

Etiologie a klinický obraz chronického selhání ledvin

J. Zadražil

III. interní nefrologická, revmatologická a endokrinologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Souhrn: Pod pojmem chronické selhání ledvin (CHSL) se obvykle rozumí konečná fáze chronického onemocnění ledvin (CKD) s poklesem glomerulární filtrace (GF) pod 0,25 ml/s. CHSL je závažný celosvětový zdravotnický a ekonomický problém s narůstající incidencí a prevalencí. Pacienti s CHSL jsou v porovnání s ostatními pacienty častěji a déle hospitalizováni a přes zlepšující se péči mají obvykle sníženou kvalitu života a vysokou morbiditu a mortalitu. Je uveden přehled nejzávažnějších rizikových faktorů rozvoje CKD a nejčastějších onemocnění vedoucích k CHSL. Nejčastější příčinou CHSL je diabetická nefropatie, dále nejčastější formy ischemické choroby ledvin, následují primární a sekundární glomerulopatie, chronické tubulointersticiální nefritidy a autozomálně dominantně dědičná polycystická choroba ledvin. Stručně je uveden i výčet dalších chorobných stavů, které mohou vyústit do selhání funkce ledvin. Je pojednáno o klinické manifestaci CHSL, zejména o kardiovaskulárních, gastrointestinálních, hematologických a neurologických projevech. Dušnost je důsledkem hypervolemie, metabolické acidózy a anémie. Velmi často se onemocnění projevuje příznaky vyplývajícími z arteriální hypertenze, jako jsou bolesti hlavy nebo zrakové obtíže. Časté jsou gastrointestinální příznaky a únava, jejíž hlavní příčinou je anémie. Porucha funkce trombocytů se manifestuje zvýšenou krvácivostí. Paradoxním nálezem u CHSL je skutečnost, že vedle sklonu k abnormálnímu krvácení bývá provázeno také častějším výskytem tromboembolických komplikací. Pacienti mohou mít svědění kůže, bolesti kostí, kloubů a svalů či zvýšený sklon k infekcím. Mohou trpět nespavostí, poruchami koncentrace nebo apatií. Periferní smíšená senzomotorická neuropatie se projevuje paresteziemi, parézami nebo syndromem neklidných nohou. Selhání ledvin však může probíhat i oligosymptomaticky nebo zcela asymptomaticky. Nejčastější příčinou morbidit a mortalit pacientů s CHSL jsou kardiovaskulární komplikace.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin – glomerulární filtrace – MDRD formule – selhání ledvin – kardiovaskulární komplikace – anémie – trombocytopenie – uremický syndrom

Aetiology and a clinical picture of chronic renal failure

Summary: The term chronic renal failure (CRF) usually means the final stage of chronic kidney disease (CKD) with a decline in glomerular filtration rate (GF) below 0.25 mL/s. CRF is a world-wide serious health and economic issue with an increasing incidence and prevalence. CRF patients are, in comparison to other patients, hospitalized more often and for longer and, despite improvements in care, their quality of life is usually low and morbidity and mortality high. We present an overview of the most important CKD risk factors and the diseases most likely to result in CRF. Diabetic nephropathy, followed by various forms of ischemic renal disease and primary and secondary glomerulopathy, chronic tubulointerstitial nephritis and autosomal dominant polycystic kidney disease are the leading causes of CRF. We provide a brief overview of other disease states that may result in renal failure. Clinical manifestations of CRF are discussed, mainly cardiovascular, gastrointestinal, haematological and neurological symptoms. Breathlessness is a consequence of hypervolaemia, metabolic acidosis and anaemia. The disease often presents with symptoms, such as headache and visual disturbances, resulting from arterial hypertension. Gastrointestinal symptoms and fatigue, usually caused by anaemia, are frequent. Platelet dysfunction is manifested as an increased bleeding time. Paradoxically, apart from tendency to abnormal bleeding, CRF also tends to be associated with thromboembolic complications. Patients may experience itching, bone, joint and muscle aches, are more prone to infections. They may suffer from insomnia, concentration disorders and apathy. The signs of peripheral mixed sensory-motor neuropathy include paraesthesia, paresis and restless leg syndrome. However, renal failure may also be oligosymptomatic or asymptomatic. Cardiovascular complications are the most frequent cause of morbidity and mortality of CRF patients.

Key words: chronic kidney disease – glomerular filtration rate – MDRD formula – renal failure – cardiovascular complications – anaemia – thrombocytopenia – uremia

Chronické onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako strukturální nebo funkční postižení ledvin trvající déle než 3 měsíce s poklesem nebo bez poklesu GF a/nebo GF < 1,0 ml/s/1,73 m² déle než 3 měsíce s postižením nebo bez postižení ledvin [1].

Vzhledem k předchozím nejednotnostem v různých definicích a klasifikacích chronického selhání ledvin

byla velkým přínosem nová klasifikace chronických onemocnění ledvin z roku 2002, která vychází z doporučení National Kidney Foundation (Kidney disease outcome quality initiative – K/DOQI). Tato klasifikace je uvedena v tab. 1. Stadia CKD jsou definována na základě úrovně GF, a to bez ohledu na etiologii onemocnění. Otázka dostatečně spolehlivého posouzení renální funkce je proto jedním z vý-

znamných problémů současné klinické nefrologie [2].

Stanovení glomerulární filtrace

Ideální látka pro měření GF je inulin. Inulin je fyziologicky inertní látka, je volně filtrován v glomerulech a není v ledvině syntetizován ani metabolizován. V tubulárním aparátu není inulin secernován ani reabsorbován, a proto je jeho množství vyloučené do moči

Tab. 1. Stadia chronických chorob ledvin (NKF-K/DOQI 2002).

Stadium	GF (ml/s)
1. poškození ledvin s normální nebo zvýšenou GF	GF > 1,5 ml/s
2. mírný pokles funkce ledvin	GF 1,0–1,49 ml/s
3. střední pokles funkce ledvin	GF 0,5–0,99 ml/s
4. těžký pokles funkce ledvin	GF 0,25–0,49 ml/s
5. renální selhání	GF < 0,25 ml/s

stejně jako množství profiltrované v glomerulech. Stanovení clearance inulinu však vyžaduje náročné laboratorní vyšetření za standardních podmínek hydratace [3].

V nefrologii je velká pozornost z hlediska funkčního vyšetření ledvin věnována kreatininu. Z historického hlediska nelze nezmínit, že reakci kreatininu s kyselinou pikrovou popsal M. Jaffé již v roce 1886. Kreatinin je produktem metabolismu kreatinu, má molekulovou hmotnost 113, distribuční prostor asi 50 % tělesné hmotnosti a jeho koncentrace v plazmě je relativně konstantní. Koncentrace kreatininu v plazmě však nezávisí pouze na úrovni funkce ledvin, ale je ovlivňována také svalovou hmotou jedince, příjmem tepelně zpracovaného masa, funkcí jater, změnami distribučního prostoru kreatininu (otoky) a celou řadou farmak, např. cefalosporiny, trimetoprimem, cimetidem nebo amiloridem [3,4].

Mezi koncentrací kreatininu v plazmě a GF neexistuje lineární, ale hyperbolický vztah a ke vzestupu koncentrace kreatininu nad horní hranici fyziologické normy dochází až při poklesu funkce ledvin na méně než 50 % normy. Vyšetření funkce ledvin proto vyžaduje mnohem podrobnější hodnocení, než je pouhé stanovení koncentrace kreatininu v séru. Také clearance kreatininu není spolehlivým ukazatelem GF a má řadu limitací. Za podmínek renální insuficience dochází ke vzestupu sekrece kreatininu v tubulárním aparátu a množství kreatininu vyloučeného do moči narůstá v závislosti na poklesu GF. Významnou limitací pro stanovení clearance kreatininu představuje také

neúplný sběr moči nebo extrarenální degradace kreatininu [3].

Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně doporučuje na základě současných poznatků používat pro odhad GF (estimated glomerular filtration – eGF) u stabilizovaných pacientů vzorec MDRD o 4 proměnných [5,6]. Stanovení eGF podle MDRD poskytuje výsledky blízké skutečné hodnotě GF. Při rychlých změnách GF lze využít stanovení koncentrace cystatinu v séru, k výpočtu GF z koncentrace cystatinu C v séru se používá rovnice podle Grubba [6]. U dětí a mladistvých je doporučeno používat pro odhad GF rovnici podle Schwarze. Odhad GF podle Cocrofta a Gaulta je v současné době považován za obsoletní. K vyšetření GF lze užít i radionuklidové metody, které jsou prováděny na odděleních nukleární medicíny [3,7].

Chronické selhání ledvin

Pod pojmem chronické selhání ledvin (CHSL) se obvykle rozumí konečná fáze onemocnění ledvin (GF < 0,25 ml/s), kdy funkce ledvin je snížena na tak nízkou úroveň, že ledviny nejsou schopny udržet normální složení vnitřního prostředí ani za bazálních podmínek, vyrovnané metabolické situace a speciálních dietních a medikamentózních opatření. CHSL je závažný celosvětový zdravotnický a ekonomický problém s narůstající incidencí a prevalencí [8]. CHSL je často pozdě diagnostikováno nebo nedostatečně léčeno a možnosti prevence jsou limitovány. Péče o pacienty s CHSL je ekonomicky velmi nákladná. Pacienti s CHSL jsou v porovnání s ostatními pacienty častěji a déle

hospitalizováni. Riziko kardiovaskulárních komplikací a hospitalizace u CKD pacientů progresivně narůstá s poklesem GF. Přes zlepšující se péči mají nemocní s CHSL sníženou kvalitu života a vysokou morbiditu a mortalitu [1,9].

Etiologie a rizikové faktory chronického selhání ledvin

Nejčastější příčinou chronického selhání ledvin je diabetická nefropatie, dále nejrozšířenější formy ischemické choroby ledvin, následují primární a sekundární glomerulopatie, chronické tubulointersticiální nefritidy a 5. místo patří autozomálně dominantně dědičné polycystické chorobě ledvin. Z primárních glomerulopatií je nejčastěji zastoupena IgA nefropatie, dále fokální a segmentální glomeruloskleróza, membranózní nefropatie a membranoproliferativní glomerulonefritida. Sekundární glomerulopatie mohou komplikovat průběh celé řady nejrozšířenějších onemocnění. Nejčastěji se vyskytují u autoimunitních onemocnění, např. u lupusu, sklerodermie nebo Sjögrenova syndromu. Chronické tubulointersticiální nefritidy mohou být vyvolány nefrotoxickým potenciálem některých léků, těžkými kovy, intoxikací lithiem či ionizačním zářením, nebo se mohou vyvinout v rámci metabolických poruch, zejména v důsledku dlouhodobé hyperurikemie nebo hyperkalcemie. Bakteriálně podmíněná chronická tubulointersticiální nefritida je v klinické terminologii běžně označována jako chronická pyelonefritida a obvykle vzniká na podkladě jiné nefropatie, nejčastěji vezikoureterálního refluxu, obstrukční uropatie nebo urolitiázy. Dalšími příčinami CHSL jsou nefropatie kolagenu IV. typu, především Alportův syndrom, postižení ledvin u monoklonálních gamapatií, benigní nefroskleróza, Fabryho choroba a primární nebo sekundární amyloidóza. Nejsou-li včas rozpoznány a adekvátně léčeny, mohou do CHSL vyústit i rychle progredující glomerulonefritidy, zejména ANCA asociované vaskulitidy (AAV). Chronické selhání

ledvin se může vyvinout u řady dalších onemocnění nejrůznější patogeneze, kdy kromě jiných orgánů dochází také k poškození ledvin [3,4].

Mezi nejzávažnější rizikové faktory CKD a CHSL patří diabetes mellitus, arteriální hypertenze, kardiovaskulární choroby, rodinný výskyt CKD, léčba potenciálně nefrotoxicými léky, anamnéza akutního poškození ledvin, obstrukce močových cest, urolitiáza, infekce močového traktu, autoimunitní choroby, maligní onemocnění, hyperlipidemie, obezita, metabolický syndrom, kouření, systémové infekce, infekce virem hepatitidy C, HIV, věk > 60 let, nízká porodní váha, nízký sociální a ekonomický status a příslušnost k určitým etnickým skupinám [1,8,9].

Klinické projevy chronického selhání ledvin

Klinický obraz chronického selhání ledvin může být velmi pestrý, ale CHSL může probíhat také oligosymptomaticky nebo zcela asymptomaticky v závislosti na tom, v jaké fázi nedostatečné funkce ledvin je onemocnění diagnostikováno. Asymptomatický průběh onemocnění ledvin je častý [3,4]. Pacient si může povšimnout změn ve vzhledu a množství moče, může mít polyurii, polydipsii, sklon k dehydrataci, ale také otoky, oligurii nebo dokonce anurii. Často se vyskytuje dušnost v důsledku hypervolemie, metabolické acidózy a anémie. Velmi často se onemocnění projevuje příznaky vyplývajícími z arteriální hypertenze, jako jsou bolesti hlavy nebo zrakové obtíže [10]. Pacienti si stěžují na únavu, jejíž hlavní příčinou je anémie [11]. Mnohdy se špatně soustředí na práci, trpí nespavostí a mohou být apatičtí, nebo naopak neklidní. Často mívají projevy periferní neuropatie, zejména parestzie, ale mohou trpět také třesem nebo záškuby končetin a případně pozorovat pálení chodidel. Vyskytuje se u nich svědění kůže, bolesti kostí, kloubů a svalů, viscerální a extraviscerální kalcifikace a mají zvýšený sklon k infekcím [4].

Pod pojmem uremie se rozumí klinický syndrom tvořený příznaky kardiálními, gastrointestinálními, nervovými, respiračními, kožními a biochemickými. Uremie je způsobena selháním ledvin, ale nemusí je vždy provázet. Mezi uremické projevy patří anorexie, nauzea, zvracení, encefalopatie, neuropatie, pruritus, kostní choroba, tkáňové kalcifikace, kardiomyopatie, hyperlipidemie, inzulinová rezistence, intolerance sacharidů, anémie, trombocytopenie, poruchy koagulace a fibrinolýzy, imunodeficience a sexuální dysfunkce [4].

Nejčastější příčinou morbiditu a mortality u pacientů s CHSL jsou kardiovaskulární onemocnění [12,13]. Mezi nejzávažnější rizikové faktory kardiovaskulárních komplikací u nemocných s CHSL patří arteriální hypertenze, dyslipidemie, nižší koncentrace HDL-cholesterolu, vyšší koncentrace aterogenních LDL částic, zvýšená hladina apolipoproteinu(a), inzulinová rezistence, zvýšení plazmatických koncentrací homocysteinu, přítomnost mikroalbuminurie, anémie, hyperfosfatemie, hyperkalcemie, vaskulární kalcifikace, nižší tělesná aktivita, kouření, oxidační stres, zvýšení tvorby prozánětlivých cytokinů a adhezivních molekul a signifikantní zvýšení asymetrického dimethylargininu, který vede k poklesu tvorby oxidu dusnatého (NO) [14–17]. Z patogenetických mechanismů se na rozvoji arteriální hypertenze u CHSL podílí především retence sodíku a vody, aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron, centrální a periferní adrenergní hyperaktivita a snížení tvorby vazodilatačně působících prostaglandinů, kalikreinu a dřeňových lipidů [18].

Incidence ischemické choroby srdeční (ICHS) je u pacientů s CHSL mnohem vyšší než u obecné populace, ale klinický obraz ICHS má u těchto nemocných určitá specifika. Klasické symptomy ICHS, zejména anginózní bolesti na hrudníku, se nemusí u těchto pacientů v důsledku omezené fyzické zátěže a uremické autonomní neuro-

patie vůbec objevit [19,20]. Častá je němá ischemie myokardu, která je asociovaná se zvýšeným rizikem infarktu myokardu, závažných arytmií a náhlé smrti [21]. Koronární tepny mají u pacientů s CHSL ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin větší tloušťku medie, užší lumen a výraznější kalcifikace [22]. Běžně používané vyšetřovací metody jsou v důsledku anémie, iontových změn a hyperhydratace často nespolehlivé. Jedinou spolehlivou metodou k prokázání přítomnosti a závažnosti koronární aterosklerózy je koronarografie [20]. Je nutno preferovat izoosmolární kontrastní látky a podat N-acetylcystein, který podle některých studií snižuje riziko kontrastové nefropatie. Podávání infuzí bikarbonátu sodného nebo fyziologického roztoku je potřeba individualizovat s ohledem na častou hyperhydrataci u pacientů s CHSL.

Velká pozornost je u pacientů se selháním ledvin věnována také hypertrofické a dilatační kardiomyopatii. Na jejím rozvoji se podílí celá řada faktorů hemodynamické, ale také nehemodynamické povahy. Mezi hemodynamické faktory patří arteriální hypertenze, dlouhodobá hyperhydratace, renální anémie, přítomnost A-V fistule a získané chlopenní vady. Účast nehemodynamických faktorů na rozvoji kardiomyopatie zahrnuje sekundární hyperparatyreózu, zvýšený vstup kalcia do buněk, metabolickou acidózu, zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému, neadekvátní suplementaci železa, akumulaci hliníku, depozici β_2 -mikroglobulinu, vliv uremických toxinů a nedostatek tiaminu a karnitinu [23]. Na rozvoji kardiovaskulárních komplikací se významnou měrou podílí také komplexní porucha minerálového a kostního metabolismu (chronic kidney disease – mineral bone disorder – CKD-MBD), jejíž problematika je předmětem samostatného sdělení v tomto čísle Vnitřního lékařství. Uremická perikarditida se v současné době vyskytuje zcela výjimečně, mnohem častější je u jedinců s CHSL perikarditida infekční etiologie [4,24].

Gastrointestinální komplikace provázející CHSL jsou časté a mají výrazný vliv na morbiditu a mortalitu. Mezi gastrointestinální projevy CHSL patří zejména uremický foetor, anorexie, nauzea, zvracení, poruchy resorpce živin, gastroparéza, průjmky, ulcerace a pseudomembranózní kolitida. Příčinou krvácení do zažívacího traktu bývá nečastěji peptický vřed žaludku nebo angiodysplazie [25]. Přítomnost anorexie, nevolnosti a abdominálního dyskomfortu často provází progresi CHSL a akcentuje nutnost zahájení dialyzační léčby.

Postižení nervového systému je běžným projevem CHSL. Metabolická encefalopatie se nejčastěji projevuje poruchami koncentrace, nespavostí, apatií a neklidem. Pacienti mohou být podráždění nebo dezorientovaní a mohou trpět halucinacemi. U pokročilých forem lze podrobnějším neurologickým vyšetřením vzácně diagnostikovat asymetrii reflexů nebo tranzitorní hemiparézu. Uremické kóma se v dnešní době vyskytuje mimořádně vzácně [25]. Naopak periferní symetrická smíšená senzomotorická neuropatie se v rámci CHSL vyskytuje velmi často. Jejím podkladem jsou degenerativní změny axonů a následná segmentální demyelinizace. Nejčastěji se projevuje paresteziemi, bolestmi, pálením chodidel (burning foot syndrome) a syndromem neklidných nohou (restless leg syndrome), který se manifestuje nekontrolovatelnými záškuby končetin a třesem. Z motorických symptomů se může vyskytnout atrofie svalů nebo myoklonus. Časté jsou projevy autonomní neuropatie, zejména nemá ischemie myokardu, posturální hypotenze, poruchy vyprazdňování žaludku nebo erektilní dysfunkce [26].

Prvním rozpoznávaným projevem chronického onemocnění ledvin může být také renální anémie [11]. Ke snížení hemoglobinu pod 110 g/l dochází obvykle při poklesu GF na hodnoty nižší než 0,75 ml/s u diabetiků a 0,5 ml/s u nediabetických jedinců. Stupeň ané-

mie vykazuje jen volný inverzní vztah k plazmatické koncentraci kreatininu a anémie může být navíc zvýrazněna hemodilucí při výraznější retenci tekutin, ke které u renálních onemocnění často dochází. Z morfologického hlediska mívá chudokrevnost provázející CHSL normocytární a normochromní charakter [11,27].

Za hlavní příčinu rozvoje renální anémie je považována snížená stimulace kostní dřeně v důsledku relativního nedostatku erytropoetinu (EPO) [28–30]. Dále se na rozvoji renální anémie podílí zkrácené přežívání erytrocytů, které může být u CHSL způsobeno krevními ztrátami nebo intravaskulární hemolýzou v důsledku retence hypotetických uremických toxinů [4]. Přežívání červených krvinek nemocných s CHSL lze normalizovat převodem těchto erytrocytů zdravým lidem [11]. U pacientů s CHSL se často vyskytuje deficit železa, který může být způsoben nejen nedostatečným příjmem železa v souvislosti s dietními opatřeními (snížený příjem masa a zeleniny), ale také zvýšenými ztrátami, zejména v důsledku krvácení do gastrointestinálního traktu [31]. Postupně byla identifikována řada dalších faktorů, které mohou renální anémii ještě dále zhoršovat. Jde např. o inhibitory erythropoézy a toxické metabolity, které byly před objevením EPO považovány za rozhodující příčinu vzniku chudokrevnosti u CHSL. Jako možné uremické inhibitory erythropoézy na sebe upoutaly největší pozornost polyaminy spermin, spermidin, putrescin a kadeverin, které snižují proliferativní aktivitu erytrocytů v kostní dřeni přímým toxickým účinkem, nezávislým na jejich interakci s EPO [32].

Na renální anémii se může podílet také nedostatek kyseliny listové nebo vitamínu B₁₂. Hypoproliferativní složka anémie může být zhoršována fibrózní osteodystrofií, která je důsledkem těžké sekundární hyperparatyreózy [33]. Nadbytek parathormonu snižuje tvorbu EPO, zvyšuje hemolýzu a tlumí kmenové buňky červené krevní

řady v kostní dřeni. Dále mohou anémii zhoršovat léky (zejména ACE inhibitory, ale také např. nesteroidní antiflogistika, antimetabolity a alkylační cytostatika), malnutrice a hypoteticky i nedostatek histidinu u nemocných s nízkým příjmem bílkovin [4,34].

Patogeneze krvácivých stavů, které provázejí poruchu funkce ledvin, má komplexní povahu. Klíčovou úlohu sehrává porucha funkce a metabolismu krevních destiček, tzv. uremická trombocytopenie, která vede k poruše primární hemostázy. Selhání ledvin navozuje poruchu všech základních funkcí trombocytů. Je porušena interakce mezi destičkami a cévní stěnou (adheze), sekreční fáze, interakce mezi destičkami navzájem (agregace) i jejich prokoagulační aktivita. Obsah denzních granulí v trombocytech je snížen [35]. Počet krevních destiček je v rámci selhání ledvin obvykle v normálním rozmezí, vzácněji může být lehce snížen. U nemocných se selháním ledvin byly popsány také kvantitativní a kvalitativní abnormality von Willebrandova faktoru nebo porucha metabolismu endotelu. Nejlepším prediktorem tendence ke krvácení je v klinické praxi stanovení krvácivosti, která je u nemocných s porušenou funkcí ledvin prodloužená. Srážlivost není u selhání ledvin porušena a běžné koagulační testy (tromboplastinový čas, aPTT) bývají v normálním rozmezí [36].

Klinické projevy krvácivé diatézy u nemocných se sníženou funkcí ledvin mohou být velmi rozličné a některé z nich mohou nemocného i ohrožovat na životě. Jde např. o prodloužené krvácení po injekčních vpíších, krvácení po invazivních výkonech (katetrizace močového měchýře, biopsie), kožní a slizniční krvácení (spontánní tvorba modřin, epistaxe, purpura, petechie, ekchymózy), krvácení do zažívacího traktu, krvácení do močového a pohlavního traktu, krvácení do pleury nebo perikardu, případně subdurální hematom nebo spontánní subkapsulární hematom jater. V případě krvácení do zažívacího, močového nebo

pohlavního traktu je nutné vždy pátrat po organické příčině [35].

Paradoxním nálezem u CHSL je skutečnost, že vedle sklonu k abnormálnímu krvácení bývá provázáno také častějším výskytem tromboembolických komplikací. Na hyperkoagulačním stavu se podílí řada abnormalit v koagulačním a fibrinolytickém systému, arteriální hypertenze, dyslipoproteinémie, uremické toxiny, cytokiny, oxidační stres a mnoho dalších faktorů. Hladiny antitrombinu III, fibrinogenu a faktoru VIII jsou obvykle zvýšeny, mohou být pozitivní fibrin-degradační produkty (FDP) a D-dimery. Čas euglobulinové lýzy je prodloužen. Fibrinolytická aktivita je u CHSL snížena absolutně, nebo alespoň relativně vzhledem k aktivaci koagulační kaskády. Byl zjištěn pokles tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a vzestup hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-I). Tyto nálezy predisponují k hypofibrinolýze, trombotickým komplikacím a ateroskleróze [37].

V rámci CHSL dochází také k funkční poruše granulocytů. Celkový počet leukocytů i jejich diferenciální rozpočet je v mezích fyziologické normy. Chemotaktická aktivita i fagocytární schopnost neutrofilů jsou sníženy v závislosti na stupni poklesu funkce ledvin. Protože neutrofilní leukocyty jsou základním článkem nespecifické fáze obrany organismu proti infekčním agens, jejich funkční deficit se podílí na tom, že infekční komplikace, především infekce bakteriálního původu, jsou po kardiovaskulárních komplikacích druhou nejčastější příčinou morbidit a mortality nemocných s CHSL [38,39].

Ledviny mají důležitou úlohu v metabolismu, degradaci a vylučování tyreoidálních hormonů, a proto není překvapující skutečnost, že v rámci CHSL jsou často zjišťovány abnormální funkční nálezy štítné žlázy. Koncentrace anorganického jódu v plazmě se zvyšuje v závislosti na poklesu GF. Vzestup celotělového obsahu jódu může teoreticky tlumit tvorbu tyreoidálních hormonů. Koncentrace volného

tyroxinu (T_4) jsou obvykle v mezích fyziologické normy, ale mohou být i mírně sníženy, zřejmě v důsledku inhibice vazby T_4 na tyroxin binding globulin (TGB). Je blokována konverze T_4 na trijotyronin (T_3), ale tato porucha není provázána vzestupem přeměny T_4 na metabolicky inaktivní reverzní trijodtyronin (rT_3). Typickým nálezem u CHSL je proto paralelní nález snížené koncentrace T_3 a normální koncentrace rT_3 [40]. Plazmatické koncentrace tyreotropního stimulačního hormonu (TSH) jsou u pacientů s CHSL obvykle v normě, nicméně večerní vzestup sekrece TSH je nižší a pulzatilní sekrece TSH má v porovnání se zdravými jedinci omezenou amplitudu. Objem štítné žlázy je u pacientů s CHSL často mírně zvětšen. I když je riziko hypotyreózy u pacientů s CHSL vyšší, klinické projevy hypotyreózy se většinou neobjevují. Mnoho forem však probíhá klinicky latentně a podle některých autorů dosahuje prevalence subklinické hypotyreózy u pacientů s CHSL až 18% [40,41].

Klinicky relevantní je řada dalších endokrinních změn, které se u pacientů s CHSL vyskytují. Plazmatické hladiny růstového hormonu (STH) jsou zvýšeny nejen v důsledku jeho snížené degradace, ale je porušena také regulace jeho tvorby. Zároveň vzniká rezistence cílových tkání na účinky STH a inzulinu podobného růstového hormonu (IGF-1) [42]. Většina nemocných má zvýšenou hladinu leptinu, který je produktem genu obezity. Tento hormon je považován za hlavní regulátor příjmu potravy a energetické homeostázy organismu [43]. Leptin je vytvářen adipocyty v tukové tkáni a za fyziologických okolností je metabolizován v renálních tubulech. Na zvýšení koncentrace leptinu v séru se podílí nejen ztráta funkčního parenchymu ledvin, ale také nedostatek erytropoetinu, chronický zánět a hyperinzulinémie [44]. Zvýšené hladiny leptinu mají důležitou roli v patogenezi anorexie, která je u pacientů s CHSL často přítomná [45].

Dalším významným hormonem, který má důležitou úlohu v neurohumorální regulaci příjmu potravy, je ghrelin. Jde o polypeptid, který je vytvářen v žaludku a duodenu a za fyziologických okolností stimuluje sekreci růstového hormonu, zvyšuje příjem potravy a nárůst hmotnosti. Ghrelin je degradován převážně v ledvinách, a proto se jeho sérové koncentrace u pacientů s CHSL zvyšují [46]. U pacientů se selháním ledvin dochází v porovnání se zdravými jedinci k vzestupu především des-acyl ghreluinu, který vede k negativní energetické bilanci a přispívá ke vzniku kachexie [47].

Běžným projevem CHSL jsou poruchy pohlavních funkcí, snížené libido a infertilita. Tyto poruchy jsou způsobeny nejen hypofunkcí gonád, ale také poruchami hypotalamo-hypofyzární osy. Obvykle se uvádí, že u mužů dominuje hypofunkce gonád, zatímco u žen je v popředí spíše porucha hypotalamo-hypofyzární osy [48]. Běžným projevem u mužů je erektilní dysfunkce, na které se kromě hormonálních změn podílí také autonomní neuropatie, endotelální dysfunkce a akcelerovaná ateroskleróza. Hladiny testosteronu a dihydrotestosteronu jsou sníženy. Je porušena spermatogeneze, objem ejakulátu bývá snížen a může se vyskytnout oligospermie nebo azospermie [49].

Zvýšení hladin prolaktinu je důsledkem nejen jeho zvýšené syntézy, ale také poruchy zpětnovazebních mechanismů podílejících se na řízení jeho tvorby [42]. Infuze dopaminu nevede u pacientů s CHSL k poklesu bazálních hladin prolaktinu. Zvýšené sérové koncentrace prolaktinu přispívají k neplodnosti, u mužů mohou způsobit gynekomastii a u žen galaktorrhoe. V rámci rozvoje CHSL dochází u premenopauzálních žen k poklesu hladin estrogenu a progesteronu. Časté jsou poruchy menstruačního cyklu a amenoroe. Absence preovulačního vzestupu koncentrace estradiolu a luteinizačního hormonu vede k anovulačním cyklům a těhotenství u žen, u kterých

se vyvinulo CHSL, je proto mimořádně vzácné [50].

Literatura

1. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137–147.
2. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): 1–266.
3. Tesař V, Schück O et al. *Klinická nefrologie*. Praha: Grada Publishing 2006.
4. Teplan V et al. *Praktická nefrologie*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing 2006.
5. Levey AS, Bosch J, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction Equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Int Med* 1999; 130: 461–470.
6. Zima T, Teplan V, Tesař V et al. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování glomerulární filtrace. *Klinická biochemie a metabolismus* 2009; 2: 109–117.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–34.
8. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1117–1121.
9. United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (Suppl 1): S1.
10. Taddei S, Nami R, Bruno RM et al. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Fail Rev* 2010; DOI 10.1007/s10741-010-9197-z.
11. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134–148.
12. Muntner P, He J, Hamm L et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745–753.
13. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918–1927.
14. Ok E, Basnakian AG, Apostolov EO et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 173–178.
15. Di Benedetto A, Marcelli D, D'Andrea A et al. Risk factors and underlying cardiovascular disease in incident ESRD patients. *J Nephrol* 2005; 18: 592–598.
16. Busch M, Franke S, Müller A et al. Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int* 2004; 66: 338–334.
17. Drüeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 723–735.
18. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1141–1148.
19. Goldsmith DL, Covic A. Coronary artery disease in uremia: Etiology, diagnosis and therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 2059–2072.
20. McCullough PA. Coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 611–616.
21. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F et al. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol* 2004; 17: 205–215.
22. Huffman C, Wagman G, Fudim M et al. Reversible cardiomyopathies – a review. *Transpl Proc* 2010; 42: 3673–3678.
23. Alpert MA, Ravenscraft MD. Pericardial involvement in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325: 228–236.
24. Shirazian S, Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 480–492.
25. Chen R, Young GB. Metabolic Encephalopathies. In: Bolton CF, Young GB (eds). *Bailliere's Clinical Neurology*. London: Bailliere Tindall 1996.
26. Krishnan AV, Kiernan MC. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve* 2007; 35: 273–290.
27. Lankhorst CE, Wish JB. Anemie in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev* 2010; 24: 39–47.
28. Spivak JL. The clinical physiology of erythropoietin. *Sem Hematol* 1993; 30 (Suppl 6): 2–11.
29. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney function as a Critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 415–425.
30. Erslev AJ, Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 622–630.
31. Zadražil J, Papajík T, Bachleda P et al. Účast nedostatku železa na rozvoji chudokrevnosti u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení. *Vnitř Lék* 1994; 40: 362–366.
32. Kushner D, Beckman B, Nguyen L et al. Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 1991; 31: 725–732.
33. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease. Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl 1): 182–232.
34. Locatelli F, Aljama P, Bárány P et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 2): 1–46.
35. Noris M, Remuzzi G. Uremic Bleeding: Closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999; 94: 2569–2574.
36. Hörl WH. Thrombocytopenia and blood complications in uremia. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 134–150.
37. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 34–40.
38. Majewska E, Baj Z, Sulowska Z et al. Effects of uremia and haemodialysis on neutrophil apoptosis and expression of apoptosis-related proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2582–2588.
39. Anding K, Gross P, Rost JM et al. The influence of uremia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2067–2073.
40. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996; 17: 45–63.
41. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1296–1300.
42. Ho KY, Evans WS, Thorner MO. Disorders of prolactin and growth hormone secretion. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 1–32.

43. Briley LP, Szczech LA. Leptin in renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 54–59.
44. Mak RH, Cheung W. Adipokines and gut hormones in end-stage renal disease. *Perit Dial Int* 2007; 27 (Suppl 2): 298–302.
45. Mak RH, Cheung W, Cone RD et al. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 794–797.
46. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495–522.

47. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748–2752.
48. Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual function in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 119–125.
49. Finkelstein FO, Shirani S, Wuerth D et al. Therapy Insight: sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 200–207.

50. Palmer BF. Sexual dysfunction in men and women with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10: 48–60.

doc. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

www.fnol.cz

e-mail: josef.zadrazil@fnol.cz

Doručeno do redakce: 18. 3. 2011

 17th PANHELLENIC CONGRESS OF INTERNAL MEDICINE 10th CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF INTERNAL MEDICINE		ATHENS HILTON HOTEL OCTOBER 5–8, 2011
The premier European Event in internal medicine featuring: ▶ A high-quality scientific program covering all contemporary key aspects of internal medicine and related fields ▶ Outstanding international speakers presenting cutting edge scientific findings as they relate to clinical practice		EACCME accreditation details coming soon
www.efim2011.org	efim2011@candc-group.com	
C&C International Group of Companies www.CandC-group.com	E. efim2011@candc-group.com T. +30 210 68 89 130 F. +30 210 68 44 777 www.efim2011.org 1A, Pienas Str., 144 St. Melamorfosi, Athens Greece	MEMBERS OF IAPAC EFIM Certified by ISO 9001:2000 Association Management Professional Congress Organiser Events & Destination Management Strategy & Communication
Thematic streams include: ▶ Diabetes/Obesity ▶ Cardiovascular Diseases ▶ Infectious Diseases/Treatment of Chronic Viral Diseases/Hepatitis		Highlights: ▶ Interactive sessions and networking opportunities bringing together experts of the laboratory research with clinical practitioners ▶ Book of abstracts published as a supplement in the <i>European Journal of Internal Medicine</i>
Deadline for early registration: ▶ July 20, 2011		Organised by: European Federation of Internal Medicine
Hosted by: HELLENIC SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE		