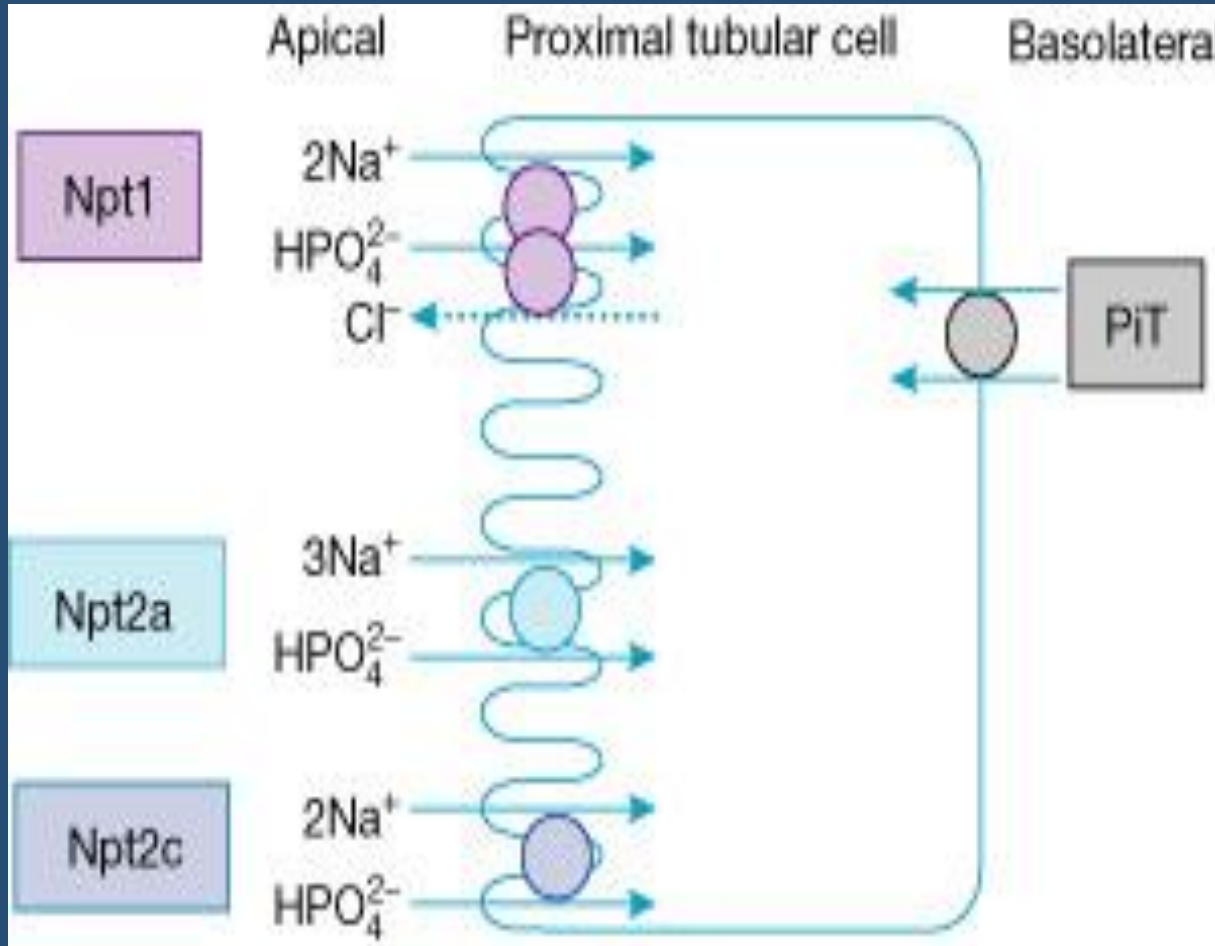
Ασβέστιο

Μείωση T_{mp}

PTH, Φωσφόρος

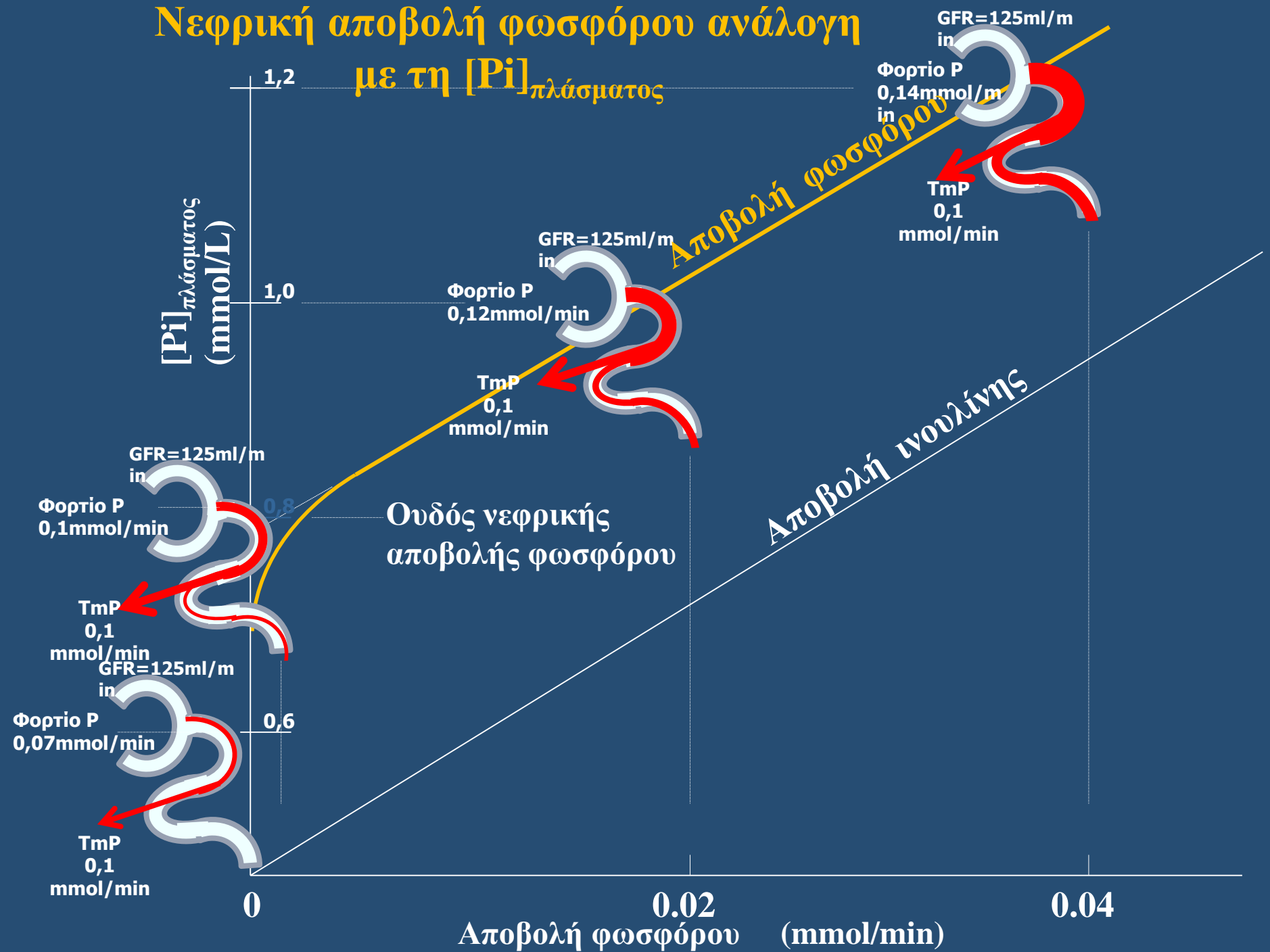
FGF 23

Επαναρρόφηση φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο

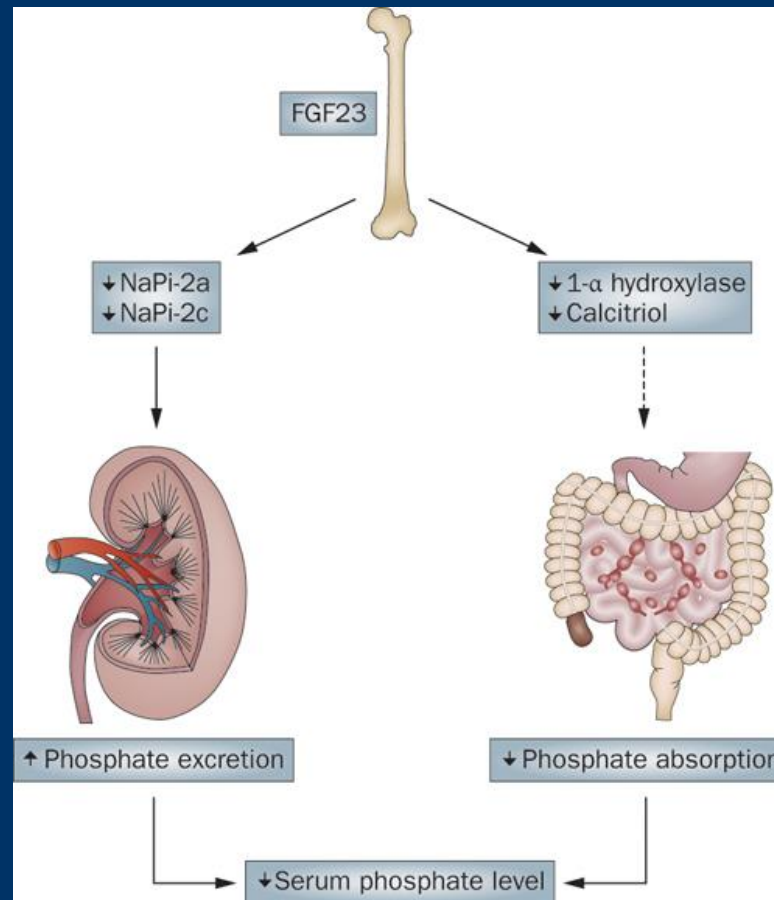


Σχετίζεται με την παρουσία μεταφορέων νατρίου [Na-P co-transporters (**Npt2 and 1**)] στα κύτταρα

Νεφρική αποβολή φωσφόρου ανάλογη με τη $[P_i]_{\text{πλάσματος}}$



Serum phosphate lowering effects of FGF23

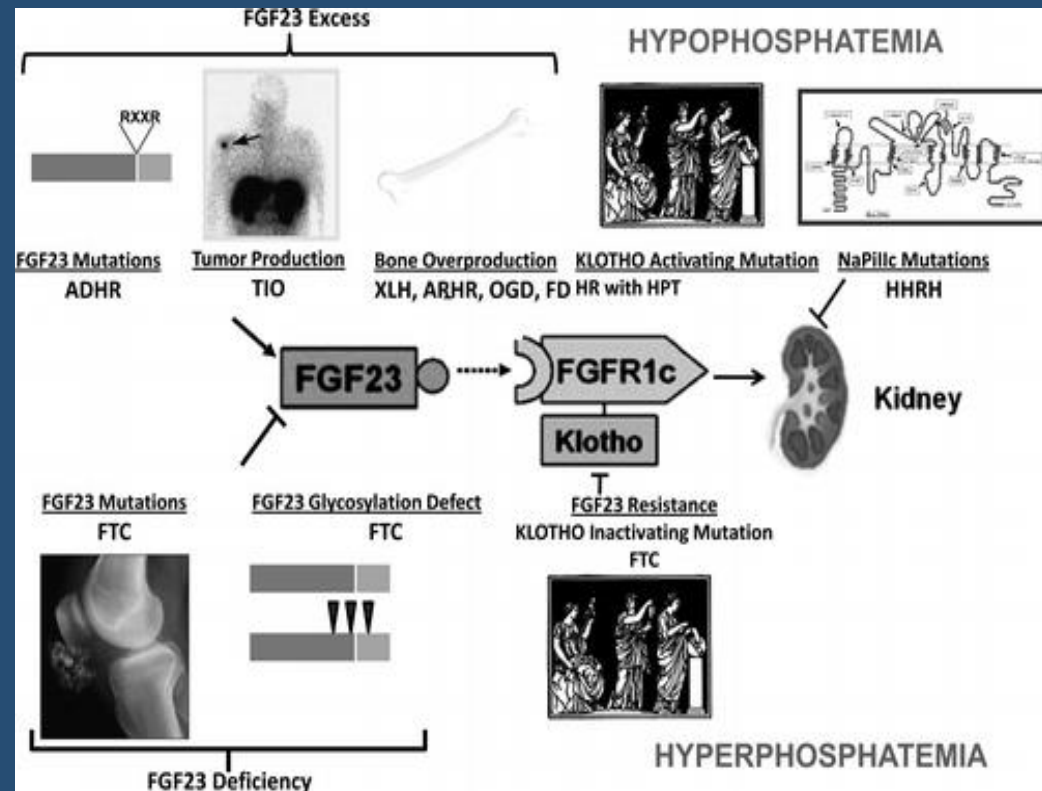


Razzaque, M. S. (2009) The FGF23–Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis
Nat. Rev. Endocrinol. 2009

Molecular mechanisms of disorders of phosphate homeostasis: The role of FGF23

Hypophosphatemia

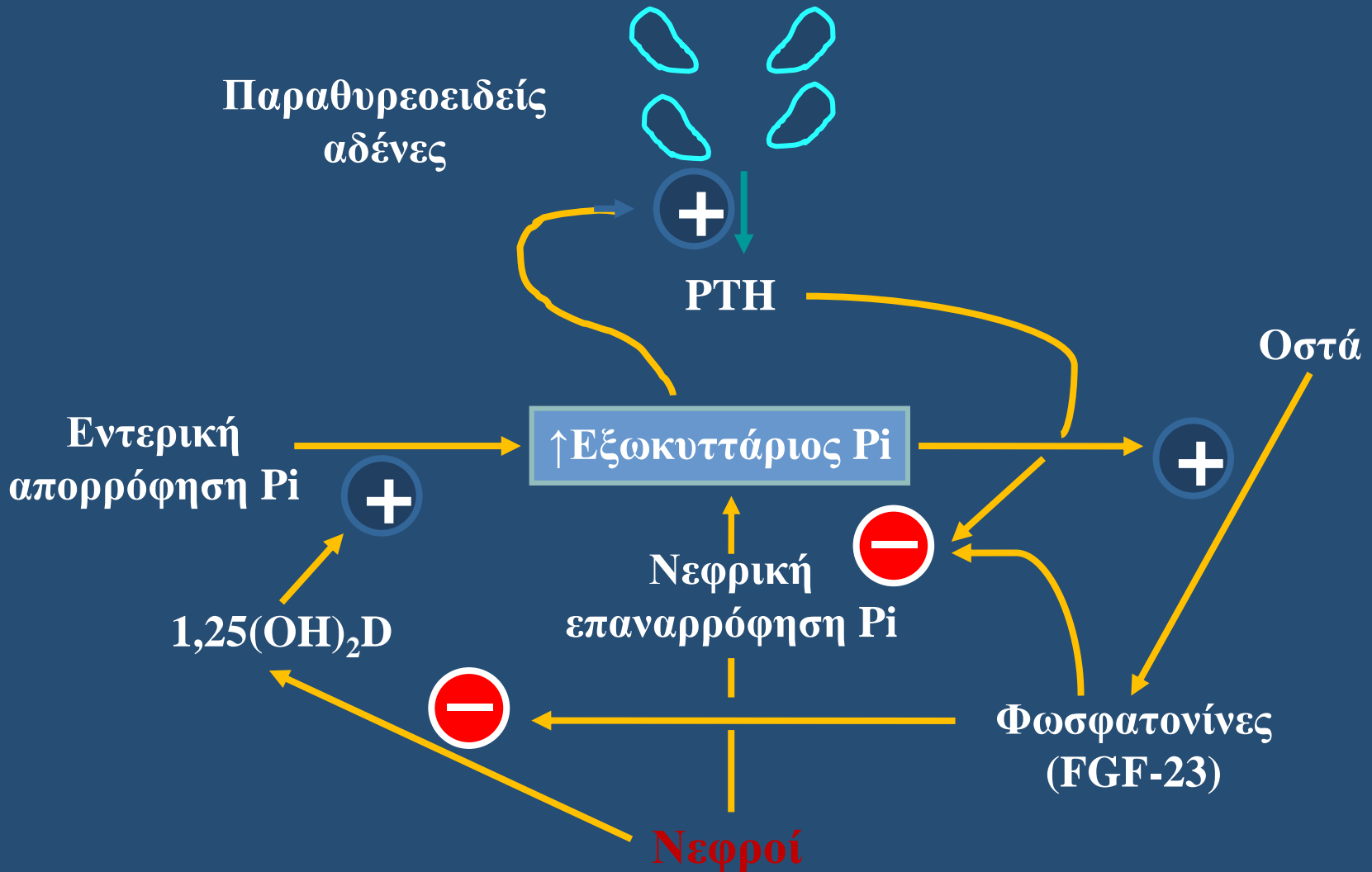
- FGF23 excess caused by ectopic production as in tumor induced osteomalacia (TIO)
- Mutation in the FGF23 gene (protein resistant to inactivation)
- Excess Klotho, the co-factor necessary for FGF 23 signaling
- Inactivating mutations in SLC34A2 that encodes NaPiIIa result in phosphate wasting



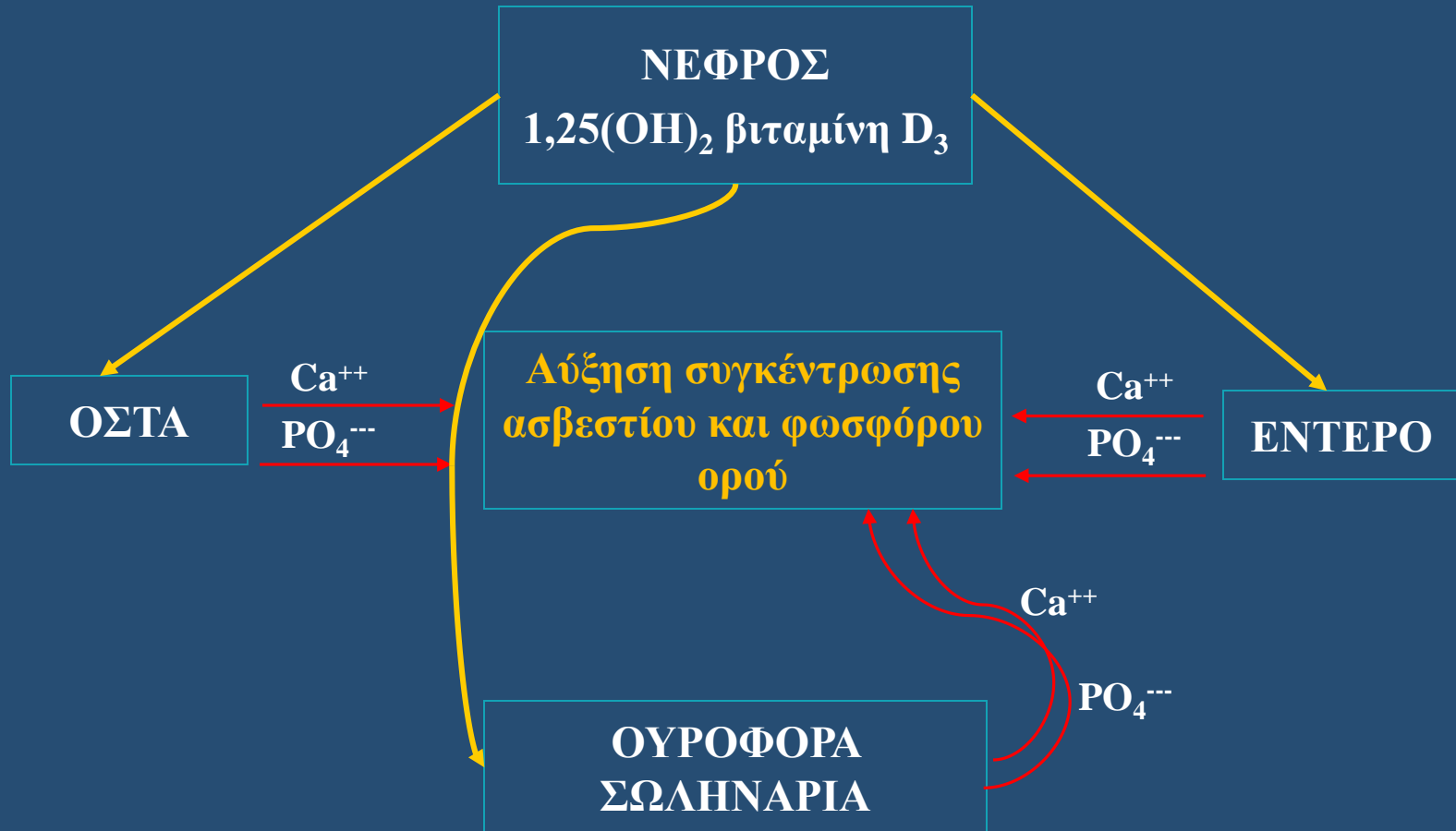
Hyperphosphatemia

- FGF23 deficiency
- FGF23 resistance caused by inactivating Klotho mutations

Περίληψη της συνολικής ομοιοστασίας του φωσφόρου



ΒΙΤΑΜΙΝΗ D, ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΚΑΙ ΦΩΣΦΟΡΟΣ



Υποφωσφαταιμία

- Τα φυσιολογικά επίπεδα του φωσφόρου στον ορό των ενηλίκων είναι 2.5 έως 4.5 mg/dl

Η υποφωσφαταιμία ορίζεται ως

- Ήπια: 2–2.5 mg/dl
- Μέτρια: 1–2 mg/dl
- Σοβαρή: <1 mg/dl

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ (I)

Μειωμένη απορρόφηση από τον γαστρεντερικό σωλήνα

- Μειωμένη πρόσληψη (σπάνια)
- Έμετοι, Διάρροιες
- σ. δυσαπορρόφησης, παράκαμψη λεπτού εντέρου
- Δεσμευτικά φωσφόρου (calcium acetate, Al & Mg antacids)

**Μειωμένη οστική απορρόφηση / Αυξημένος ρυθμός
μετάλλωσης**

- Ανεπάρκεια βιταμίνης D / χαμηλά επίπεδα calcitriol
- Hungry bone syndrome
- Οστεοβλαστικές μεταστάσεις (πχ καρκίνος προστάτη)

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ (II)

Υποφωσφαταιμία λόγω απώλειας φωσφορικών στα ούρα

- Υπερπαραθυρεοειδισμός
 - Πρωτοπαθής, Δευτεροπαθής, *PTH - related* πεπτίδιο
- Φάρμακα (διουρητικά, κορτικοειδή, θεοφυλλίνη)
- Επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού (πρώτοι μήνες)
- Σύνδρομο **Fanconi** (π. μυέλωμα, αμυλοείδωση, σ. *Sjogren*, ανεπ. βιταμίνης *D*)
- Μεταλλάξεις γονιδίων (οικογενείς μορφές)
 - *FGF 23*
 - *Npt2a*

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ (III)

Μετακίνηση φωσφορικών από εξωκυττάριο σε ενδοκυττάριο χώρο

- Αλκοολισμός
- Διόρθωση διαβητικής οξέωσης
- Σίτιση μετά από παρατεταμένη νηστεία (refeeding syndrome)
- Δηλητηρίαση με σαλικυλικά
- β- αδρενεργικοί αγωνιστές
- Εγκαύματα
- Παγκρεατίτιδα

Κλινικές εκδηλώσεις υποφωσφαταιμίας ($P < 2.5 \text{ mg/dL}$)

- **Νευρομυϊκές εκδηλώσεις**
 - Αδυναμία, καταβολή
 - Μειωμένα αντανακλαστικά
 - Μεταβολική εγκεφαλοπάθεια (σύγχυση, σπασμοί)
- **Καρδιοαναπνευστικό σύστημα**
 - Ανεπάρκεια αναπνευστικών μυών (διαφράγματος)
 - Μειωμένη συσταλτικότητα μυοκαρδίου
- **Αιμοποιητικό σύστημα**
 - Αναιμία και μειωμένη παροχή οξυγόνου σε ιστούς
 - Θρομβοκυττοπενία
- **Οστεομαλακία** (μακροχρόνια υποφωσφαταιμία)

Θεραπεία Υποφωσφαταιμίας

- **Αναγνώριση αιτίας υποφωσφαταιμίας**
(διακοπή δεσμευτικών φωσφόρου αν χορηγούνται)
- **Έλεγχος επιπέδων Ca ορού**
(αυξημένα: προσοχή στη χορήγηση φωσφόρου)
- **Χορήγηση φωσφόρου**
 - ≥ 1 mg/dL: από το στόμα (1-3g/day φωσφορικού νατρίου, καλίου ή μαγνησίου) σε διαιρεμένες δόσεις
 - < 1 mg/dL: IV χορήγηση με χρήση monitor
- Σε ασθενείς με αυξημένη αποβολή φωσφόρου από τους νεφρούς χορήγηση βιταμίνης D

ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ

Αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου

- χρήση υπακτικών / καθαρτικών που περιέχουν φωσφόρο
- υπερβολική λήψη βιταμίνης D

Μειωμένη απέκκριση φωσφόρου από τους νεφρούς (όταν κάθαρση κρεατινίνης $<20\text{ml}/\text{min}$)

- οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- υποπαραθυρεοειδισμός, νεφρική αντίσταση σε PTH

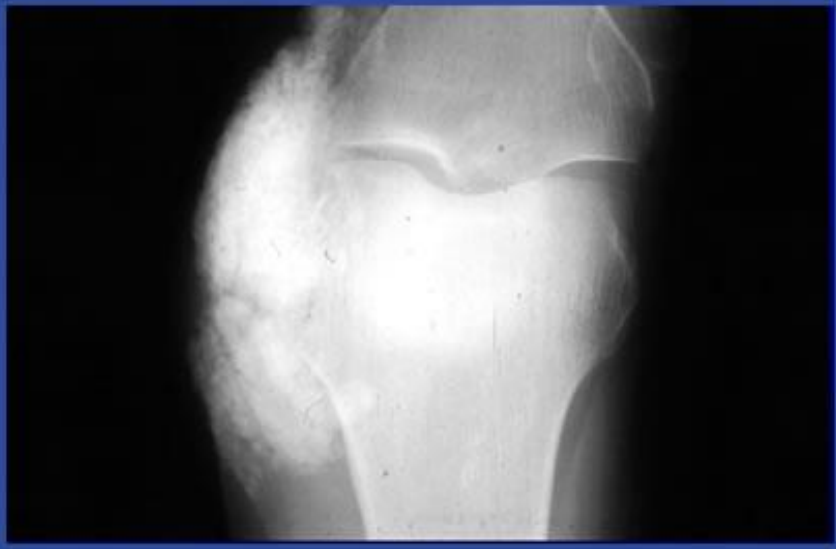
Μετακίνηση φωσφόρου από ενδοκυττάριο σε εξωκυττάριο χώρο

- κυτταρική λύση μετά από χημειοθεραπεία (λευχαιμίες)
- ραβδομύλυση, αιμόλυση
- χορήγηση διφωσφονικών

Κλινικές εκδηλώσεις υπερφωσφαταιμίας ($P > 4.5 \text{ mg/dL}$)

- Συμπτώματα ίδια με αυτά της υπασβεστιαϊμίας
(επί οξείας υπερφωσφαταιμίας)
- Εξω-οστικές αποτιτανώσεις (μαλακά μόρια, μυοκάρδιο) όταν το γινόμενο $\text{Ca} \times \text{P}$ είναι > 70
- **Calciophylaxis**
(αποτιτανώσεις σε υποδόριο ιστό και αγγεία με νεκρώσεις)





Θεραπεία οξείας υπερφωσφαταιμίας

- Απειλητική για τη ζωή
- Χορήγηση 0,9% N/S
- Ακεταζολαμίδη 15 mg/kgΒΣ ανά 3-4 ώρες
- Χορήγηση Ca
- Αιμοκάθαρση

Θεραπεία Υπερφωσφαταιμίας

- Διαπίστωση και διόρθωση της αιτίας
- Μείωση φωσφόρου
 - Περιορισμός προσλαμβανόμενου φωσφόρου
 - Φυσιολογική νεφρική λειτουργία: διουρητικά και φυσιολογικός ορός
 - **Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια**
 - Δεσμευτικά του φωσφόρου μαζί με τα γεύματα
ανθρακικό ή οξεϊκό ασβέστιο
sevelamer
 - Αιμοκάθαρση

Ασθενής με υποφωσφαταιμία (1)

- Ασθενής 40 ετών με ηπατίτιδα Β (HBeAg +) αντιμετωπίστηκε με tenofovir (TDF)



- 6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής: HBV DNA μη ανιχνεύσιμο
- Νεφρική λειτουργία φυσιολογική όπως και οι λοιπές βιοχημικές παράμετροι



- 3 χρόνια μετά την έναρξη της αγωγής ο ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο για διερεύνηση επίμονου άλγους στην περιοχή του δεξιού ισχύου.

Ασθενής με υποφωσφαταιμία (1)

Έλεγχος κατά την εισαγωγή:

sCr:1.5 mg/dL, eGFR= 58.6mL/min/1.73 m²)

Αλκαλική φωσφατάση (ALP): 217 IU/L (ΦΤ: 38-126)

Φωσφόρος ορού: 1.3 mg/dL (ΦΤ: 2.5-4.5 mg/dL)

Κλασματική απέκκριση φωσφόρου: 41% (ΦΤ: 5%-18%)

Γλυκόζη ορού: 90 mg/dL Γλυκόζη ούρων: 200 mg/24h

Ουρικό οξύ ορού: 1.9 mg/dL (ΦΤ: 3-5-8.5 mg/dL)

Απεικονιστικός έλεγχος (ακτινογραφία, MRI):

Υποκεφαλικό και διατροχαντήριο κάταγμα

Ασθενής με υποφωσφαταιμία (1)

- Το Tenofovir διεκόπη λόγω τοξικότητας (σ.Fanconi με χρόνια νεφρική νόσο και δευτεροπαθή οστεομαλακία)
- Χορηγήθηκε entecavir, υποκατάστατο φωσφόρου από το στόμα (40 mmol / ημέρα) και βιταμίνη D

2 χρόνια μετά:

- ο ασθενής δεν είχε οστικά άλγη
- Φωσφόρος ορού και 25-OH-καλσιφερόλη φυσιολογικά
- η κρεατινίνη ορού παρέμεινε αυξημένη αλλά σταθερή (1.7 mg/dL) και η eGFR ήταν 49.3 mL/min/1.73 m²

Tenofovir / Σχόλια

- Αποτελεσματικό κατά ιών HBV και HIV
- Απομακρύνεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης
- Προκαλεί δυσλειτουργία του εγγύς σωληναρίου (σ. Fanconi) μέσω βλάβης μιτοχονδρίων που συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς με λοίμωξη από τους δύο ιούς
- **Αύξηση της κρεατινίνης ορού και υποφωσφαταιμία** λόγω φωσφατουρίας αναφέρεται σε <1% των ασθενών που λαμβάνουν Tenofovir μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας.

Ασθενής με υποφωσφαταιμία (2)

- Γυναίκα 57 ετών εισάγεται λόγω χαμηλής οσφυαλγίας και απώλειας βάρους από 6μήνου (14 kg)

Κλινική εξέταση

Δύο ψηλαφητές μάζες 2 εκ στην πύελο άμφω

Εργαστηριακός έλεγχος

- Hb: 8.4 g/dL, WBC: 12600 / μ L
- Κρεατινίνη ορού: 0.7mg/dL, ουρικό οξύ: 5.5mg/dL
- Φωσφόρος ορού: 1.6mg/dL (ΦΤ: 2.7–4.5 mg/dL),
- Αλκαλική φωσφατάση: 597 U/L (ΦΤ: 60–220 U/L)
- Ασβέστιο ορού και PTH: φυσιολογικές τιμές
- Κλασματική απέκκριση φωσφόρου: 50% (ΦΤ: 5-18%)
- cancer antigen 125 level: 598 U/mL (ΦΤ: <35 U/mL)

Ασθενής με υποφωσφαταιμία (2)

Ακτινολογικός έλεγχος

Σπονδυλική στήλη (ακτινογραφία, MRI)

- μειωμένη οστική πυκνότητα, πολλαπλές μεταστάσεις και στενώσεις μεσοσπονδυλίων διαστημάτων.

Αξονική τομογραφία (CT) κοιλίας

- μεγάλη μάζα στη περιοχή της αριστερής ωοθήκης

Διαγνωστική βιοψία:

- Υψηλής διαφοροποίησης κακόηθες νεόπλασμα ωοθήκης

Επίπεδα FGF23 ορού: 501.6 pg/mL (ΦΤ: 8.2–54.3 pg/MI)

Ασθενής με υποφωσφαταιμία (2)

Διάγνωση

Οστεομαλακία σχετιζόμενη με νεόπλασμα
[tumor induced ostomalacia (TIO)]
με υποφωσφαταιμία



Μετά από εκτομή του όγκου ωοθήκης και χημειοθεραπεία
τα επίπεδα του FGF 23 επέστρεψαν στα φυσιολογικά
και η χαμηλή οσφυαλγία βελτιώθηκε σημαντικά

Tumor-induced osteomalacia (TIO)

Σχόλια

- Αίτιο υποφωσφαταιμίας
- Σχετίζεται συχνότερα με μεσεγχυματικούς όγκους των μαλακών ιστών και του σκελετού

Κλινικά χαρακτηριστικά

- Υποφωσφαταιμία λόγω φωσφατουρίας
- Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση
- Οστικά άλγη, κατάγματα
- Αυξημένα επίπεδα FGF 23 ορού που παράγεται από τους όγκους και προκαλεί φωσφατουρία και TIO
- Εκτομή του όγκου οδηγεί συνήθως σε βελτίωση

Ασθενής με υπερφωσφαταιμία (1)

- Γυναίκα 51 ετών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που πρόκειται να ενταχθεί σε περιτοναϊκή κάθαρση προσέρχεται στο νοσοκομείο με αδυναμία και μούδιασμα γύρω από το στόμα.
- Από την κλινική εξέταση διαπιστώνεται θετικό σ. Chvostek και στο ΗΚΓ παράταση του QT
- Η ασθενής είχε πάρει δύο δόσεις διαλύματος Fleet's Phospho-Soda των 45-ml η κάθε μια την προηγούμενη νύχτα στα πλαίσια προετοιμασίας για κολονοσκόπηση
- Παθολογικές τιμές ασβεστίου και φωσφόρου

Ασθενής με υπερφωσφαταιμία (1)

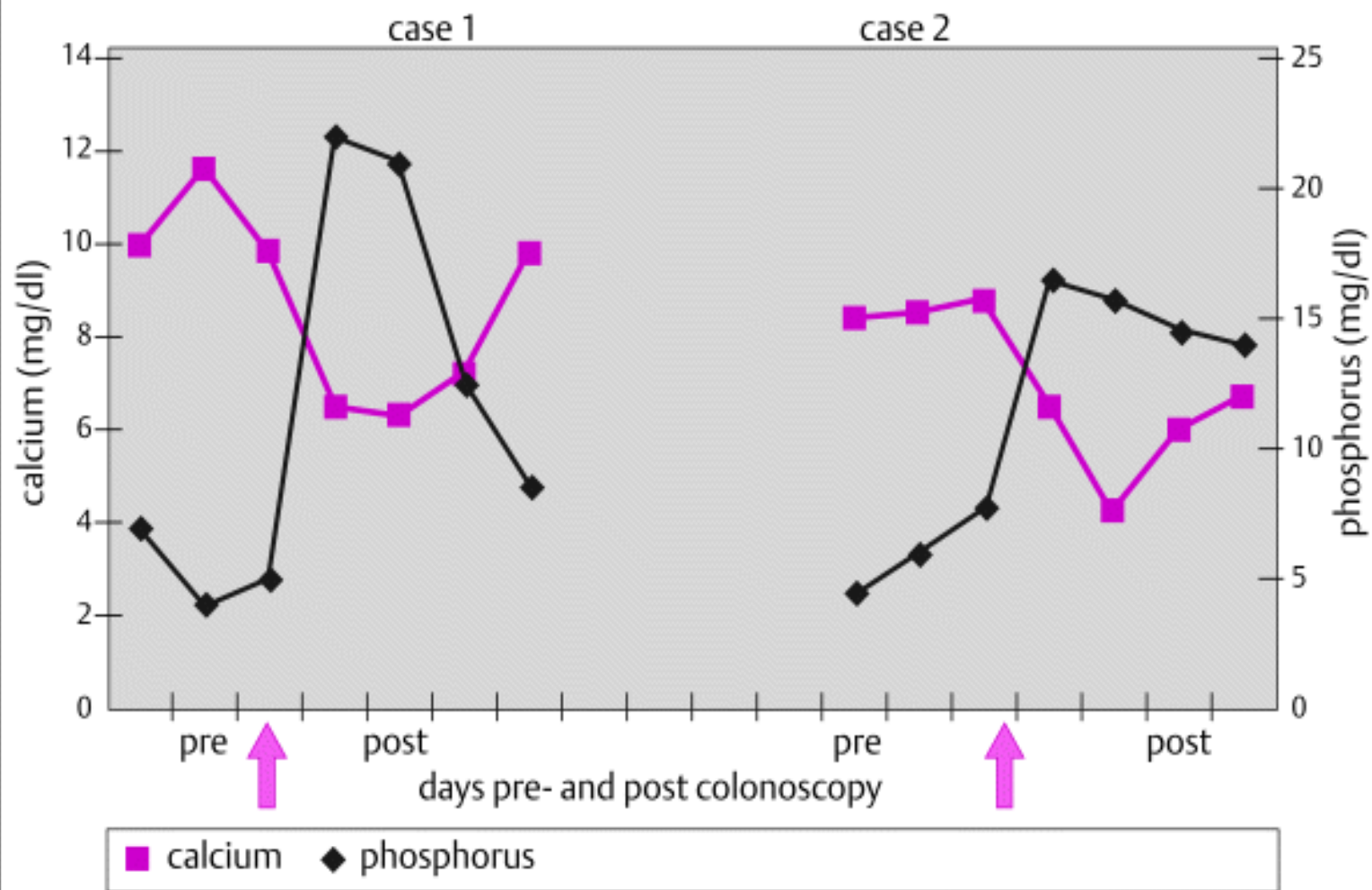
Κλινική πορεία

- Τα κλινικά συμπτώματα και οι παθολογικές τιμές ασβεστίου και φωσφόρου επανήλθαν με ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου και εφαρμογή περιτοναϊκής κάθαρσης
- Η ασθενής υποβλήθηκε σε κολονοσκόπηση χωρίς επιπλοκές και συνέχισε να είναι ασυμπτωματική στη συνέχεια.

Ασθενής με υπερφωσφαταιμία (2)

- Άνδρας 57 ετών με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και έκπτωσης νεφρικής λειτουργίας προσέρχεται στο νοσοκομείο με αιματοχεσία
- Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται μόνο αυξημένη κρεατινίνη ορού: 2.1 mg/dl.
- Μετά 2 ημέρες από την από του στόματος λήψη δύο δόσεων των 45 ml φωσφορικού νατρίου για τη διενέργεια κολονοσκόπησης εμφανίζει υπασβεστιαμία και υπερφωσφαταιμία (Ca: 6.5 mg/dl, P:16.9mg/dl)

Graphic Representation of Electrolyte Changes



Ασθενής με υπερφωσφαταιμία

Σχόλια

- Ανάλογα προβλήματα με τη λήψη φωσφορικού νατρίου από το στόμα και επί απουσίας νεφρικής ανεπάρκειας
- Συχνότερα σε γυναίκες με χαμηλό ΣΒ όταν η δόση είναι > 90 ml. Μια φιάλη φωσφορικού νατρίου των 45-ml περιέχει περίπου 6 g μη οργανικού φωσφόρου
- Η αύξηση του φωσφόρου αποτελεί την αιτιολογία της υπασβεστιαϊμίας
- Κίνδυνος σοβαρής υπερφωσφαταιμίας όταν η $Cl_{cr} \leq 50$ ml/min ή η κρεατινίνη > 2.0 mg/dl