

# Fosfát

Jan Maňák

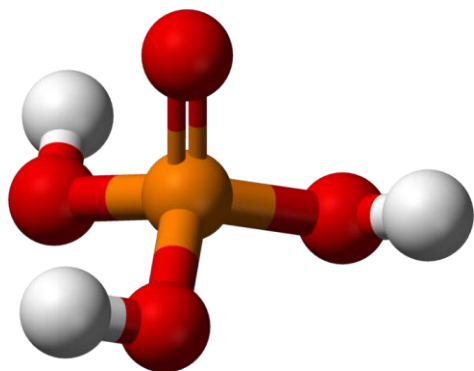
Interní JIP

III. interní klinika – gerontologická a metabolická  
FN Hradec Králové

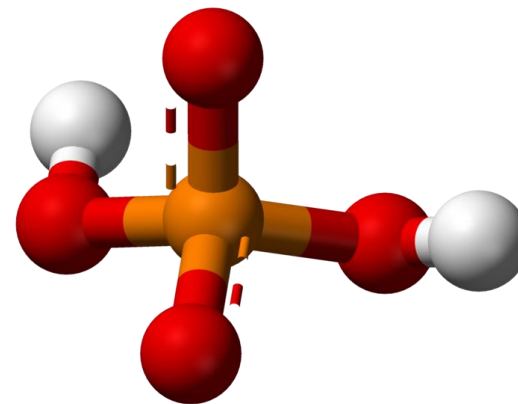
Colours of Sepsis  
Ostrava 2015

# Fosfát

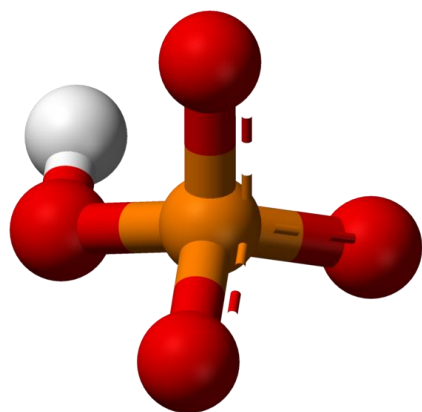
- sérová hladina 0,8-1,44 mmol/l ( 2,5-4,5mg/dl)
- diurnální variace o 0,2-0,3mmol/l
  - nejnižší fosfatemie dopoledne 8 – 11h.
- sezónní variace
  - nejnižší v zimě
  - nejvyšší v létě
- 80-85% ve skeletu, cca 20% v kosterním svalu
- v séru 0,02% celotělových zásob
  - 15% bílkoviny, 53% volný, ionizovaný, 47% sloučeniny Ca a Mg



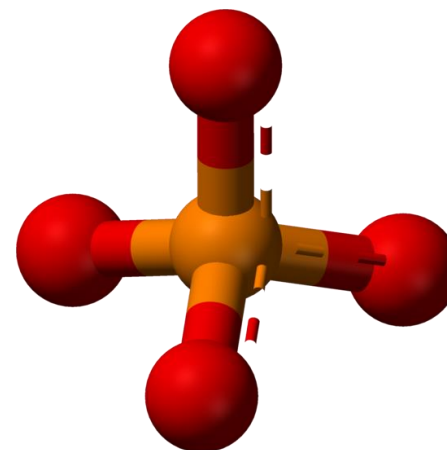
$\text{H}_3\text{PO}_4$



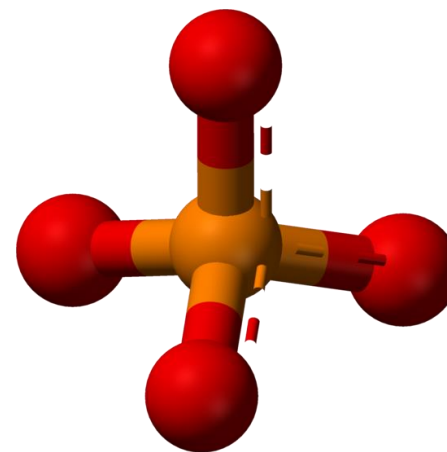
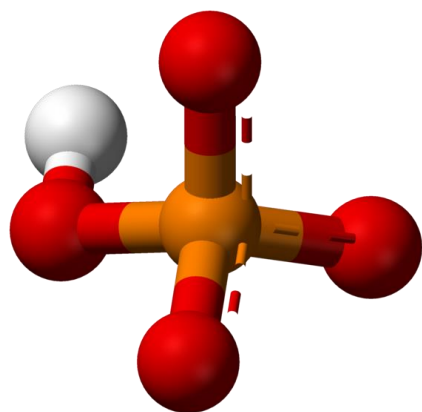
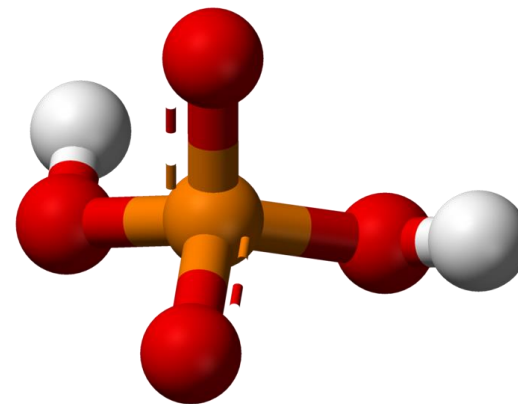
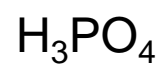
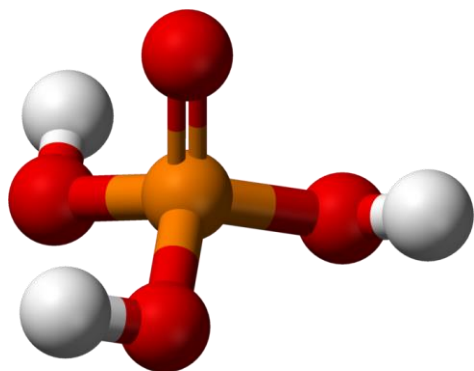
$\text{H}_2\text{PO}_4^-$



$\text{HPO}_4^{2-}$



$\text{PO}_4^{3-}$



# Význam fosfátu

- složka kostní hmoty
- nukleové kyseliny, RNA, DNA
- přenos energie – makroergní fosfáty
- nárazníkový systém acidobazické rovnováhy
  - kosti
  - ledviny
  - sérum
- aktivace a deaktivace enzymů fosforylací a defosforylací
- přenos kyslíku (2,3 difosfoglycerát)

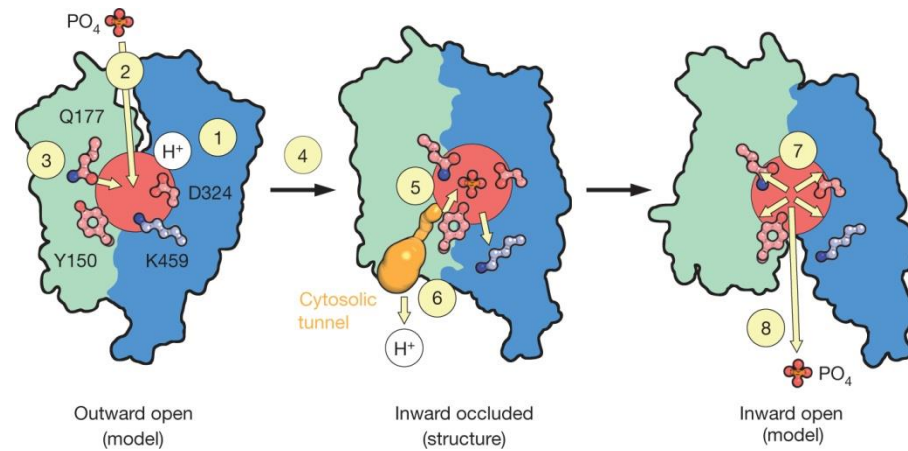
# Intracelulární fosfát

- Fosfát je převážně intracelulární iont
- koncentrace v buňce cca 100mmol/l
- v buňkách vázán na proteiny, lipidy nebo komplexy
- kinázy a fosfatázy
  - připojení fosfátu k různým molekulám
  - nitrobuněčná regulace
- vstup do buněk facilitovaným transportem

# Fosfátové transportéry

- kotransport se sodíkem
- typ 1
  - proximální a dist. tubulus, játra, mozek
  - účast na konduktanci  $\text{Cl}^-$ , role nejasná
- typ 2
  - transepiteliální transport
  - absorpce P z lumen střeva a z ledvinných kanálků
  - 2a - hlavní prostředek fosfátové homeostázy v ledvinách
    - apikální membrána buněk prox. tubulu
    - přísně regulován parathormonem, dopaminem, P v dietě
  - 2b - v tenkém střevu, aktivace nedostatkem P v dietě
  - 2c - jen S1 segment proximálního tubulu, PTH, dieta
- typ 3
  - na všech buňkách
  - regulace transportu fosfátu v ledvinách, střevě
  - mineralizace kostí

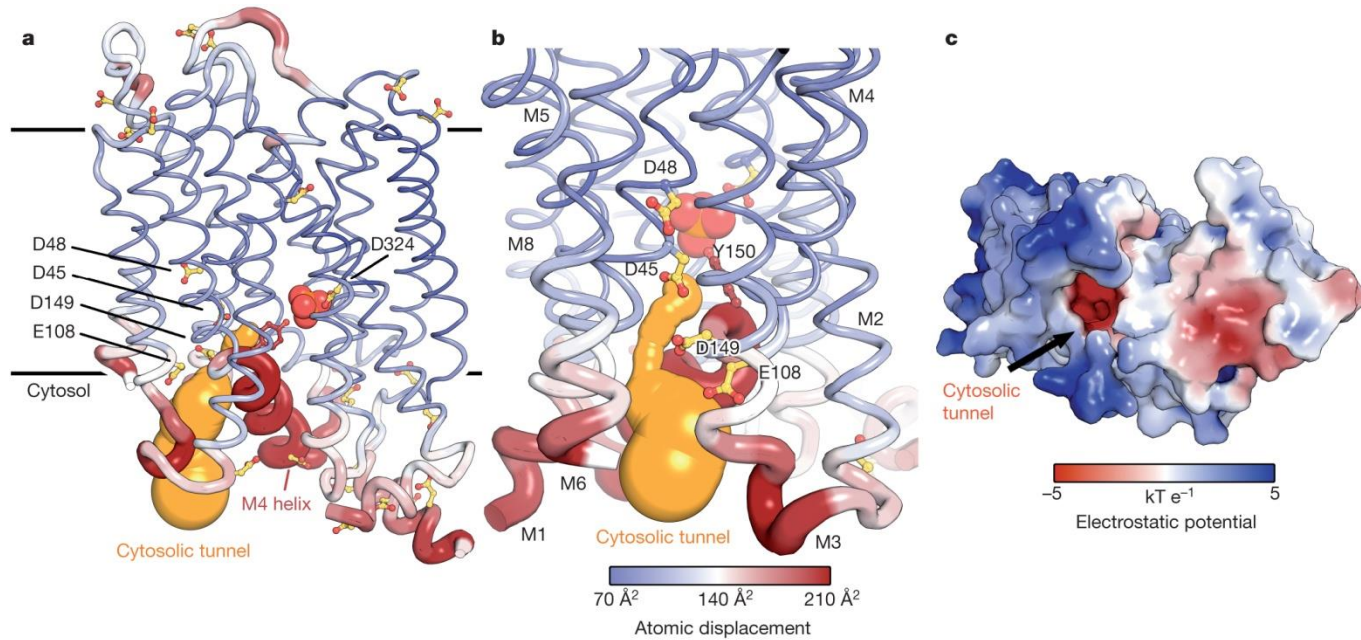
## Proposed mechanism of phosphate transport.



BP Pedersen *et al. Nature* **000**, 1-4 (2013) doi:10.1038/nature12042

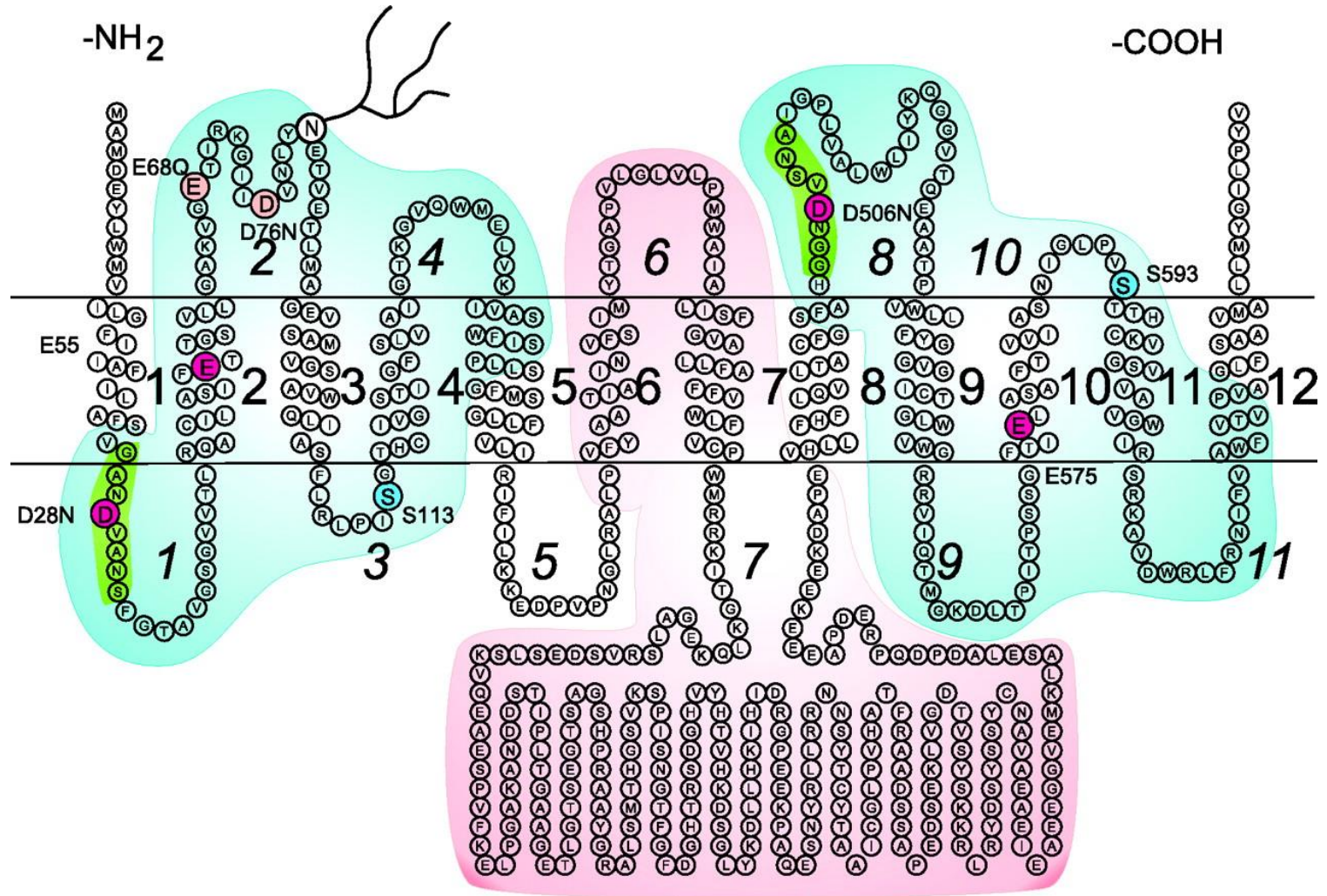


# The proposed proton exit pathway.



BP Pedersen *et al. Nature* **000**, 1-4 (2013) doi:10.1038/nature12042

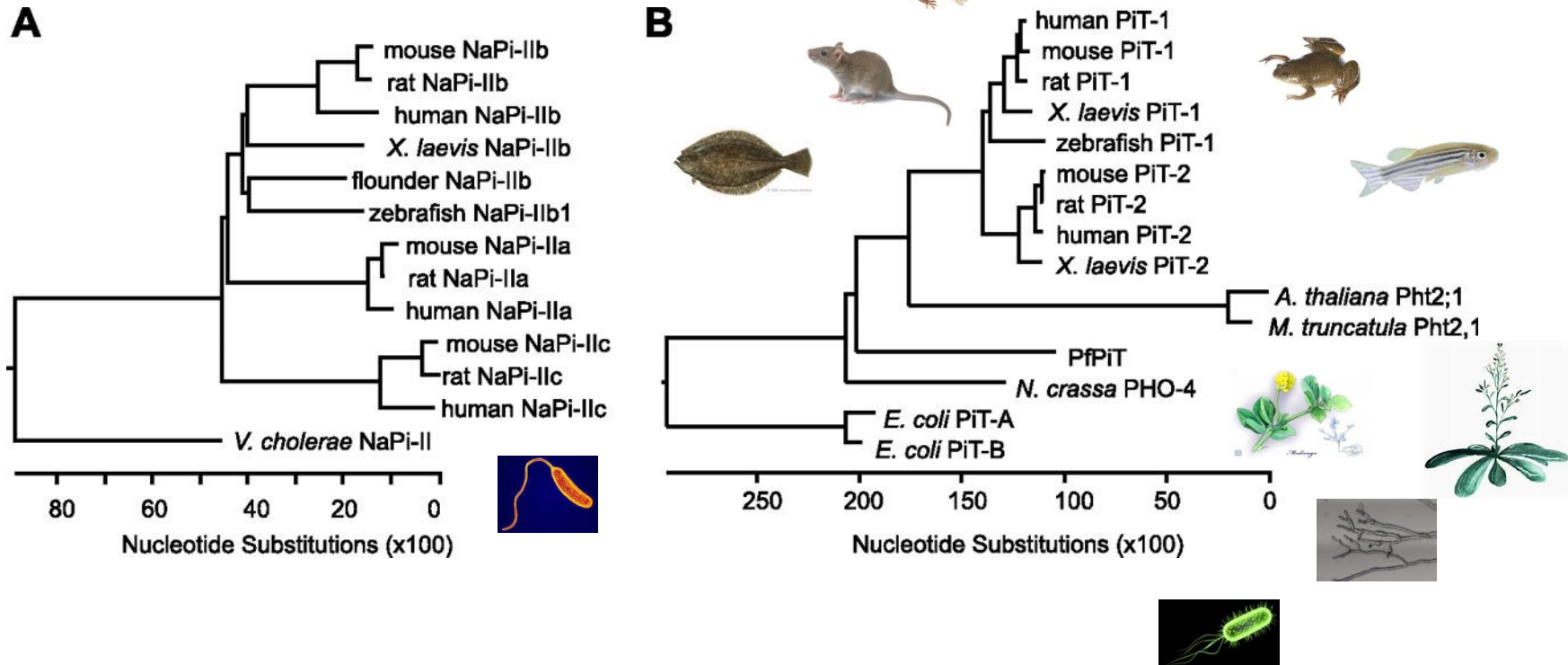
## Topological model for human PiT-2.



Virkki L V et al. Am J Physiol Renal Physiol 2007;293:F643-F654

AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY  
Renal Physiology

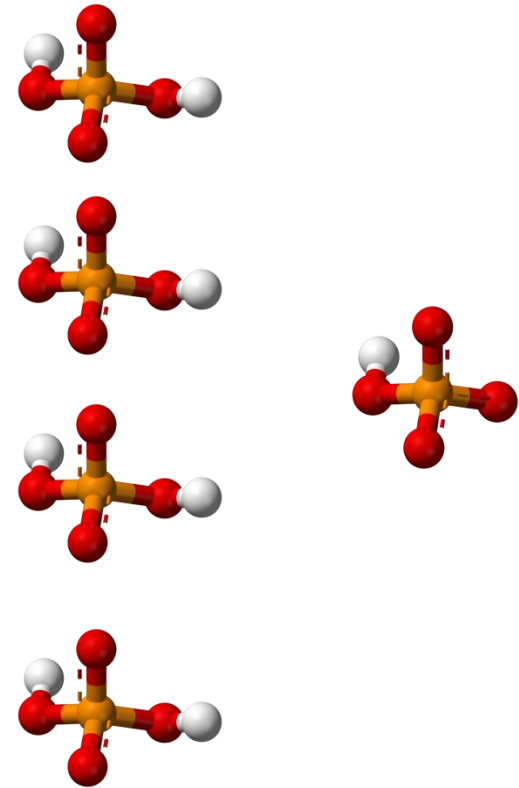
# Phylogenetic tree of SLC34 and SLC20 cotransporter families.



Virkki L V et al. Am J Physiol Renal Physiol 2007;293:F643-F654

# Extracelulární fosfát

- normální hladina = 0,81 – 1,45 mmol/l
- ionizační konstanta  $pK = 6,8$
- $H_2PO_4^- : HPO_4^{2-} = 4 : 1$
- Závislost hladiny fosfátu na
  - věku ( $\uparrow$  u dětí)
  - denní době
  - roční době
  - příjmu fosfátu
  - pH
  - hormonálním prostředím



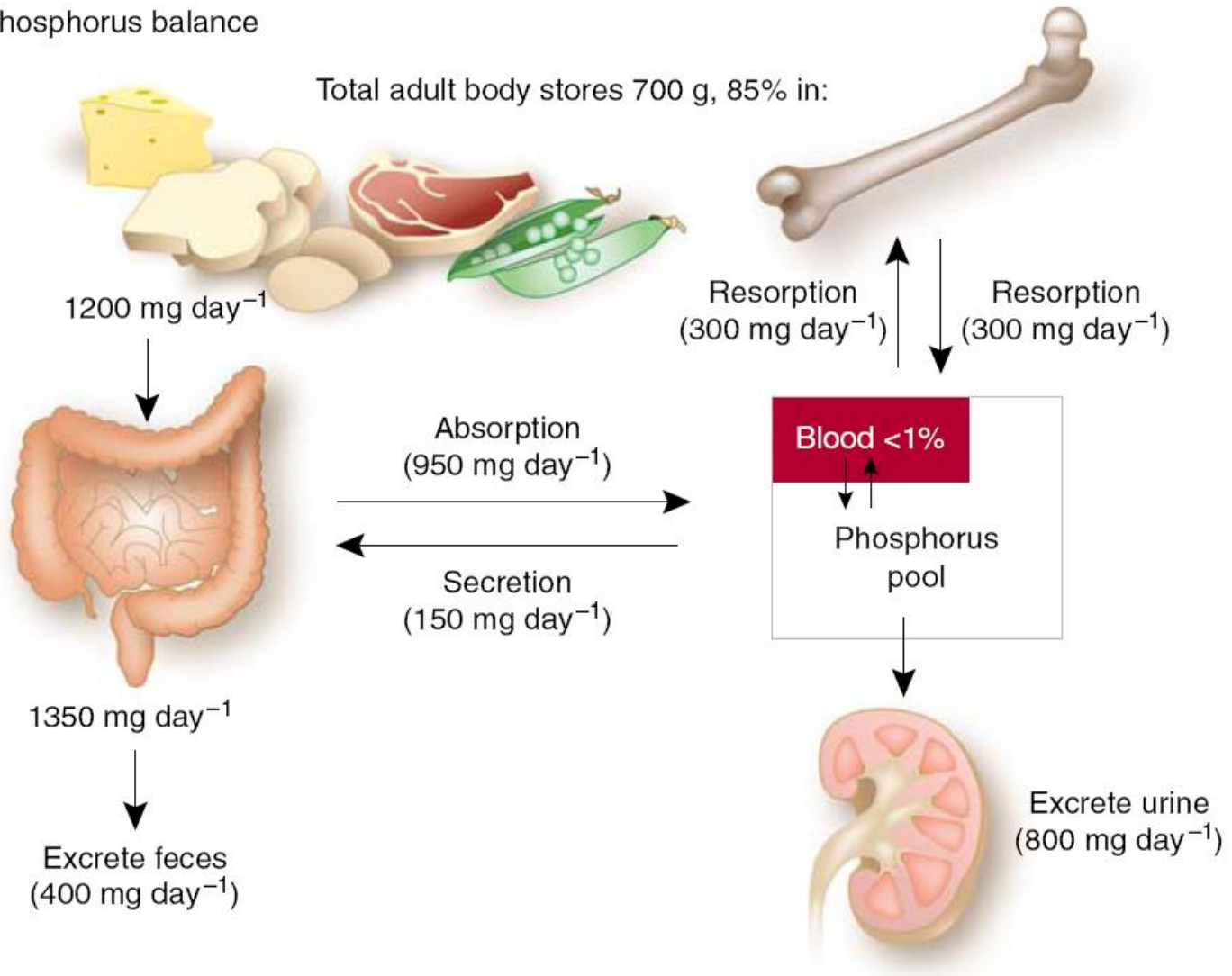
# Normální hodnoty

	muži	ženy
<b>Sérum:</b>		
< 30 dnů	1,25 - 2,25 mmol/l	1,40 - 2,50 mmol/l
1 - 12 měsíců	1,15 - 2,15 mmol/l	1,20 - 2,10 mmol/l
1 - 3 roky	1,00 - 1,95 mmol/l	1,10 - 1,95 mmol/l
4 - 6 let	1,05 - 1,80 mmol/l	1,05 - 1,80 mmol/l
7 - 9 let	0,95 - 1,75 mmol/l	1,00 - 1,80 mmol/l
10 - 12 let	1,05 - 1,85 mmol/l	1,05 - 1,70 mmol/l
13 - 15 let	0,95 - 1,65 mmol/l	0,90 - 1,55 mmol/l
16 - 18 let	0,85 - 1,60 mmol/l	0,80 - 1,55 mmol/l
> 19 let	0,81 - 1,45 mmol/l	0,81 - 1,45 mmol/l
<b>Moč:</b> (sběr za 24 hod)	12,9 - 42,0 mmol/d	12,9 - 42,0 mmol/d

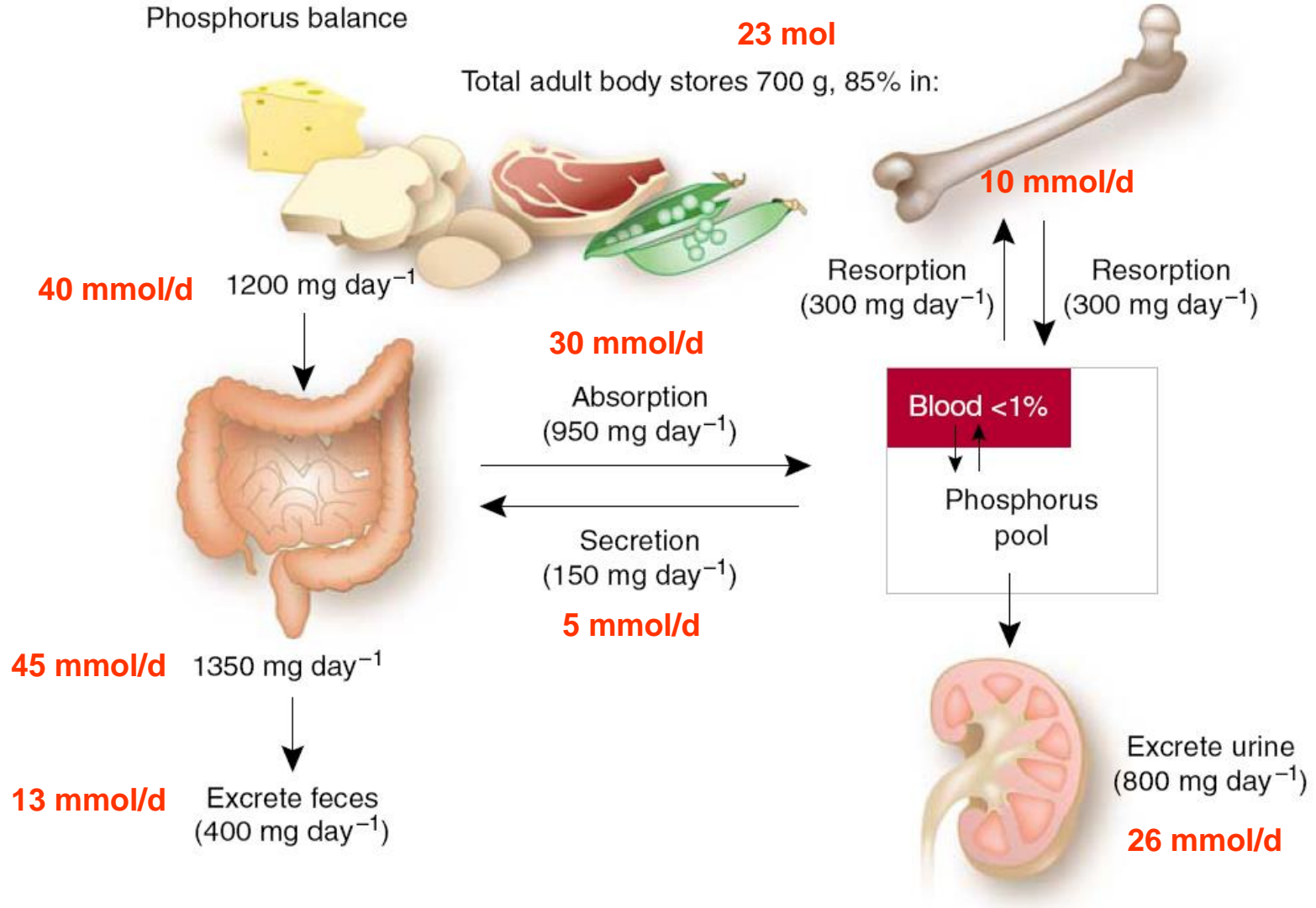
# Regulace fosfátu

- Absorpce ve střevě
  - 70% absorbováno
  - sodíko-fosfátový kotransport + paracelulární absorpce
  - ↑ vit. D, fosfátem chudá dieta
  - blokáda absorpce: antacida (Al, Mg)

# Phosphorus balance

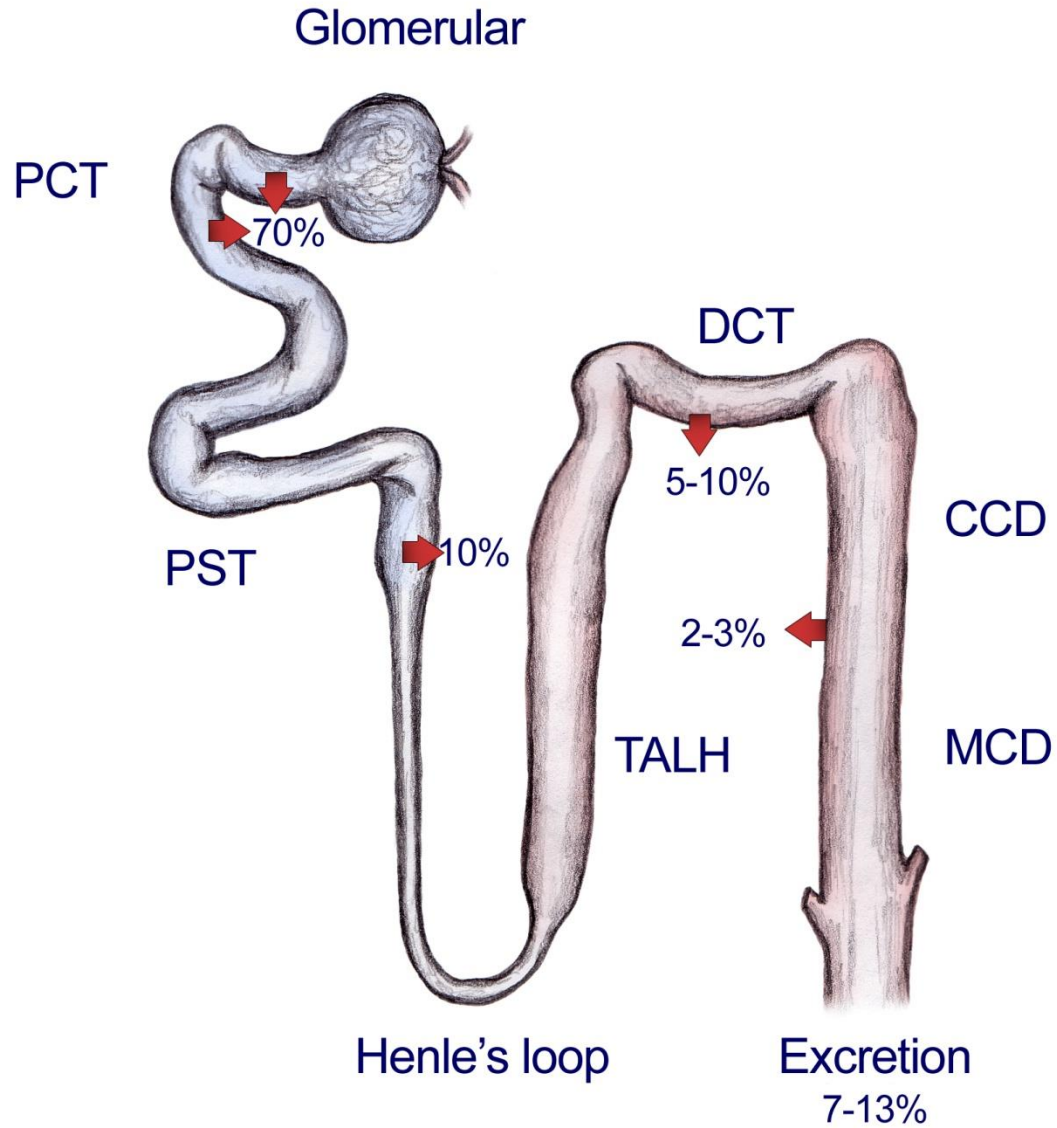


Phosphorus balance



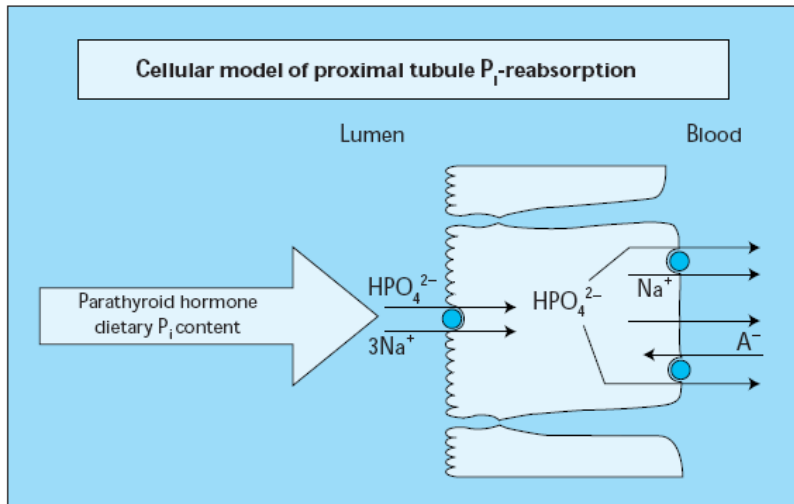


# Renal Regulation of Phosphate



# Vylučování fosfátu ledvinou

## Na - fosfátový kotransport



## FACTORS REGULATING RENAL PROXIMAL TUBULAR PHOSPHATE REABSORPTION

### Decreased transport

- High phosphate diet
- Parathyroid hormone and parathyroid-hormone-related protein
- Glucocorticoids
- Chronic metabolic acidosis
- Acute respiratory acidosis
- Aging
- Calcitonin
- Atrial natriuretic peptide
- Fasting
- Hypokalemia
- Hypercalcemia
- Diuretics
- Phosphatonin

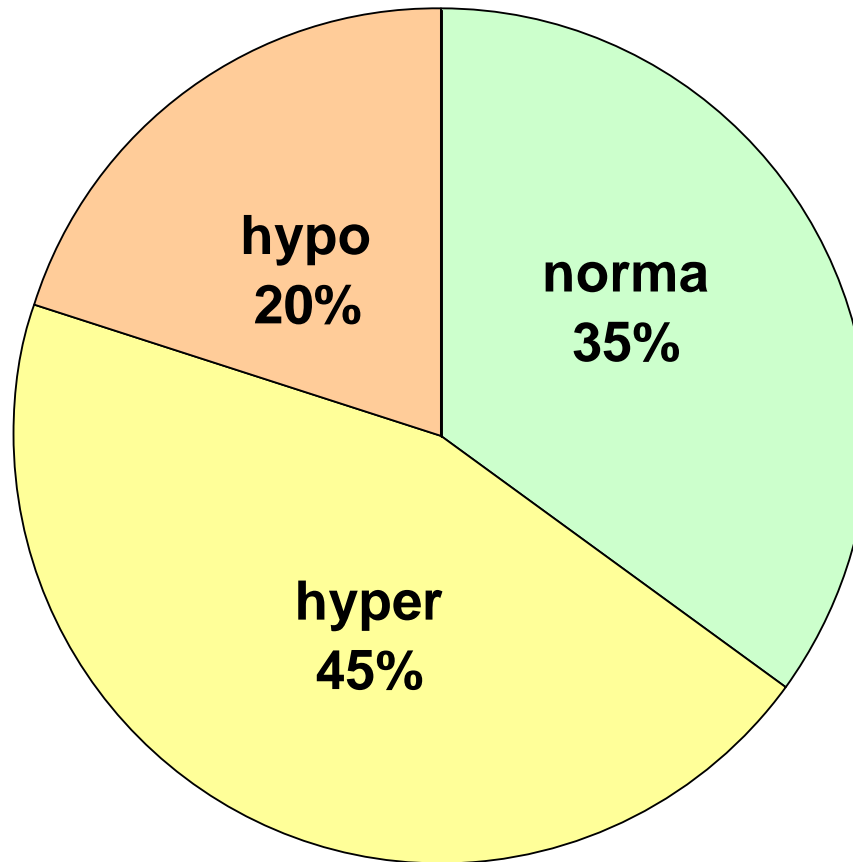
### Increased transport

- Low phosphate diet
- Growth hormone
- Insulin
- Thyroid hormone
- 1,25-dihydroxy-vitamin  $D_3$
- Chronic metabolic alkalosis
- High calcium diet
- High potassium diet
- Stanniocalcin

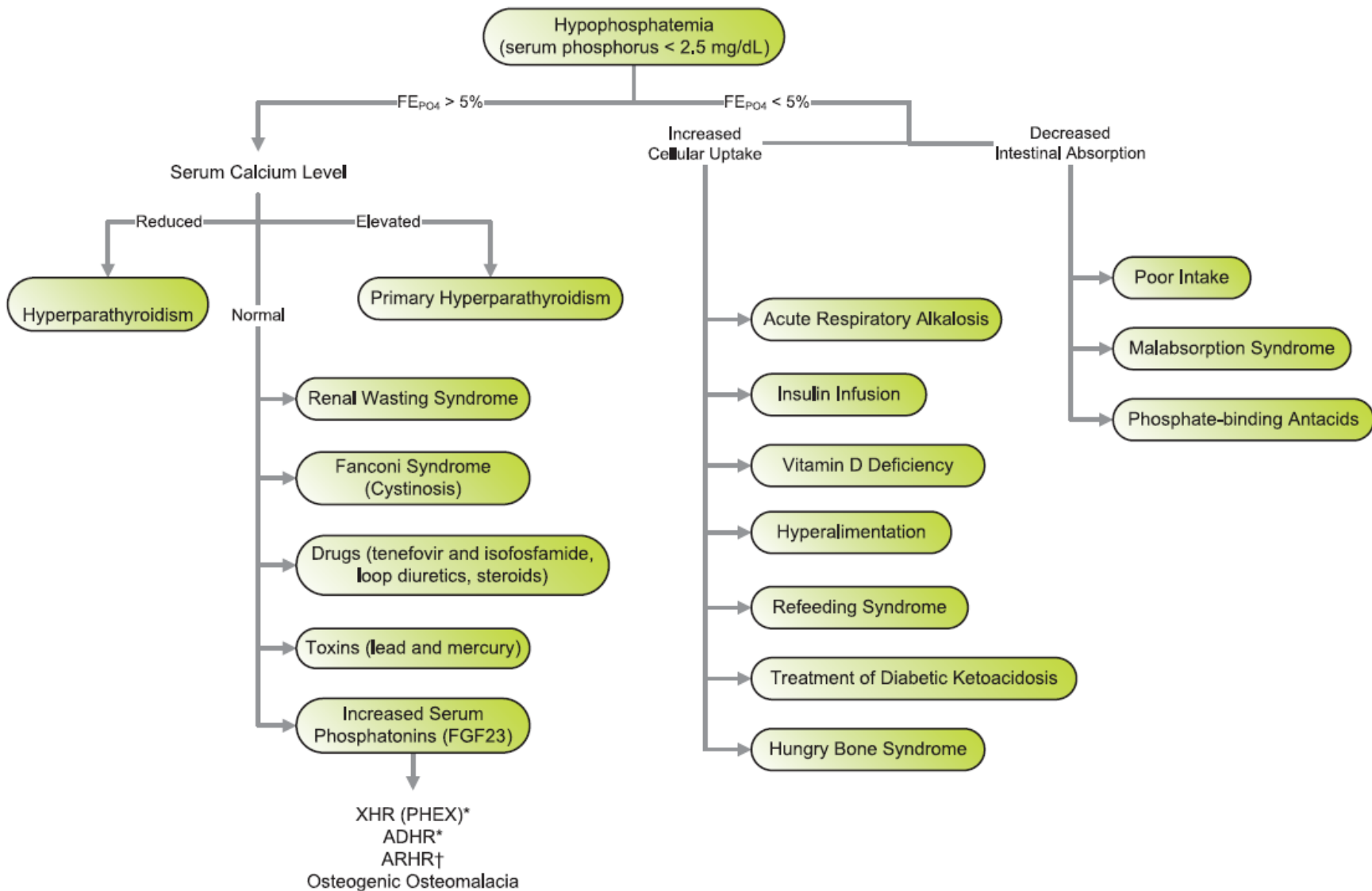
Fibroblast growth factor 23 (FGF23)

# Poruchy fosfátového hospodářství

# Poruchy fosfatemie u kriticky nemocných



# Hypofosfatemie



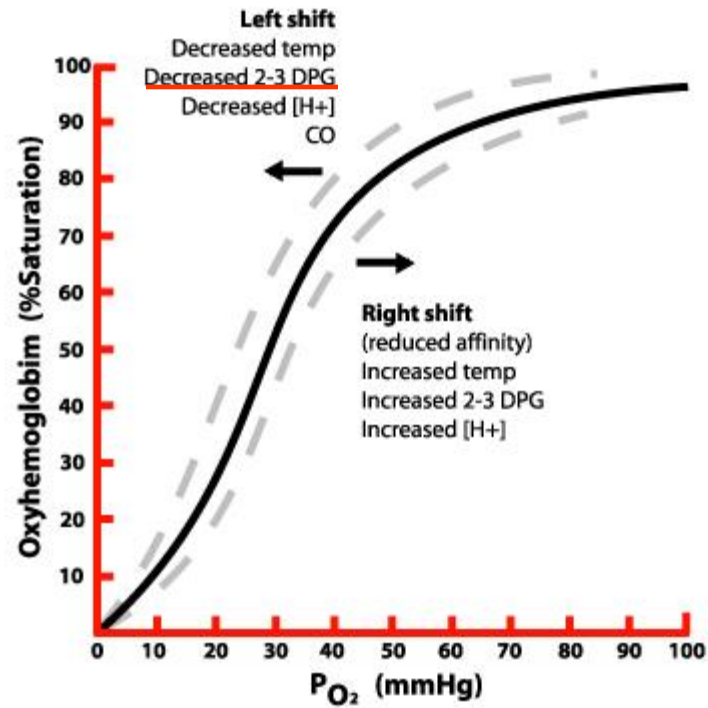
# Klinický obraz

# Klinický obraz

- parestézie, křeče
- svalová slabost vč. dýchacích svalů (respirační insuficience) až rhabdomyolýza
- snížená kontraktilita myokardu, srdeční selhání
- arytmie (KES, SVT, VT)
- alterace vědomí, zmatenost, koma, polyneuropatie, pontinní myelinolýza
- trombocytopenie, poruchy koagulace, funkce leukocytů, hemolýza, zhoršené uvolňování kyslíku
- Inzulinová rezistence



## Zhoršené uvolňování kyslíku



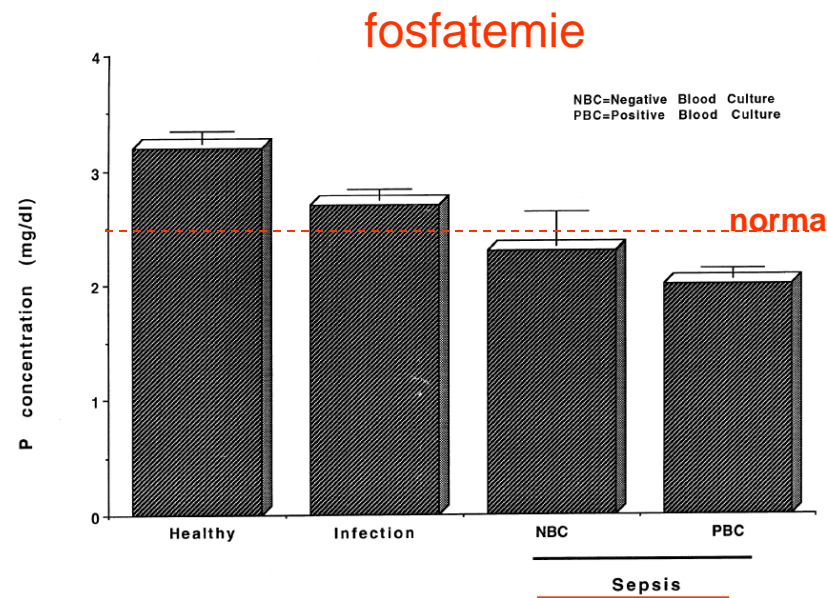
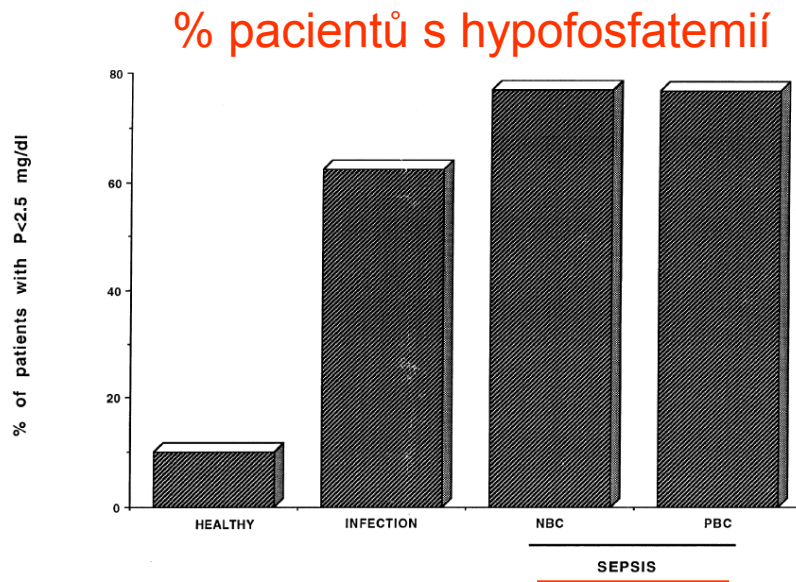
# Incidence, prevalence

Author [ref.]	Year	Population/disease	Number of patients	Definition of hypophosphatemia	Prevalence	Incidence
Surgical ICU patients						
Goldstein <i>et al.</i> [15]	1985	Thoracic surgery	34	<0.80 mmol/L	-	56%
		Cardiac surgery	40	<0.80 mmol/L	-	50%
Zazzo <i>et al.</i> [14]	1995	Surgical ICU	208	<0.80 mmol/L	-	28.8%
				≤0.50 mmol/L	-	17.3%
				≤0.20 mmol/L	-	2.4%
Buell <i>et al.</i> [26]	1998	Hepatic surgery	35	<0.80 mmol/L	-	67%
Cohen <i>et al.</i> [12]	2004	Cardiac surgery	566	<0.48 mmol/L	-	34.3%
Salem <i>et al.</i> [17]	2005	Hepatic surgery	20	<0.70 mmol/L	-	100%
Medical ICU patients						
Daily <i>et al.</i> [18]	1990	Trauma patients	12	<0.80 mmol/L	-	75%
				<0.50 mmol/L	-	56%
Kruse <i>et al.</i> [27]	1992	General ICU patients	418	<0.80 mmol/L	-	28%
Marik <i>et al.</i> [28]	1996	Refeeding after >48 h starvation	62	<0.65 mmol/L	-	34%
				<0.32 mmol/L	-	6%
Berger <i>et al.</i> [19]	1997	Burn injuries	16	<0.80 mmol/L	-	100%
				<0.30 mmol/L	-	50%
Barak <i>et al.</i> [7]	1998	Sepsis	99	<0.80 mmol/L	80%	-
		Infection without sepsis	32	<0.80 mmol/L	65%	-
		Sepsis, negative blood culture	37	<0.80 mmol/L	80%	-
		Sepsis, positive blood culture	30	<0.80 mmol/L	80%	-
Polderman <i>et al.</i> [21]	2000	Head trauma	18	<0.60 mmol/L	61%	-
Milionis <i>et al.</i> [29]	2002	Severe heart failure	86	<0.77 mmol/L	13%	-
Dominguez-Roldan <i>et al.</i> [30]	2005	Brain-dead patients	50	<0.80 mmol/L	-	72%

Příčiny hypofosfatemie  
u kriticky nemocných?

# Prevalence of Hypophosphatemia in Sepsis and Infection: The Role of Cytokines

Vivian Barak, MD, Audrey Schwartz, MD, Inna Kalickman, MD, Benjamin Nisman, MD,  
Gaby Gurman, MD, Yehuda Shoenfeld, MD



**80 % pacientů se sepsí má hypofosfatemii.**

Současný výskyt vysokých hladin cytokinů (TNF $\alpha$ , IL-6, sIL, IL-6R)

Podání cytokinů na myším modelu  $\rightarrow$  hypofosfatemie.

# Severe Hypophosphatemia in Sepsis as a Mortality Predictor

Renana Shor,<sup>1</sup> Aaron Halabe,<sup>1</sup> Sofia Rishver,<sup>1</sup> Yulian Tilis,<sup>1</sup> Zipora Matas,<sup>2</sup> Asora Fux,<sup>2</sup> Mona Boaz,<sup>3</sup>  
and Julio Weinstein<sup>4</sup>

Retrospektivní analýza 6190 septických pac. → n= 55, z toho 26 s těžkou hypofosfatemíí.

Parameter	All patients n = 55	Pi < 0,32 mmol/l	Pi > 0,32 mmol/l	p
		Group 1 <sup>a</sup> n = 26	Group 2 <sup>b</sup> n = 29	
Number of patients who died	31	21	10	0.001
% of patients who died	56.4%	80.8%	34.5%	

OR = 7,98 (95% CI=2,3 - 27,6)

**Pacienti se sepsí a hypofosfatemíí měli 8x větší riziko úmrtí.**

# Hypophosphataemia in acute pancreatitis

D. B. SACKS, M. C. BERMAN

- n= 78
- při přijetí: normofosfatemie
- den 1-4: hypofosfatemie 60%
- pacienti s hypofosfatemí:  
89% abusus alkoholu
- normofosfatemičtí pacienti:  
90% abusus alkoholu

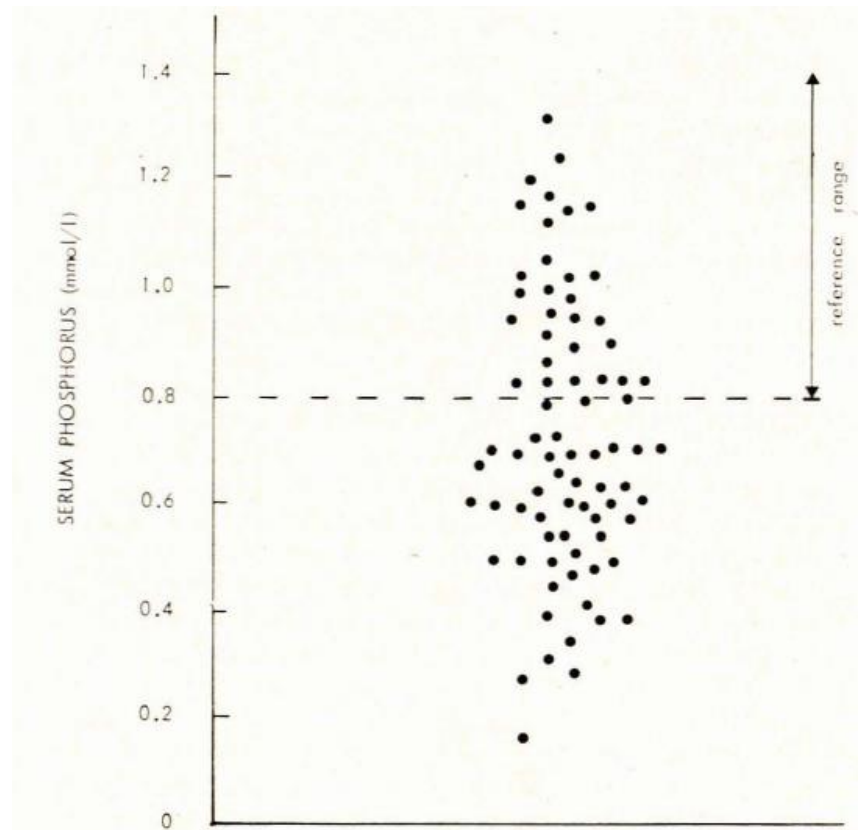


Fig. 1. Serum phosphorus levels in 78 patients with acute pancreatitis were measured 1 - 5 days after admission to hospital. The reference range, indicated by the arrow, is 0,8 - 1,4 mmol/l.

# Refeeding syndrome

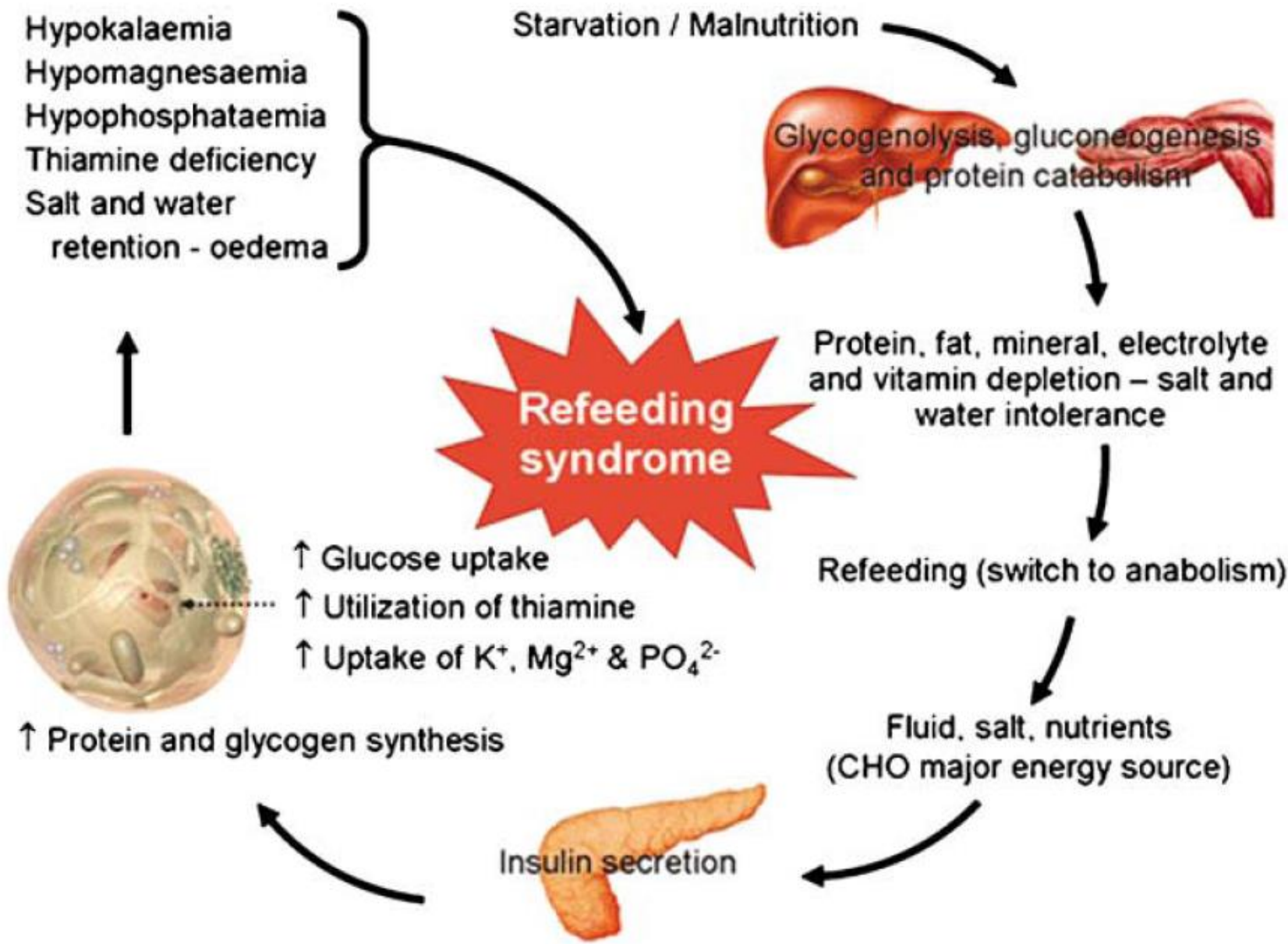


# Hladovění

- Deplece glykogenu
  - Glukoneogeneze (aminokyseliny – alanin)
  - Ketogeneze
  - ↓ inzulin, ↑ glukagon
- ztráta tuku a proteinu, tělesné hmoty
- ztráty draslíku, fosfátů, hořčíku

# Refeeding syndrome

- rychlý přívod živin (cukry) → sekrece inzulínu
- vstup minerálů do buněk
  - hypokalemie
  - hypofosfatemie
  - hypomagnesemie
- vysoká potřeba kofaktorů (thiamin)
  - Wernickeova encefalopatie
  - kardiomyopatie
  - laktátová acidosa
- retence vody a sodíku
  - otoky
  - srdeční selhání



# Incidence

- 19-28%
- Onkologie 25%
- Geriatrie 14%
- Anorexia nervosa 28%
- Střevní píštěle 10%
- Enterální výživa 37,5%, parenterální 18,5%
- 60% manifestace do 3 dnů od zahájení výživy

*Unintentional weight loss*

- Loss of >5% of body weight in 1 month
- Loss of >7.5% of body weight in 3 months
- Loss of >10% of body weight in 6 months

*Low nutrient intake*

- Patients starved for >7 days
- Prolonged hypocaloric feeding or fasting
- Chronic swallowing problems and other neurological disorders
- Anorexia nervosa
- Chronic alcoholism
- Depression in the elderly
- Patients with cancer
- Chronic infectious diseases (AIDS, tuberculosis)
- During convalescence from catabolic illness
- Postoperative patients
- Diabetic hyperosmolar states
- Morbid obesity with profound weight loss
- Homelessness, social deprivation
- Idiosyncratic/eccentric diets
- Hunger strikers

*Increased nutrient losses/decreased nutrient absorption*

- Significant vomiting and/or diarrhoea
- Dysfunction or inflammation of the gastrointestinal tract
- Chronic pancreatitis
- Chronic antacid users (these bind minerals)
- Chronic high-dose diuretic users
- After bariatric surgery

# Doporučení pro léčbu

- Prevence
- Pomýšlet na možný rozvoj
- Rozpoznat rizikové pacienty
- Postupně se zvyšující dávka výživy
- Masívní suplementace minerálů a vitamínů

# Doporučení pro léčbu

Day	Calorie intake (All feeding routes)	Supplements
Day 1	<u>10 kcal/kg/day</u> For extreme cases (BMI < 14 kg/m <sup>2</sup> or no food >15 days) 5 kcal/kg/day Carbohydrate: 50–60% Fat: 30–40% Protein: 15–20%	Prophylactic supplement → PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> : 0.5–0.8 mmol/kg/day → K <sup>+</sup> : 1–3 mmol/kg/day → Mg <sup>2+</sup> : 0.3–0.4 mmol/kg/day Na <sup>+</sup> : <1 mmol/kg/day (restricted) IV fluids-Restricted, maintain “zero” balance → IV Thiamine + vitamin B complex 30 minutes prior to feeding
Day 2–4	<u>Increase by 5 kcal/kg/day</u> If low or no tolerance stop or keep minimal feeding regime	Check all biochemistry and correct any abnormality Thiamine + vitamin B complex orally or IV till day 3 Monitoring as required (Table 3)
Day 5–7	<u>20–30 kcal/kg/day</u>	Check electrolytes, renal and liver functions and minerals Fluid: maintain zero balance Consider iron supplement from day 7
Day 8–10	<u>30 kcal/kg/day or increase to full requirement</u>	Monitor as required (Table 3)

# Hypophosphatemia in critically ill patients

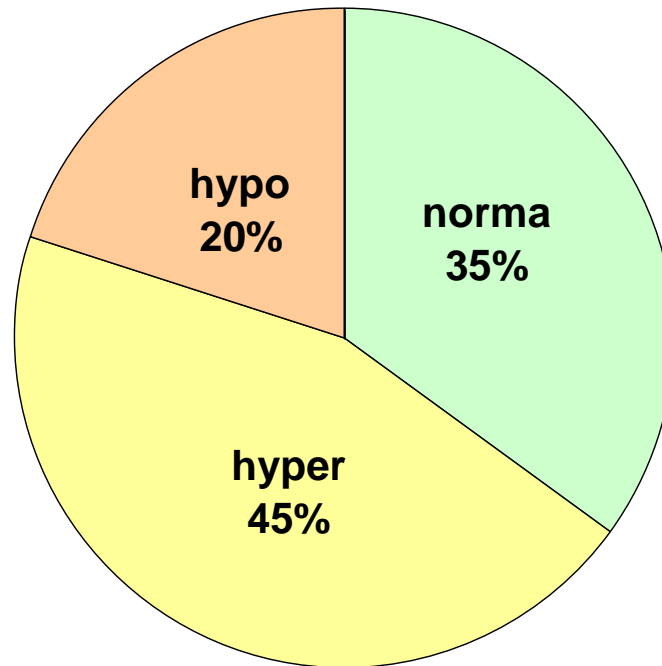
Satoshi Suzuki MD, PhD<sup>a</sup>, Moritoki Egi MD, PhD<sup>b</sup>, Antoine G. Schneider MD<sup>a</sup>,  
Rinaldo Bellomo MD<sup>a,d,\*</sup>, Graeme K. Hart MD<sup>a</sup>, Colin Hegarty BSc<sup>c</sup>

- retrospektivní observační studie
- popsat epidemiologii a souvislosti hypofosfatemie u velké populace kriticky nemocných
- n = 2730 pac., 10 504 měření fosfatemie



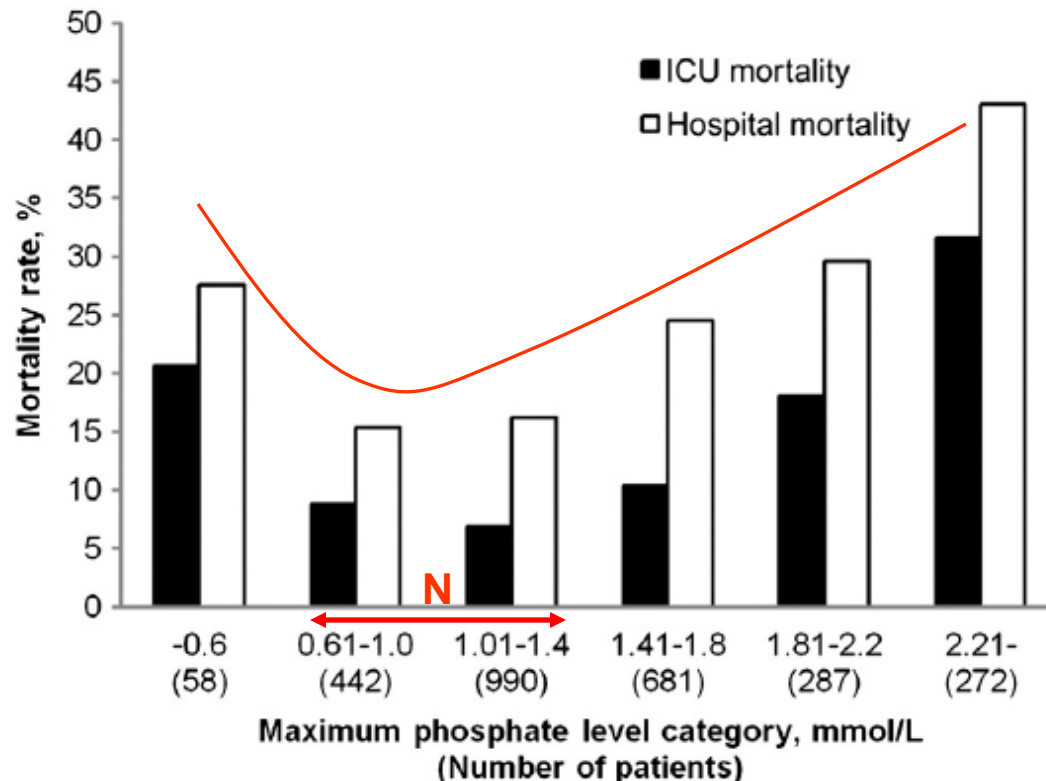
# Hypophosphatemia in critically ill patients

Satoshi Suzuki MD, PhD<sup>a</sup>, Moritoki Egi MD, PhD<sup>b</sup>, Antoine G. Schneider MD<sup>a</sup>,  
Rinaldo Bellomo MD<sup>a,d,\*</sup>, Graeme K. Hart MD<sup>a</sup>, Colin Hegarty BSc<sup>c</sup>



# Hypophosphatemia in critically ill patients

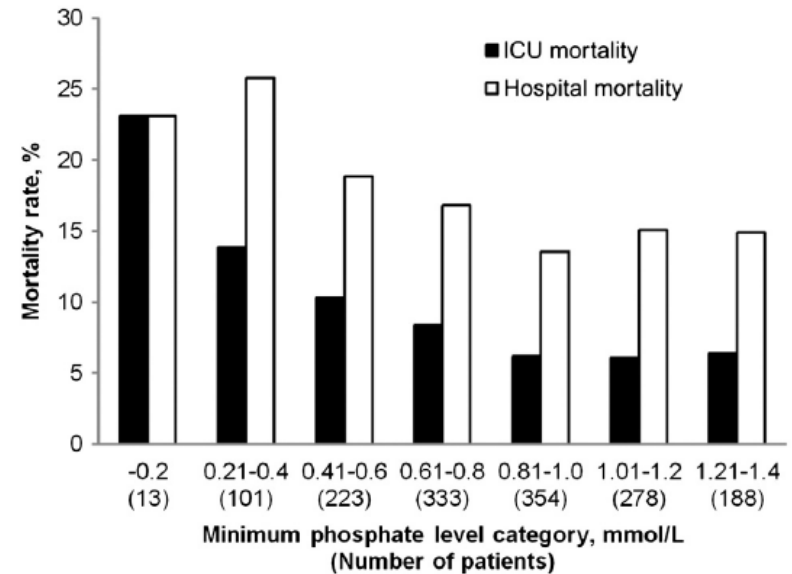
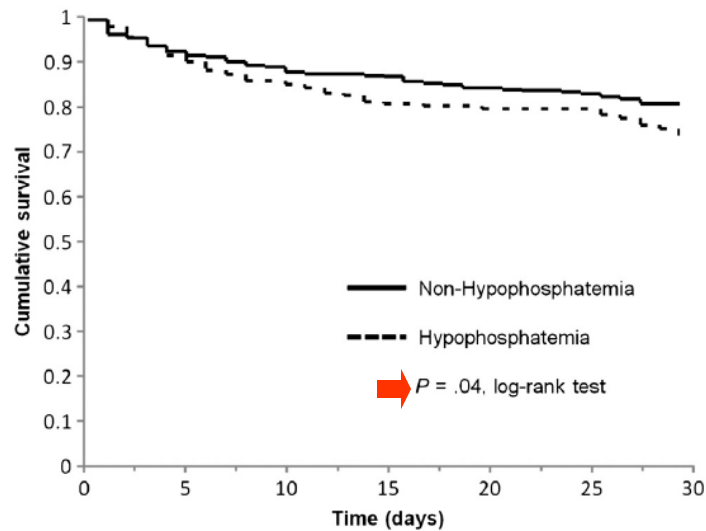
Satoshi Suzuki MD, PhD<sup>a</sup>, Moritoki Egi MD, PhD<sup>b</sup>, Antoine G. Schneider MD<sup>a</sup>,  
Rinaldo Bellomo MD<sup>a,d,\*</sup>, Graeme K. Hart MD<sup>a</sup>, Colin Hegarty BSc<sup>c</sup>



U- tvar křivky závislosti mortality na fosfatemii.

# Hypophosphatemia in critically ill patients

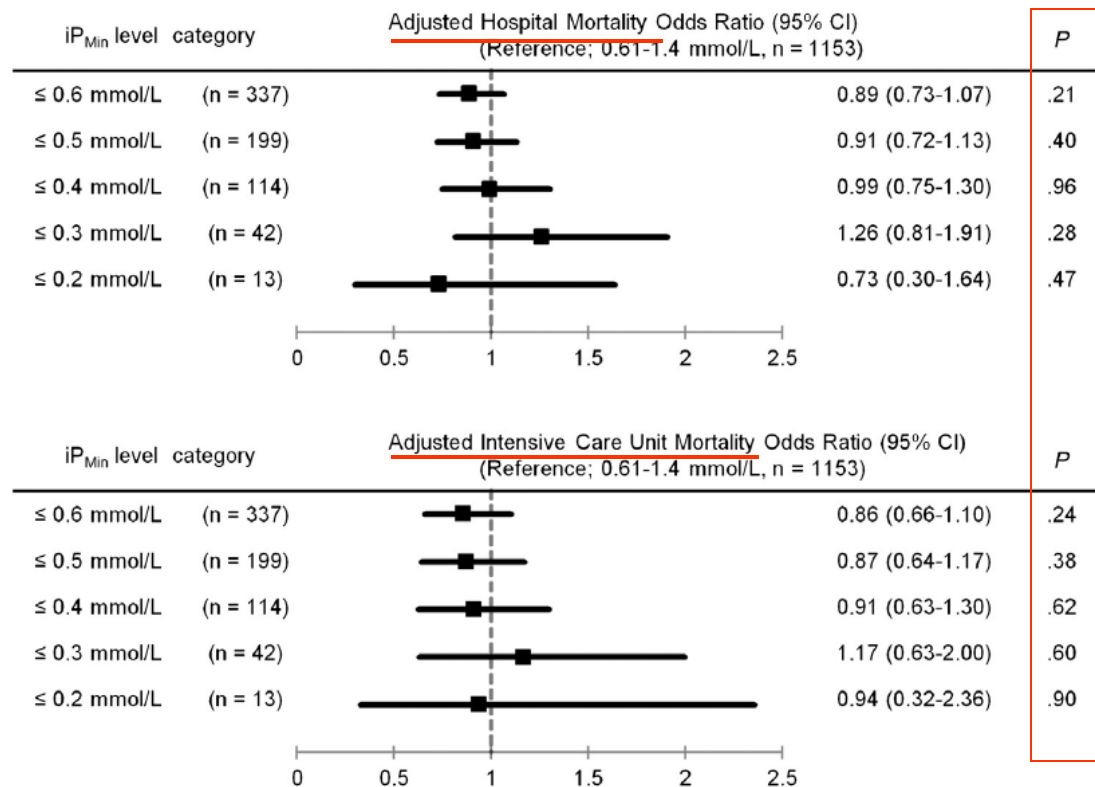
Satoshi Suzuki MD, PhD<sup>a</sup>, Moritoki Egi MD, PhD<sup>b</sup>, Antoine G. Schneider MD<sup>a</sup>,  
Rinaldo Bellomo MD<sup>a,d,\*</sup>, Graeme K. Hart MD<sup>a</sup>, Colin Hegarty BSc<sup>c</sup>



Signifikantní korelace hypofosfatemie s mortalitou.

# Hypophosphatemia in critically ill patients

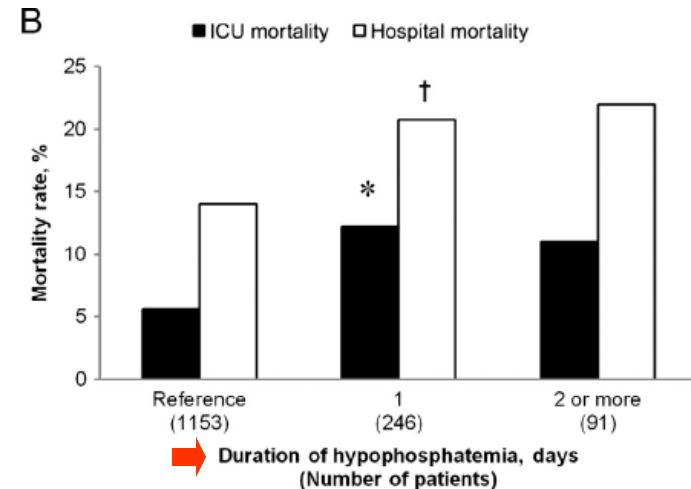
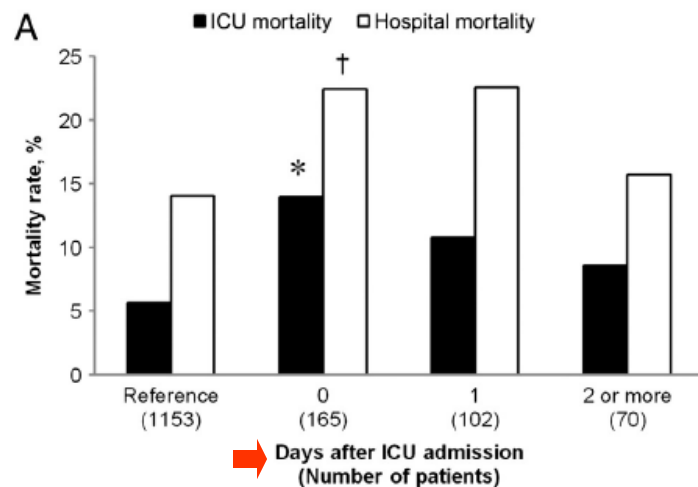
Satoshi Suzuki MD, PhD<sup>a</sup>, Moritoki Egi MD, PhD<sup>b</sup>, Antoine G. Schneider MD<sup>a</sup>,  
Rinaldo Bellomo MD<sup>a,d,\*</sup>, Graeme K. Hart MD<sup>a</sup>, Colin Hegarty BSc<sup>c</sup>



**Hypofosfatemie není nezávislým prediktorem mortality.**

# Hypophosphatemia in critically ill patients

Satoshi Suzuki MD, PhD<sup>a</sup>, Moritoki Egi MD, PhD<sup>b</sup>, Antoine G. Schneider MD<sup>a</sup>,  
Rinaldo Bellomo MD<sup>a,d,\*</sup>, Graeme K. Hart MD<sup>a</sup>, Colin Hegarty BSc<sup>c</sup>



**Doba vzniku hypofosfatemie ani délka jejího trvání nejsou nezávislými prediktory mortality.**

# Hypophosphatemia in critically ill patients

Satoshi Suzuki MD, PhD<sup>a</sup>, Moritoki Egi MD, PhD<sup>b</sup>, Antoine G. Schneider MD<sup>a</sup>,  
Rinaldo Bellomo MD<sup>a,d,\*</sup>, Graeme K. Hart MD<sup>a</sup>, Colin Hegarty BSc<sup>c</sup>

- retrospektivní observační studie
- popsat epidemiologii a souvislosti hypofosfatemie u velké populace kriticky nemocných
- n = 2730 pac., 10 504 měření fosfatemie **á cca 28hod.**
- **suplementace fosfátu bez protokolu**, typicky 10-15 mmol/2-4hod.
- **rekurence** hypofosfatemie v 10%
- u 8% pac. zachycena **hyper – i hypofosfatemie**

**Limitace retrospektivním designem i směsí diagnóz**

## High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function

Rizikové faktory pro rozvoj hypofosfatemie na chirurgické JIP:

	Hypophosphatemia <i>n</i> = 60	Normophosphatemia <i>n</i> = 66	<i>p</i>
→ Sepsis (%)	33 (55.0)	20 (30.3)	<0.001
→ Diuretics (%)	29 (48.3)	19 (28.8)	<0.05
→ Parenteral nutrition (%)	19 (31.7)	11 (16.7)	<0.05
Cachexia (%)	15 (25.0)	14 (21.2)	ns
Alcohol withdrawal (%)	13 (21.7)	15 (22.7)	ns
Blood transfusion (%)	9 (15.0)	14 (21.2)	ns
G.I. wasting (%)	6 (10.0)	2 (3.0)	ns
Alkalosis (%)	4 (6.7)	2 (3.0)	ns
Insulin (%)	3 (5.0)	5 (7.6)	ns
Antacid (%)	3 (5.0)	7 (10.6)	ns
Diabetes mellitus (%)	2 (3.3)	5 (7.6)	ns

**Incidence hypofosfatemie 28,8%.**

**Mortalita u hypofosfatemie 30% vs. normofosfatemie 15,2% (  $p < 0,05$ ).**

## High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function

Patients no.		1	2	3	4	5	6	7	8	Mean ± SEM	<i>p</i>
Phosphatemia (mmol/l)	Before	0.35	0.47	0.12	0.26	0.50	0.24	0.27	0.32	0.32 ± 0.12	<0.01
	After	0.83	1.07	2.19	0.95	1.15	1.05	1.53	0.89	1.21 ± 0.45	
Calcemia (mmol/l)	Before	1.89	1.84	1.92	1.72	1.90	1.77	1.82	2.05	1.86 ± 0.10	ns
	After	1.85	1.75	1.89	1.70	1.88	1.75	1.79	1.95	1.82 ± 0.09	
Heart rate (b/min)	Before	100	90	113	117	79	115	120	80	102 ± 17	ns
	After	108	95	111	118	79	112	118	99	105 ± 13	
MAP (mmHg)	Before	77	105	87	90	73	85	116	93	91 ± 14	ns
	After	72	90	83	90	78	89	120	105	91 ± 15	
MPAP (mmHg)	Before	19	37	14	15	10	25	14	7	18 ± 9	ns
	After	21	36	12	12	14	26	16	10	18 ± 9	
PAWP (mmHg)	Before	7	20	4	5	4	11	5	0	7 ± 6	ns
	After	6	19	1	5	6	8	6	1	6 ± 6	
CI (l/min · m <sup>2</sup> )	Before	3.43	1.26	3.32	6.35	3.32	3.82	7.03	2.06	3.82 ± 1.97	<0.01
	After	4.17	1.92	4.06	7.12	3.68	4.41	7.34	3.46	4.52 ± 1.83	
SI (ml/m <sup>2</sup> )	Before	34.3	14.0	29.4	54.3	42.0	33.2	58.6	25.0	36.4 ± 14.8	<0.01
	After	38.6	20.2	36.6	60.3	46.6	39.4	62.2	34.9	42.3 ± 13.8	
LVSWI (g · m/m <sup>2</sup> )	Before	34.3	17	34.8	65.9	41.4	35.1	92.9	32.5	44.2 ± 23.9	<0.01
	After	36.4	20.5	42.8	73.2	47.9	45.5	101.3	51.8	52.4 ± 24.6	
SVR (dyne/cm <sup>5</sup> )	Before	525.0	1785.0	640.0	335.0	542.5	497.5	410.8	1125.0	732.5 ± 487.5	ns
	After	432.5	950.0	480.0	312.5	525.0	475.0	395.0	757.5	540.0 ± 210.0	

Bezprostřední hemodynamický efekt podání fosfátu 0,8mmol/kg IV / 50ml/ 30min.:  
↑ CI (+18%), SI, LVSWI.



# Eliminační metody

# Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury

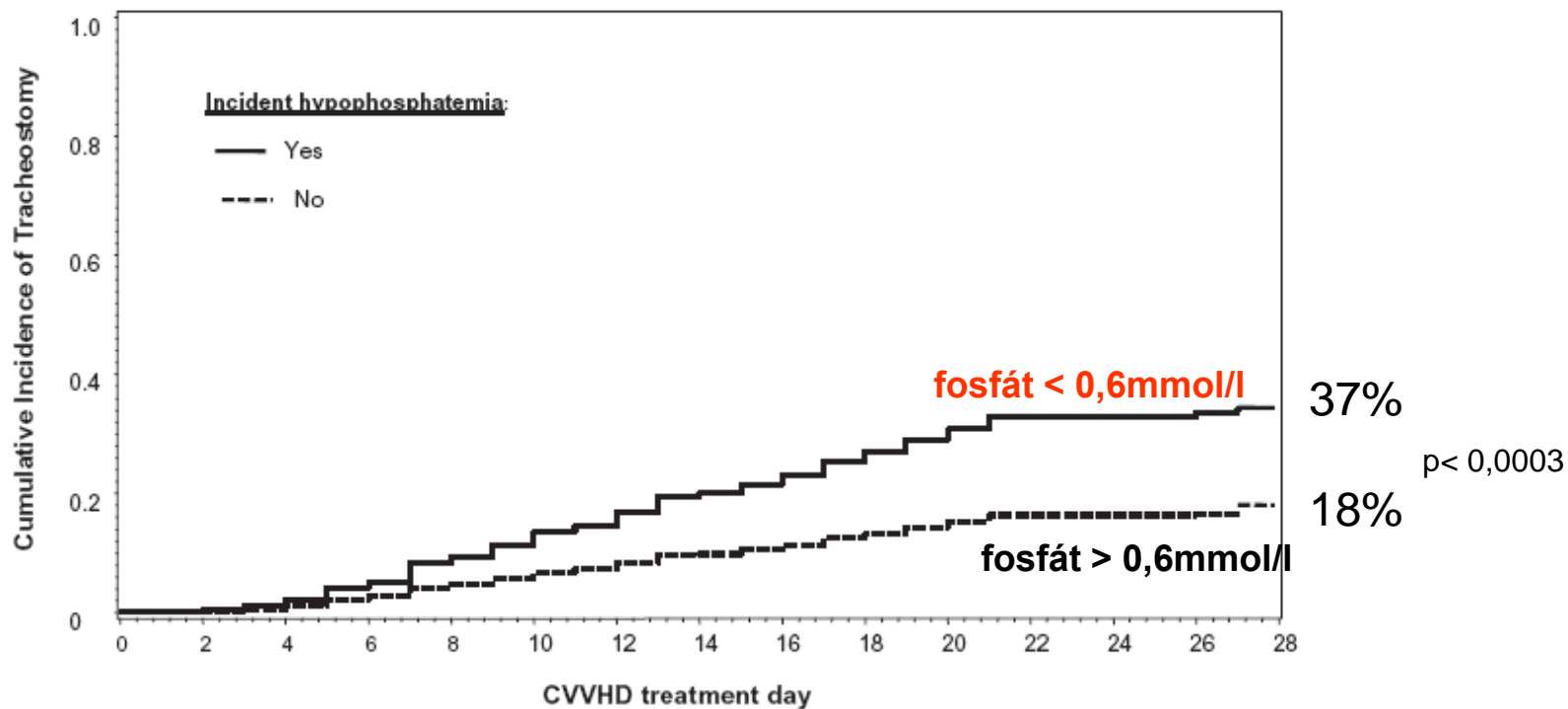
Sevag Demirjian<sup>1</sup>, Boon Wee Teo<sup>2</sup>, Jorge A. Guzman<sup>3</sup>, Robert J. Heyka<sup>1</sup>, Emil P. Paganini<sup>1</sup>, William H. Fissell<sup>1</sup>, Jesse D. Schold<sup>4</sup> and Martin J. Schreiber<sup>1</sup>

CVVHD parameters	fosfát < 0,6mmol/l	fosfát > 0,6mmol/l	
Dialysis dose delivered (mL/h/kg)	16 ± 5	14 ± 5	0.009
Length of stay pre-CVVHD (days)	15.2 ± 22.9	11.6 ± 13.2	0.16
Length of ICU stay pre-CVVHD (days)	7.7 ± 10.7	6.7 ± 8.2	0.43
CVVHD duration (days)	11.8 ± 5.3	6.7 ± 4.6	0.0001
Při zahájení CRRT	4%		
V průběhu CRRT	27%		

**Výskyt hypofosforemie stoupá s dávkou kontinuální dialýzy a jejím trváním.**

# Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury

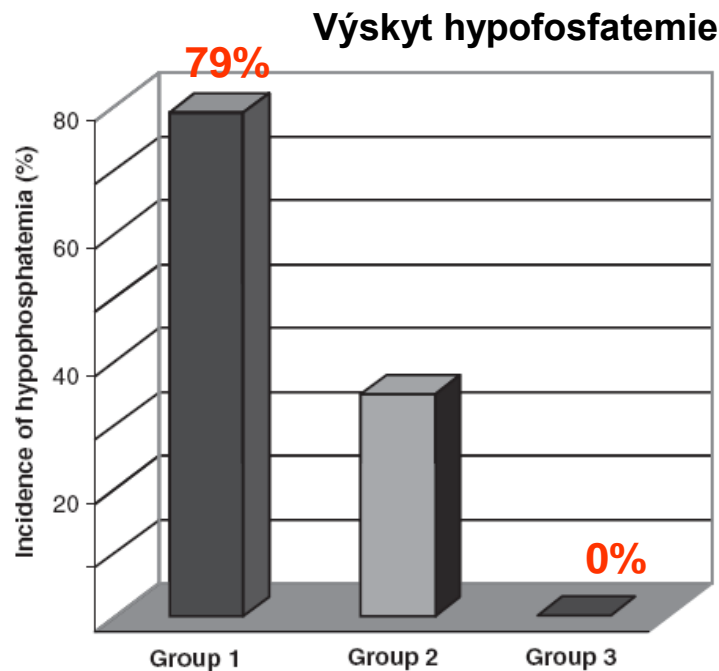
Sevag Demirjian<sup>1</sup>, Boon Wee Teo<sup>2</sup>, Jorge A. Guzman<sup>3</sup>, Robert J. Heyka<sup>1</sup>, Emil P. Paganini<sup>1</sup>, William H. Fissell<sup>1</sup>, Jesse D. Schold<sup>4</sup> and Martin J. Schreiber<sup>1</sup>



Hypofosforemie u pac. na kontinuální eliminační metodě je častá a je spojena s potřebou dlouhodobé ventilační podpory.  
Mortalita nebyla ovlivněna.

# Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy

M. BROMAN<sup>1</sup>, O. CARLSSON<sup>2</sup>, H. FRIBERG<sup>1</sup>, A. WIESLANDER<sup>2</sup> and G. GODALY<sup>2</sup>



## CVVHDF

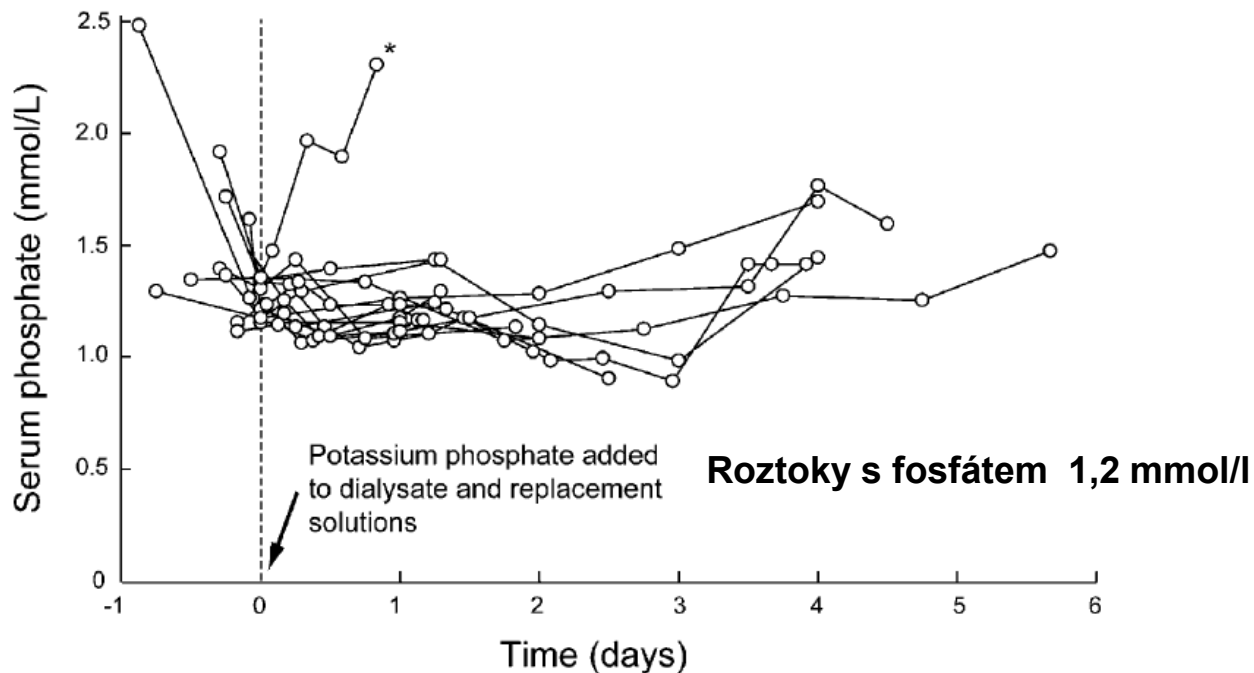
Group 1 bez fosfátu + substituace ad hoc

Group 2 dialyzační r. s fosfátem 1,2mmol/l

Group 3 dialyzační i substituční r. 1,2mmol/l

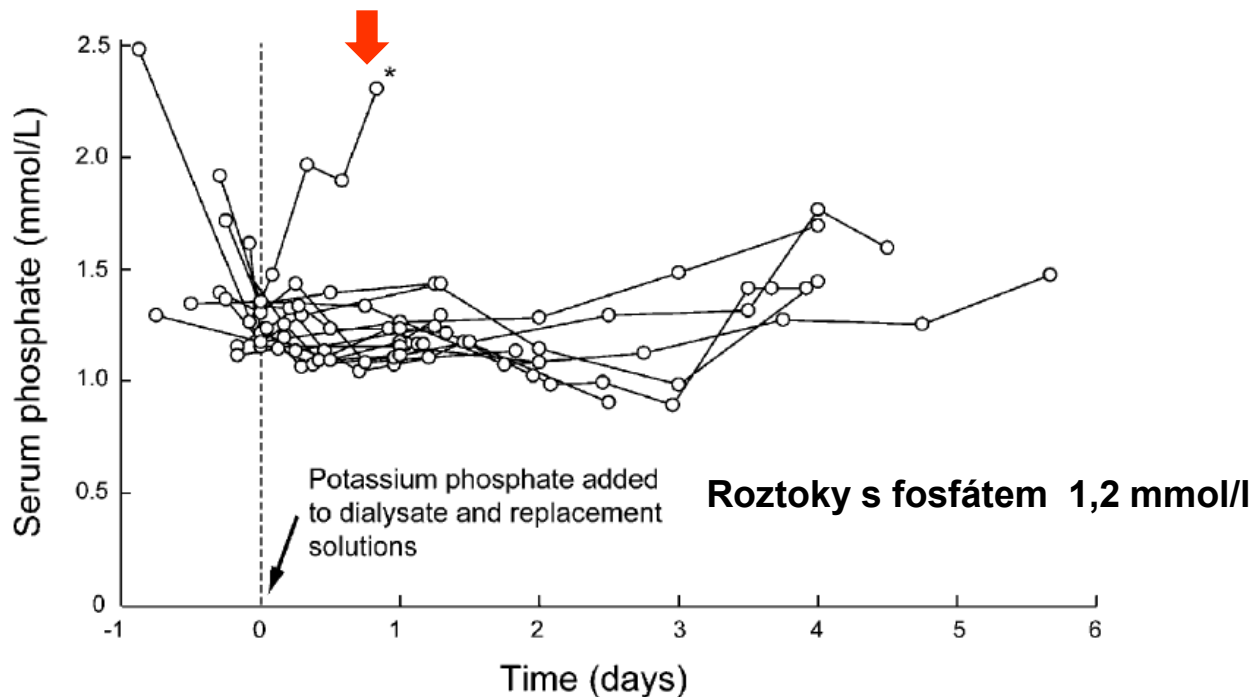
Hypofosfatemie se nevyskytovala při použití dialyzačního i substitučního roztoku obohaceného fosfátem.

# Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy



- Zjednodušení kontroly fosfatemie
- Minimalizace výkyvů hladin fosfátu
- Redukce I.V. linek

# Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy



- Zjednodušení kontroly fosfatemie
- Minimalizace výkyvů hladin fosfátu
- Redukce I.V. linek

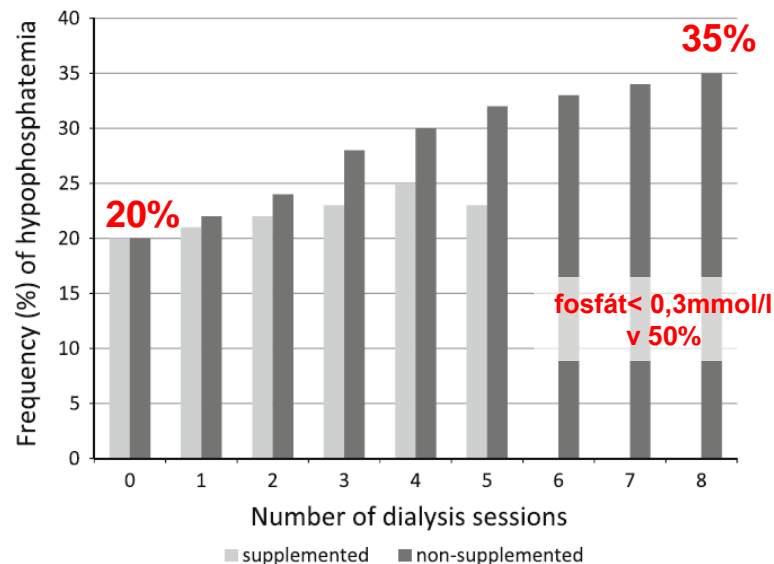
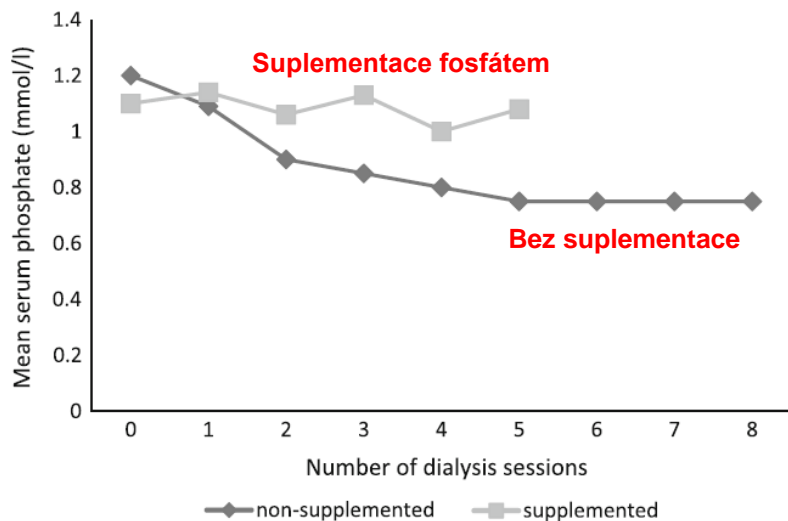
# Severe acute hypophosphatemia during renal replacement therapy adversely affects outcome of critically ill patients with acute kidney injury

Helmut Schiffl · Susanne M. Lang

- Retrospektivní analýza prospektivně sbíraných dat  
N = 289
- Prevalence hypofosfatemie u kriticky nemocných s AKI
- Efekt **intermitentní dialýzy** na fosfatemii
- Efekt suplementace fosfátem (20-40mmol / 1-3 hodiny)
- Ovlivňuje fosfatemie krátkodobý a dlouhodobý výsledek?

# Severe acute hypophosphatemia during renal replacement therapy adversely affects outcome of critically ill patients with acute kidney injury

Helmut Schiffl · Susanne M. Lang



Skupina bez suplementace fosfátem – rychlý pokles do hypofosfatemie  
Suplementovaná skupina bez poklesu hladin fosfátu.



# Severe acute hypophosphatemia during renal replacement therapy adversely affects outcome of critically ill patients with acute kidney injury

Helmut Schiffl · Susanne M. Lang

## Pacienti bez suplementace fosfátu:

- Častější anurie
- Delší období na dialýze
- Horší ledvinné funkce při propuštění
- Horší renální funkce po roce
- Vyšší mortalita krátkodobá i jednoroční

	Non-suppl. patients	Suppl. patients	Significance <i>P</i>
Number of patients	140	149	
Severity of AKI			
→ De novo oligo-anuria	36/67	22/74	<0.01
→ Duration of IHD (days)	12 ± 9	8 ± 6	<0.01
→ Number of IHD sessions	8 ± 7	5 ± 4	<0.01
Recovery of renal function			
→ Complete at discharge	27/60	59/81	<0.05
→ CKD at 1 year (stages 2–4)	9/48	4/76	<0.05
Overall mortality			
→ In-hospital mortality	80/140	68/149	<0.05
→ Mortality at 1 year	92/140	76/149	<0.05

# Normalizace fosfatemie

Léčba? Korekce? Replece?

Thierry Charron  
 Francis Bernard  
 Yoanna Skrobik  
 Nathalie Simoneau  
 Nadine Gagnon  
 Martine Leblanc

# Intravenous phosphate in the intensive care unit: More aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia

Repleční režim:	Pi <0,4 – 0,65>		Pi <0,4	
	30mmol/2h	30mmol/4h	45mmol/3h	45mmol/6h
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
PO <sub>4</sub> , urinary (mmol/vol)	11.26±6.51	12.47±7.50	18.62±1.46	6.89±4.29*
PO <sub>4</sub> , urinary (mmol/l)	17.70±17.65	12.03±8.38	24.07±9.37	4.68±3.79*
FePO <sub>4</sub> (%)	46±18	36±29	54±31	22±26
<b>Ztráty močí ≈</b>	<b>40%</b>	<b>40%</b>	<b>40%</b>	<b>15%</b>

**Úspěšnost v korekci hladin fosfátu 98%, nutnost resuplementace 28%.**

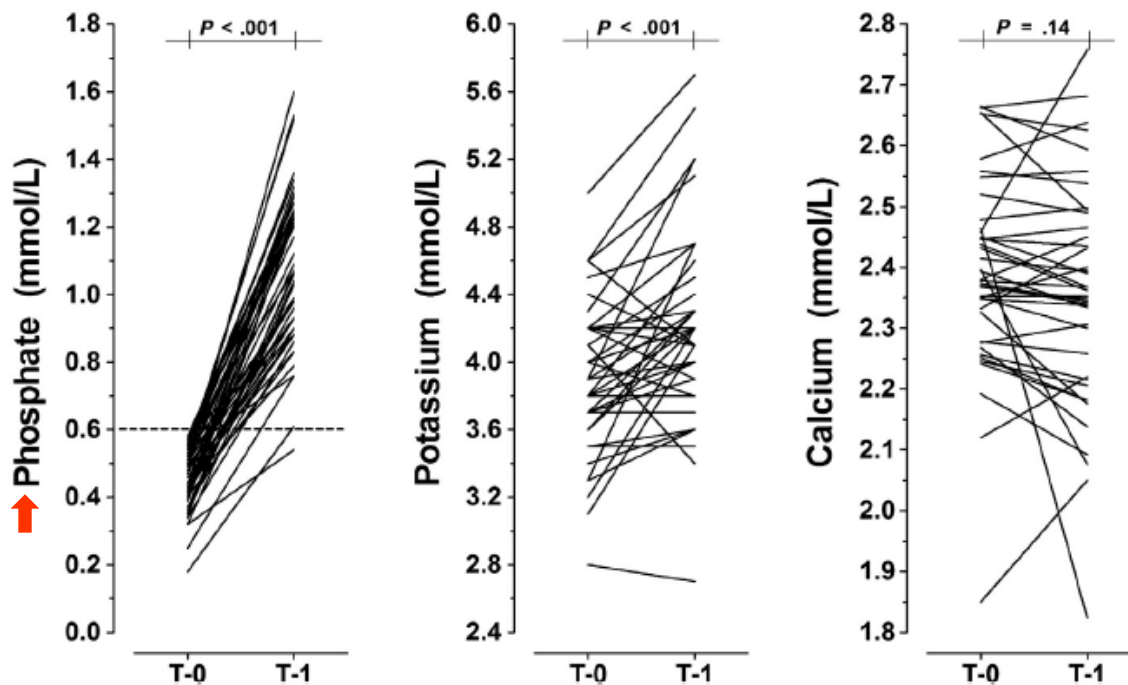
# Hypophosphatemia on the intensive care unit: Individualized phosphate replacement based on serum levels and distribution volume ☆,☆☆,★

Anneke Bech<sup>a,\*</sup>, Michiel Blans<sup>b</sup>, Monique Raaijmakers<sup>b</sup>, Chantal Mulkens<sup>a</sup>,  
Darryl Telting<sup>c</sup>, Hans de Boer<sup>a</sup>

- Validace protokolu založeného na pilotní studii – stanovení  $V_d$  (French et al., Crit Care Resusc 2004;6:175-9; n=7)
- Dávka fosfátu =  $V_d * \text{Hmotnost} * (1,25 - \text{aktuální fosfatemie})$
- $V_d = 0,5 \text{ l/kg}$
- Podáváno rychlostí 10 mmol/h fosfátu ve formě  $\text{Na}_2\text{K}_5(\text{PO}_4)_6$

# Hypophosphatemia on the intensive care unit: Individualized phosphate replacement based on serum levels and distribution volume ☆,☆☆,★

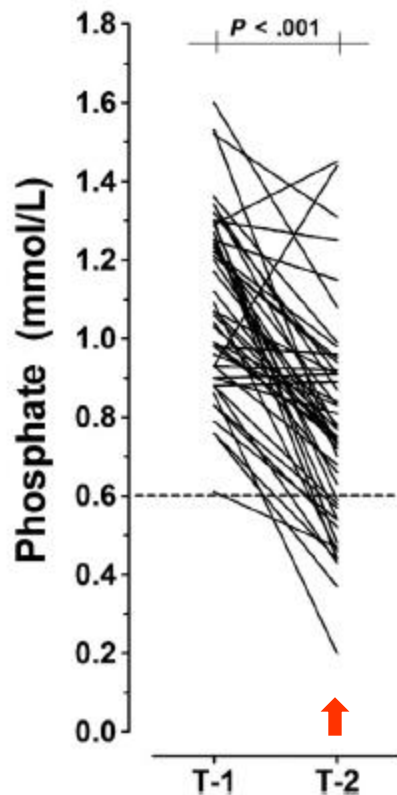
Anneke Bech<sup>a,\*</sup>, Michiel Blans<sup>b</sup>, Monique Raaijmakers<sup>b</sup>, Chantal Mulkens<sup>a</sup>,  
Darryl Telting<sup>c</sup>, Hans de Boer<sup>a</sup>



Dodávka fosfátu **28±1mmol** (16-52mmol)  
Trvání infuze: **2 hod 45 min.** (1,5 - 5,5h)

# Hypophosphatemia on the intensive care unit: Individualized phosphate replacement based on serum levels and distribution volume ☆,☆☆,★

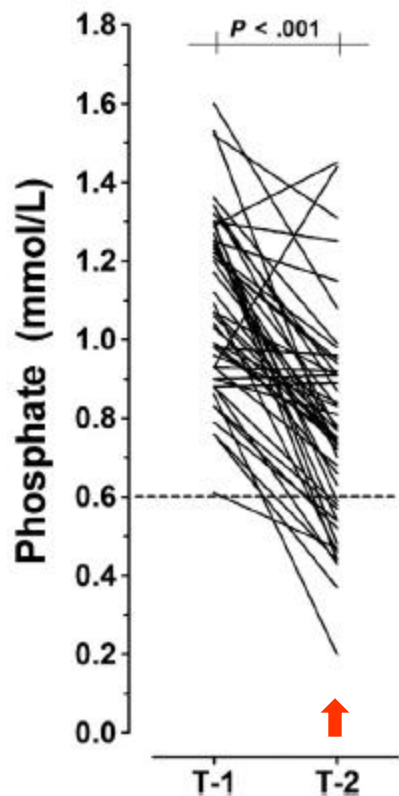
Anneke Bech<sup>a,\*</sup>, Michiel Blans<sup>b</sup>, Monique Raaijmakers<sup>b</sup>, Chantal Mulkens<sup>a</sup>,  
Darryl Telting<sup>c</sup>, Hans de Boer<sup>a</sup>



Hladina fosfátu 2. den po infuzi

# Hypophosphatemia on the intensive care unit: Individualized phosphate replacement based on serum levels and distribution volume ☆,☆☆,★

Anneke Bech<sup>a,\*</sup>, Michiel Blans<sup>b</sup>, Monique Raaijmakers<sup>b</sup>, Chantal Mulkens<sup>a</sup>,  
Darryl Telting<sup>c</sup>, Hans de Boer<sup>a</sup>



Do druhého dne (cca 16h):

86% pokles > 10%

28% pokles na < 0,6mmol/l

Renální ztráty:

V průběhu infuze

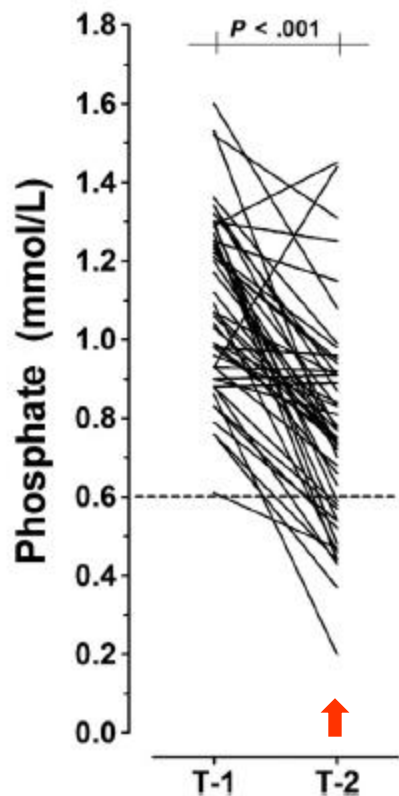
$2,87 \pm 0,45$  mmol (= cca 10 %)

Odpovídá cca 24mmol/ den

Hladina fosfátu 2. den po infuzi

# Hypophosphatemia on the intensive care unit: Individualized phosphate replacement based on serum levels and distribution volume ☆☆☆★

Anneke Bech<sup>a,\*</sup>, Michiel Blans<sup>b</sup>, Monique Raaijmakers<sup>b</sup>, Chantal Mulkens<sup>a</sup>,  
Darryl Telting<sup>c</sup>, Hans de Boer<sup>a</sup>



Do druhého dne (cca 16h):

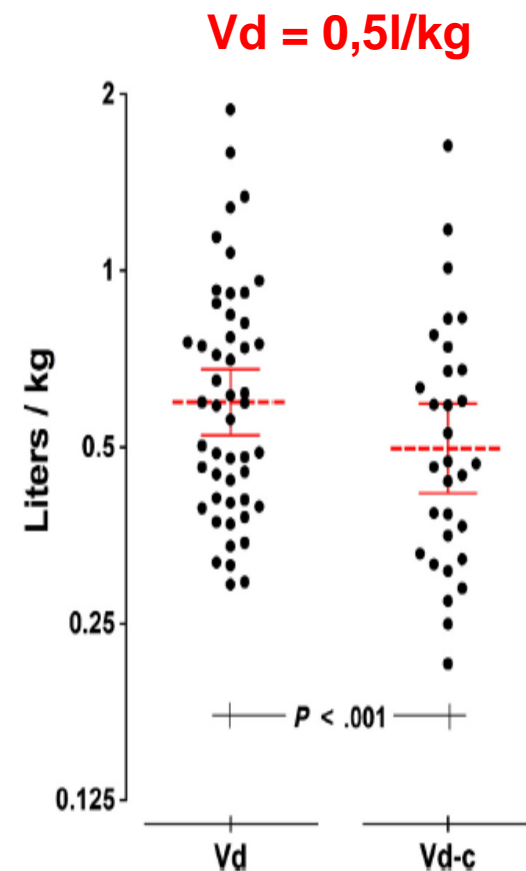
86% pokles > 10%

28% pokles na < 0,6mmol/l

Renální ztráty:

$2,87 \pm 0,45$  mmol/l (= cca10 %)

Odpovídá cca 24mmol/ den



Hladina fosfátu 2. den po infuzi



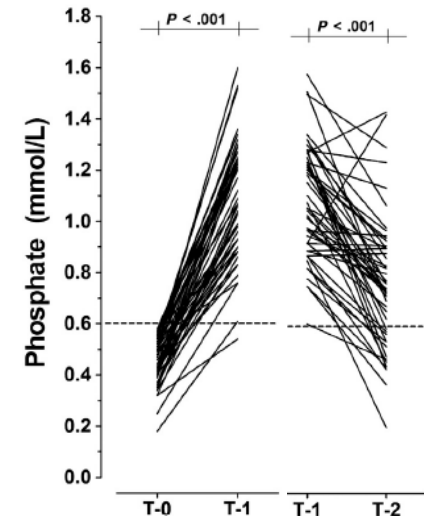
# Publikované protokoly

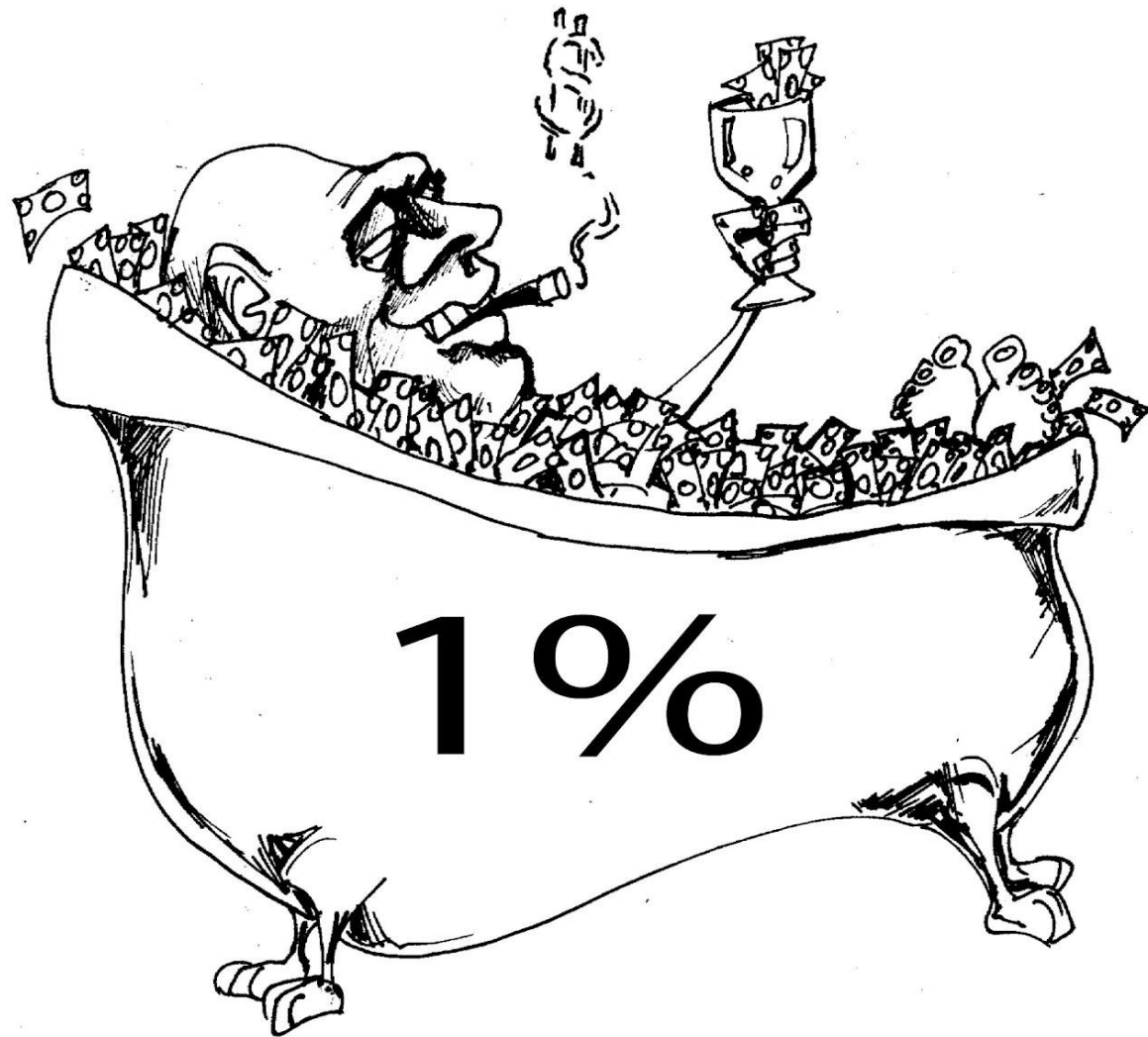
Reference	No. of patients	Baseline Serum P (mmol/L)	Dose per kg <sup>1</sup> (mmol/kg)	Total dose <sup>1</sup> (mmol)	Infusion Rate <sup>1</sup> (mmol/h)	Post-infusion <sup>1</sup> Serum P (mmol/L)
Vannatta <sup>1981</sup>	10	<0.30	0.32-0.48	9-27	0.75	0.54 <sup>3</sup>
Kingston <sup>1985</sup>	31	<0.30	0.25-0.50	10-15	2.50-3.75	0.74
Rosen <sup>1995</sup>	11	<0.65		15 <sup>2</sup>	7.50	0.96
Perreault <sup>1997</sup>	27	0.40-0.80	0.21	15 <sup>2</sup>	5.00	0.90
	10	<0.40	0.45	30 <sup>2</sup>	10.00	0.70
Charron <sup>2003</sup>	37	<0.65	0.42-0.45	30 <sup>2</sup>	7.50-15.00	0.88 <sup>2</sup>
	10	<0.40	0.62-0.75	45 <sup>2</sup>	7.50-15.00	0.72 <sup>2</sup>
Taylor <sup>2004</sup>	47	<0.70	0.20-0.60	10-50	2.50-8.35	0.71
French <sup>2004</sup>	7	<0.67	0.25	14.5	14.5	1.22
Brown <sup>2006</sup>	34	0.73-0.96	0.32	25	7.50	0.86
	30	0.51-0.72	0.64	50	7.50	0.77 <sup>3</sup>
	15	<0.50	1.00	75	7.50	0.93 <sup>3</sup>
Current study	50	<0.60	0.35	16-55	10	1.08

- Malé soubory
- Krátké infuze – bolusy
- Malá množství fosfátu
- Vysoká (?) rychlost
- Nízká účinnost

# Bolusové podávání i.v. fosfátu

- Výhody bolusového podání fosfátu:
  - Rychlá korekce abnormit
  - Krátká doba užití žilní linky pro podání fosfátu
- Nevýhody:
  - Výkyvy fosfatemie
  - Riziko nežádoucích účinků
  - Renální ztráty
  - Nutnost opakovaných bolusů
  - Nesměruje k doplnění celotělových zásob





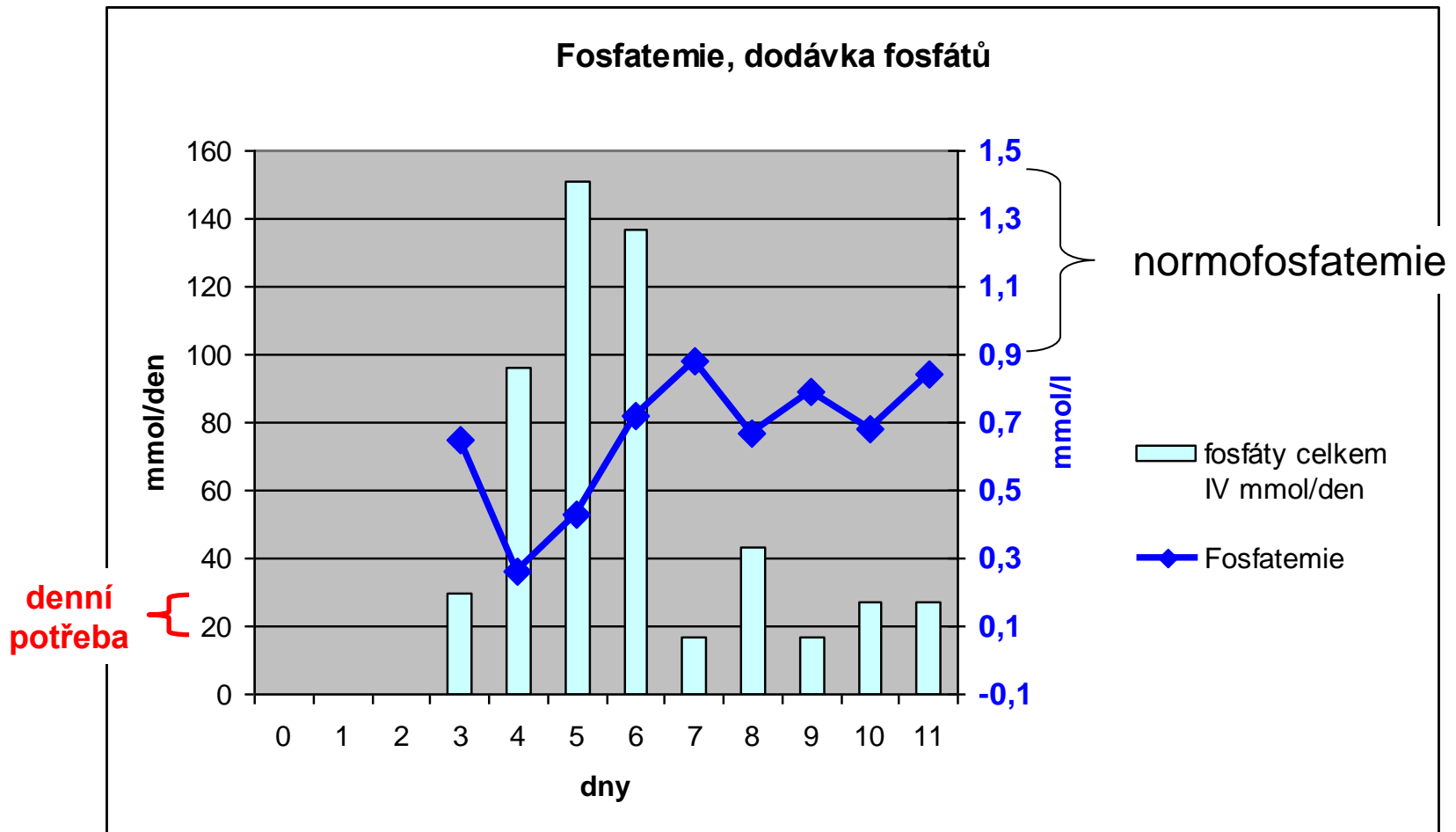


**FUCK THE 1%**  
FBCOVERSTREET.COM





# Muž 42 let, akutní pankreatitis



kumulativní dávka fosfátu ve dnech 3.-9. = 491 mmol

# Hyperfosfatemie



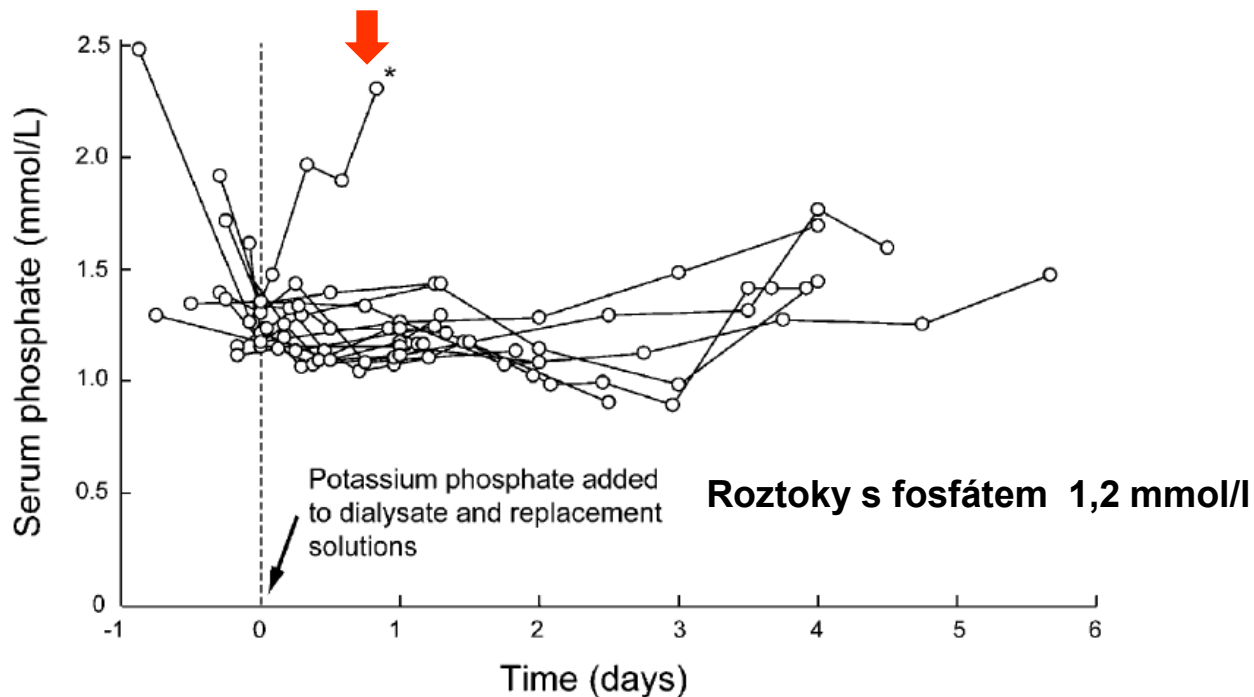
# Hyperfosfatemie

- Obvykle bez příznaků
- Akutní
  - Hyperreflexie
  - Parestezie
  - Karpopedální spasmy
  - Pozitivní Trousseau, Chvostek
  - Křeče
  - Zmatenost, delirium, koma
- Chronická
  - Únava
  - Dušnost
  - Anorexie
  - Nausea, zvracení
  - Kalcifikace

# Příčiny hyperfosfatemie

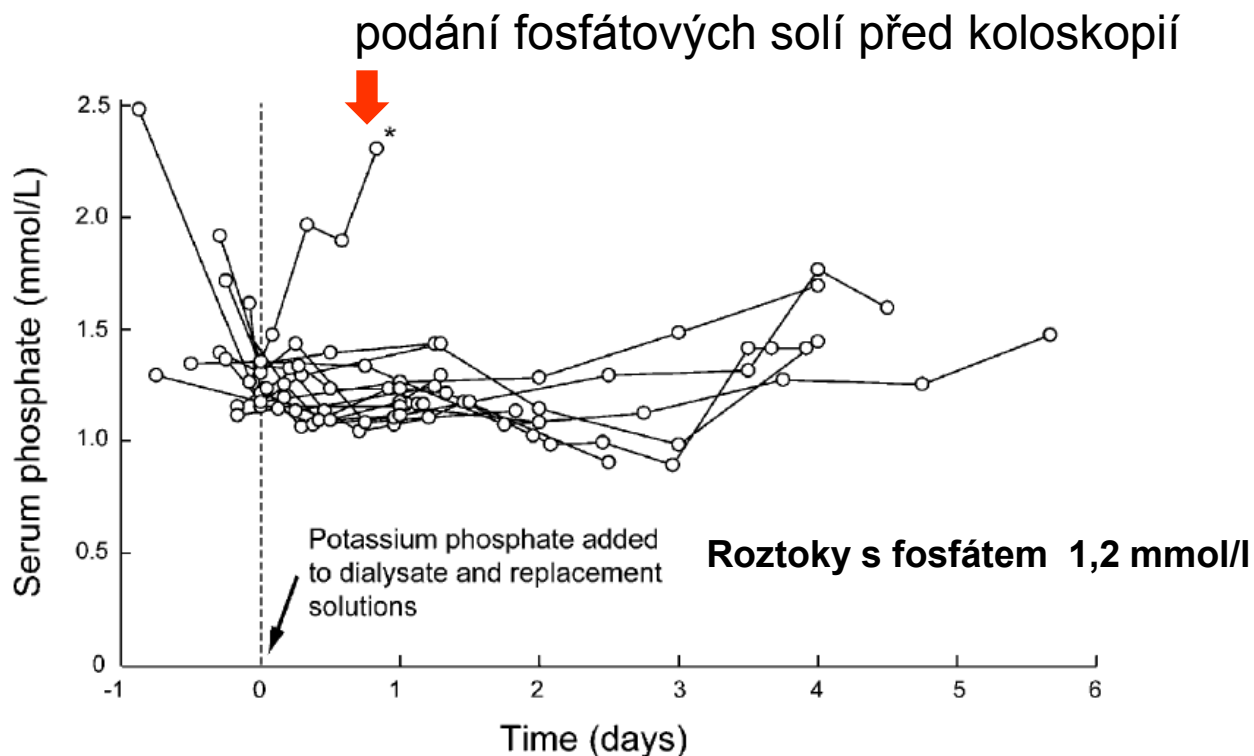
- Pokročilé selhání ledvin
- Tumor lysis syndrome
- Rhabdomyolysa
- Hypoparathyreosa
- Intoxikace vitaminem D
- Iatrogenní

# Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy



- Zjednodušení kontroly fosfatemie
- Minimalizace výkyvů hladin fosfátu
- Redukce I.V. linek

# Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy

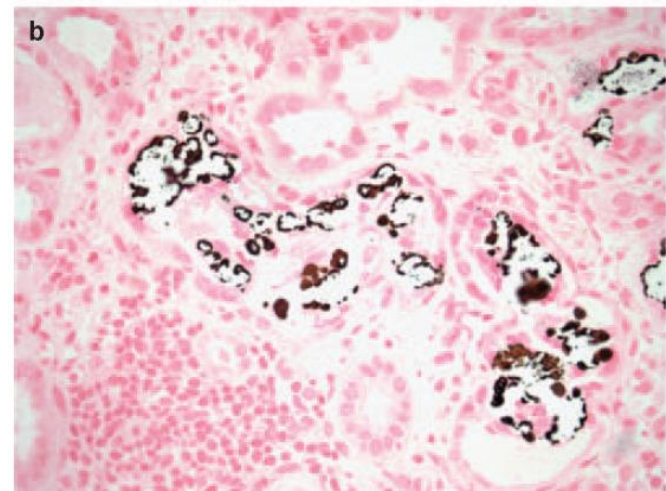
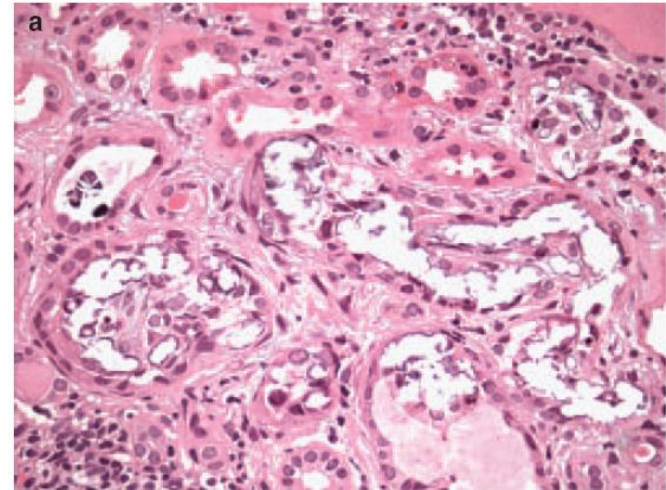


- Zjednodušení kontroly fosfatemie
- Minimalizace výkyvů hladin fosfátu
- Redukce I.V. linek

# Acute phosphate nephropathy

Glen S. Markowitz<sup>1</sup> and Mark A. Perazella

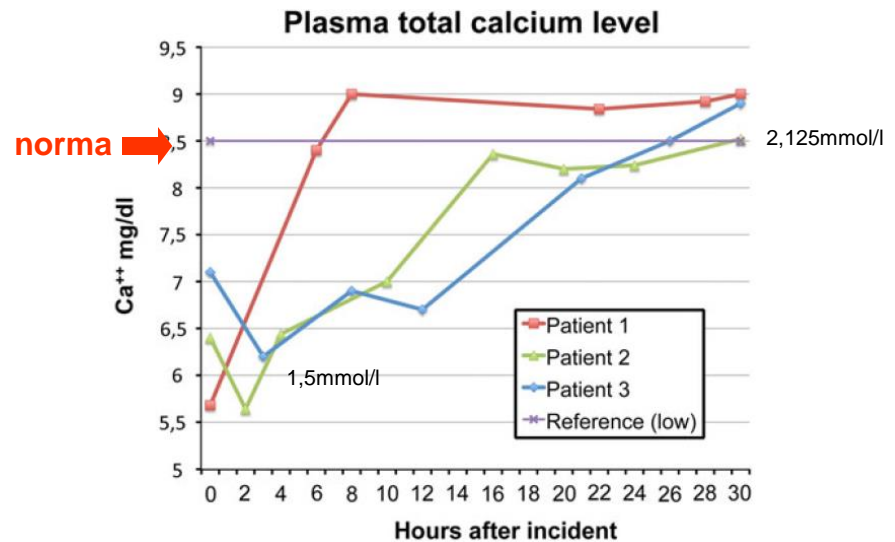
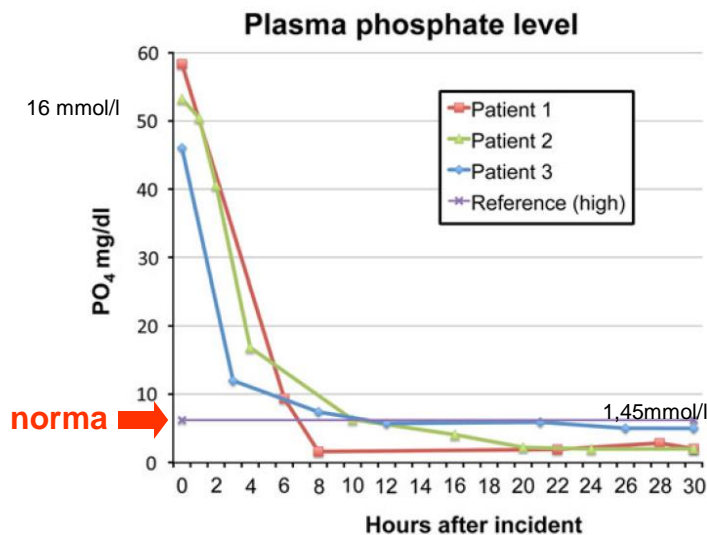
- Akutní poškození tubulů
- Etiologie: fosfátová projímadla  
→ hyperfosfatemie
- hypovolemie → resorpce vody  
v proximálním tubulu →  
↑koncentrace P v dist. tubulu  
→ precipitace s Ca
- rizika: věk, ženy, ChRI, ACEI,  
ARB, diuretika



# Severe hyperphosphatemia after administration of sodium-phosphate containing laxatives in children: case series and systematic review of literature

Hannah N. Ladenhauf · Ottokar Stundner · Florian Spreitzhofer · Stefan Deluggi

Děti 2.5, 4 a 5 let. 1x M. Hirschprung.  
2x klyzma s fosfátovými solemi pro zácpu. Během 10-20min. letargie, závrať, tachykardie, dušnost.



**Léčba:** tekutiny, Ca-glukonát.

32 případů v literatuře, 3 úmrtí, 1x hypoxické poškození mozku.



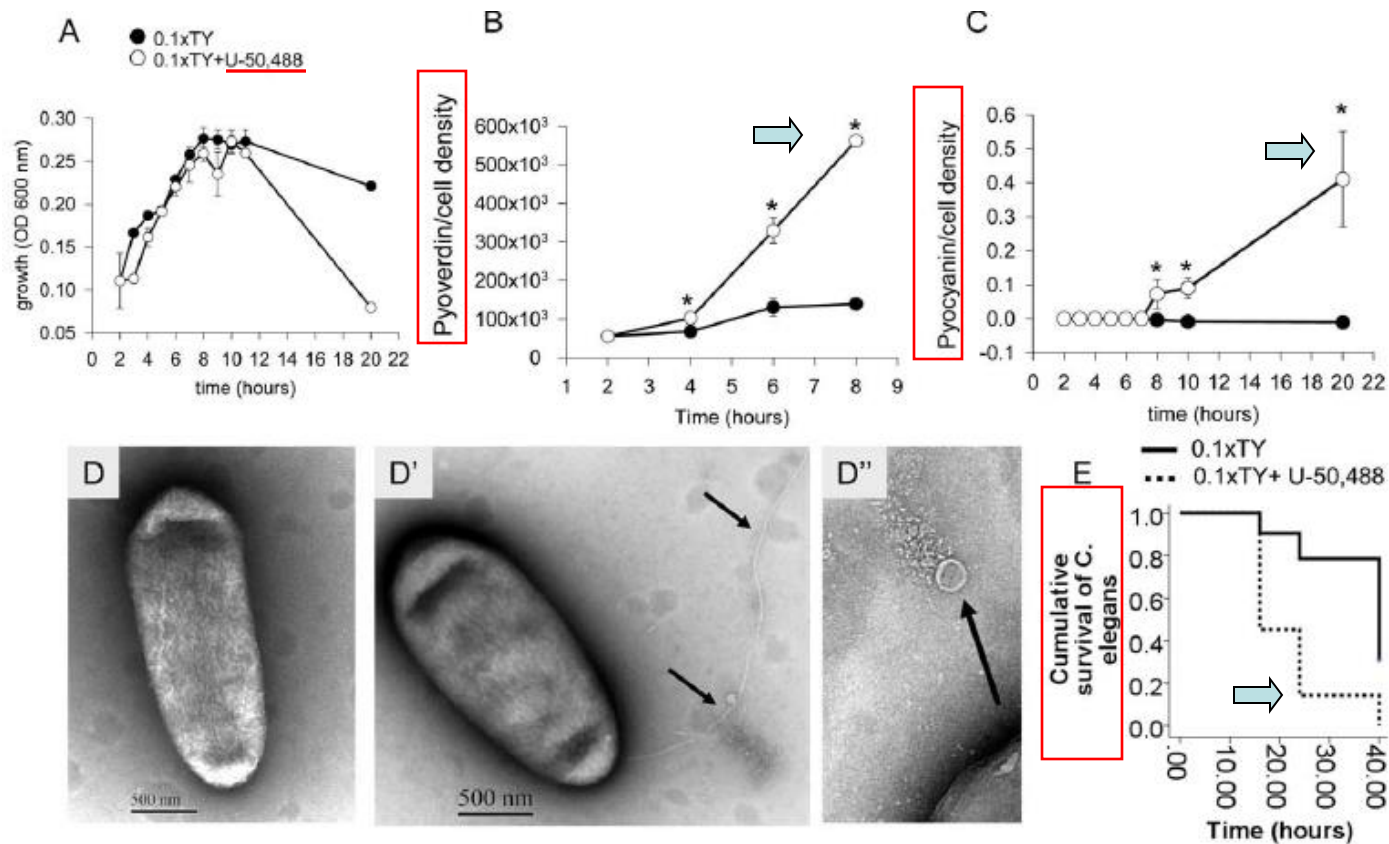
Lékové záměny

# Intraluminální fosfát



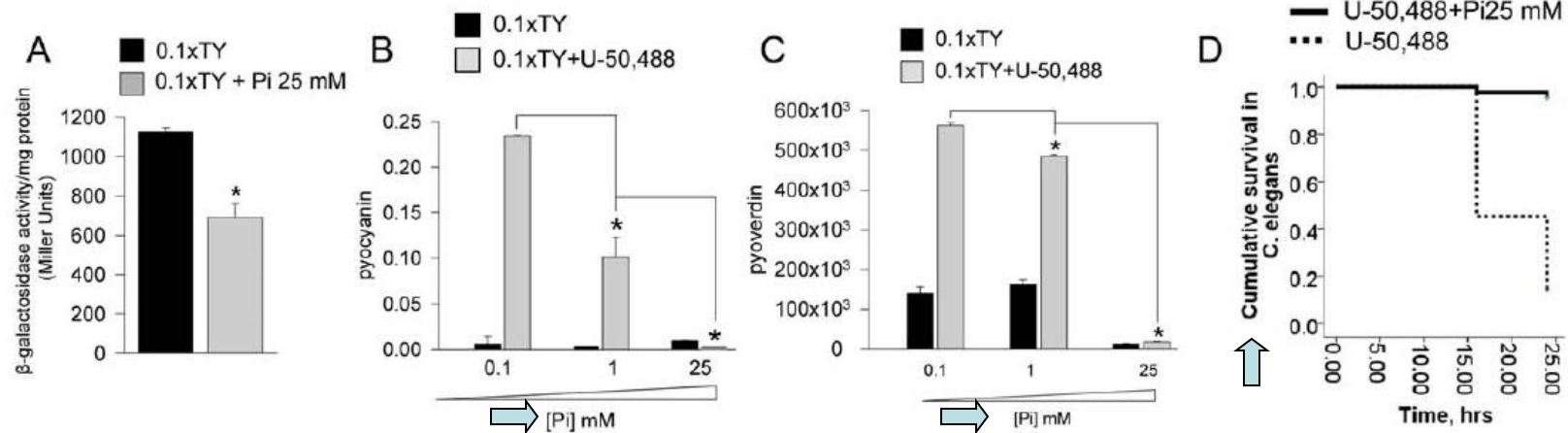
# *Pseudomonas aeruginosa* Overrides the Virulence Inducing Effect of Opioids When It Senses an Abundance of Phosphate

Alexander Zaborin<sup>1</sup>, Svetlana Gerdes<sup>2</sup>, Christopher Holbrook<sup>1</sup>, Donald C. Liu<sup>1</sup>, Olga Y. Zaborina<sup>1,3</sup>, John C. Alverdy<sup>1,4</sup>



# *Pseudomonas aeruginosa* Overrides the Virulence Inducing Effect of Opioids When It Senses an Abundance of Phosphate

Alexander Zaborin<sup>1</sup>, Svetlana Gerdes<sup>2</sup>, Christopher Holbrook<sup>1</sup>, Donald C. Liu<sup>1</sup>, Olga Y. Zaborina<sup>1,3</sup>, John C. Alverdy<sup>1,4,5</sup>



Nárůst virulence vlivem opioidu a nedostatku živin i při nízkém počtu jedinců (*quorum sensing*).

Útlum virulence při dostatku **fosfátů** v prostředí.



*Caenorhabditis elegans*

# Závěry

- Mnoho příčin nefyziologické fosfatemie
- Iatrogenní etiologie běžná
  - Refeeding, RRT, léky, chyby, sole fosfátu
- Hypofosfatemie
  - Není důkaz, že je nezávislým prediktorem
  - Substituce v praxi běžná
  - Vhodné respektovat doplnění celotělových zásob

1%



# 1%



**Děkuji za pozornost.**