

# Patofyziologie vylučovacího systému - část II

Akutní selhání ledvin / AKI / akutní tubulární nekróza

Chronické onemocnění ledvin vs. renální insuficience vs. selhání

Metabolicky kostní nemoc / renální osteopatie

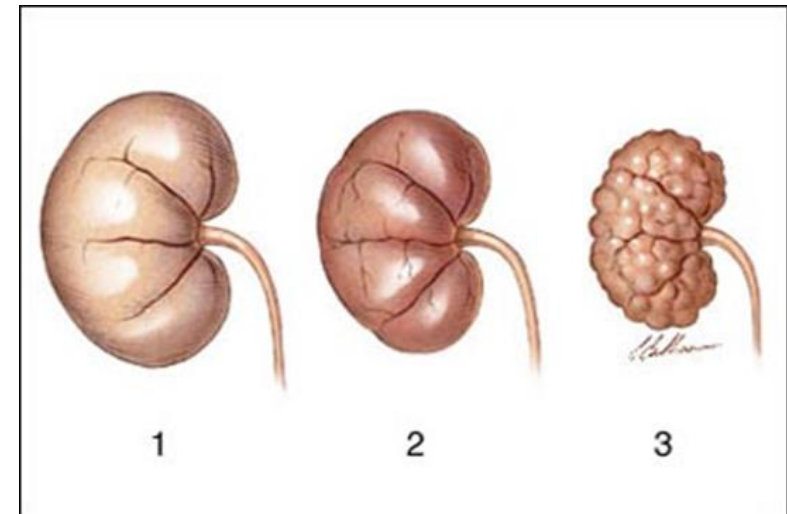
Uremie

Metody náhrady funkce ledvin



# Terminologie - selhání ledvin

- patofyziologický stav, kdy ledviny při velmi nízkém GFR nejsou schopny
  - a) vylučovat odpadní produkty dusíkatého metabolismu
  - b) udržovat rovnováhu vody a elektrolytů a AB rovnováhu
- ani za bazálních podmínek a to při příjmu biolog. minima bílkovin (0.5g/kg/den) a dostatečném energet. příjmu
- **azotemie** = zvýšení koncentrace nebílkovinných dusíkatých látek (kreatinin, urea)
  - doprovází selhání ledvin (diagnostický příznak), je konstantní součástí uremického syndromu, ale může být i bez něj
- **uremie** („moč v krvi“) = soubor klinických abnormalit (uremický syndrom) v důsledku selhání ledvin
- selhání ledvin se může vyvinout:
  - náhle u člověka, jehož funkce ledvin byla předtím normální = **akutní selhání** (stav 1 na obrázku)
  - je důsledkem chronického renálního onemocnění, kdy docházelo k postupnému poklesu renálních funkcí = **chronické selhání** (stav 3 na obrázku)
    - synonymum stadium konečného selhání ledvin (angl. end-stage renal disease, ESRD)
- etiologie
  - 1) prerenální
  - 2) renální
  - 3) postrenální
- u 70% pacientů s akutním renálním selháním se rozvine **akutní tubulární nekróza**

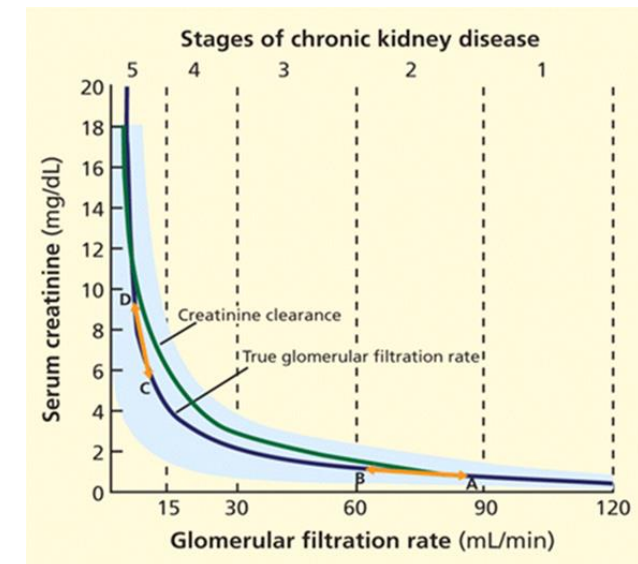


# Terminologie - ledvinná nedostatečnost

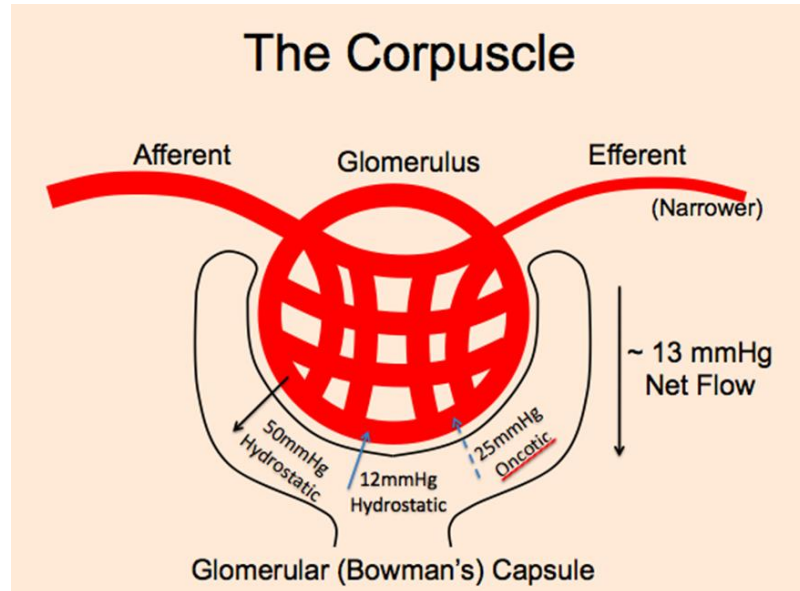
- synonymum **renální insuficience**
- stav, kdy ledviny jsou schopny udržovat normální složení vnitřního prostředí za bazálních, avšak ne za mimořádných podmínek (např.):
  - infekce
  - operace
  - nadměrný přívod bílkovin, vody či elektrolytů
- typicky důsledek **chronického onemocnění ledvin** (angl. chronic kidney disease, CKD)
  - CKD (stadium 1 - 5) definováno bez ohledu na etiologii výhradně na základě GFR (viz tabulka)
    - renální insuficience odpovídá stadiu 3 - 4
    - renální selhání stadiu 5

## Stages of CKD

Stage	Description	GFR ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Symptoms and signs*
1	Kidney damage with normal or increased GFR	>=90	BP +/-
2	Kidney damage with mild GFR fall	60-89	BP Lab +/-
3	Moderate fall in GFR	30-59	BP Lab + Symptoms +/-
4	Severe fall in GFR	15-29	BP Lab +++ Symptoms +
5	Established renal failure	<15 or dialysis	BP Lab +++ Symptoms ++

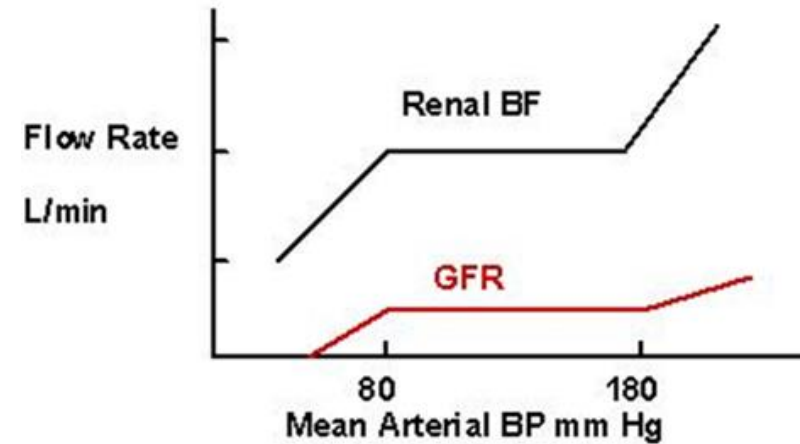


# Autoregulace průtoku krve ledvinou a GFR

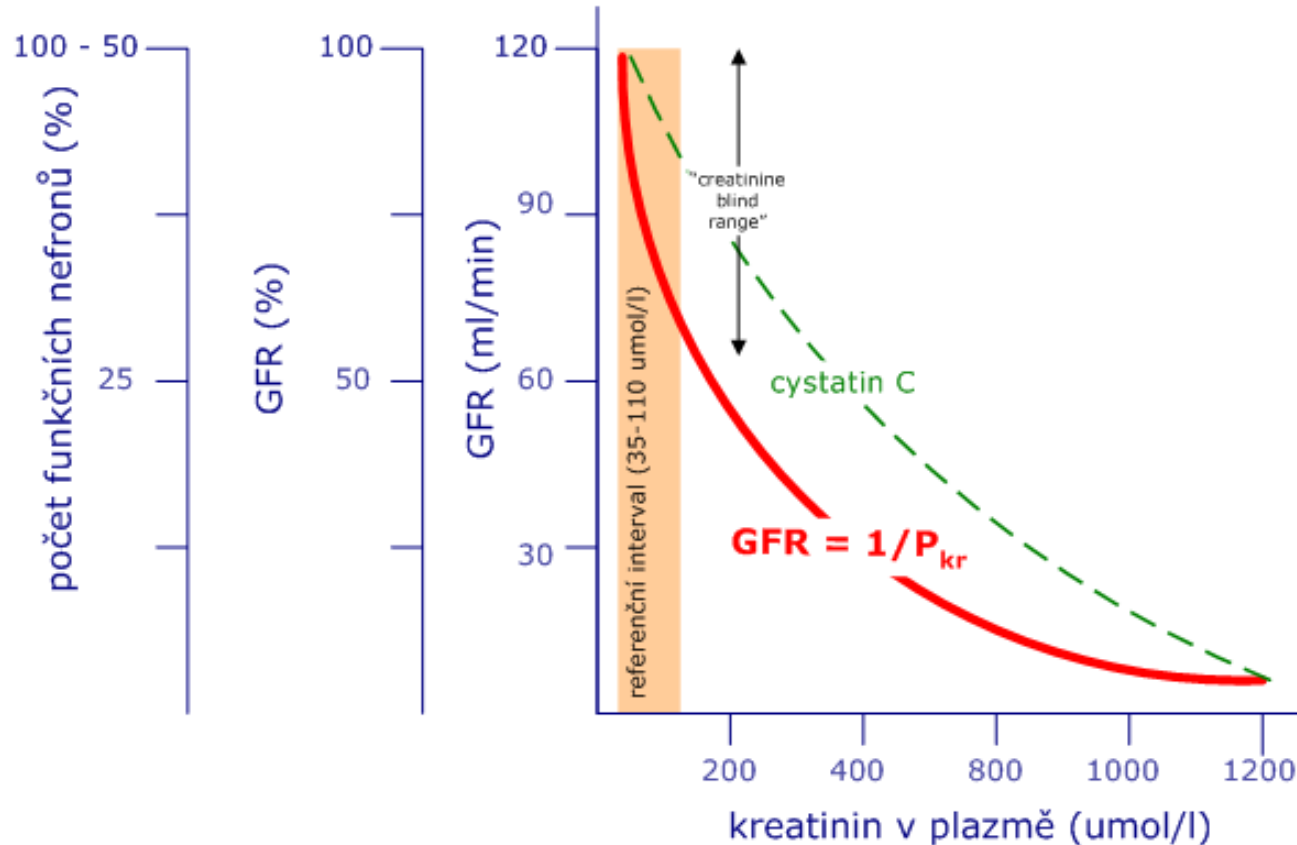


**GFR ~120ml/min/1.73m<sup>2</sup>**

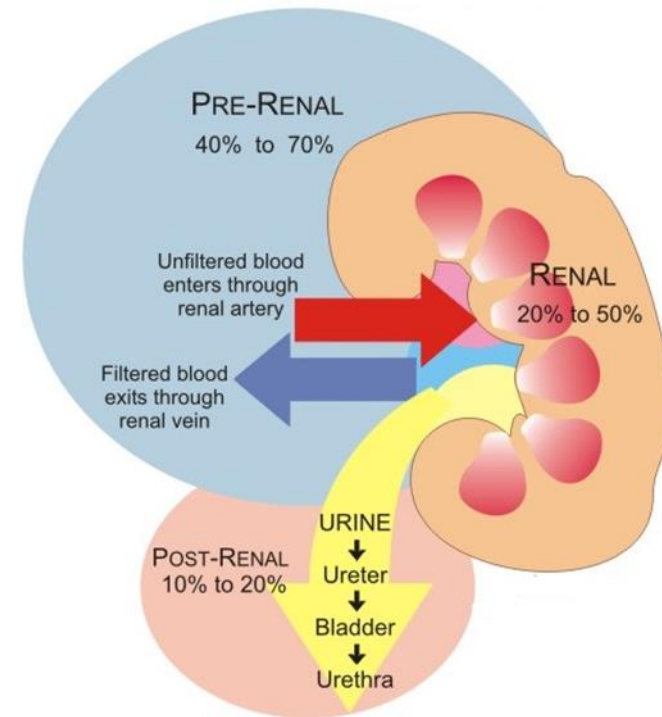
## AUTOREGULATION



# Vztah plazmatické hladiny kreatininu a GFR



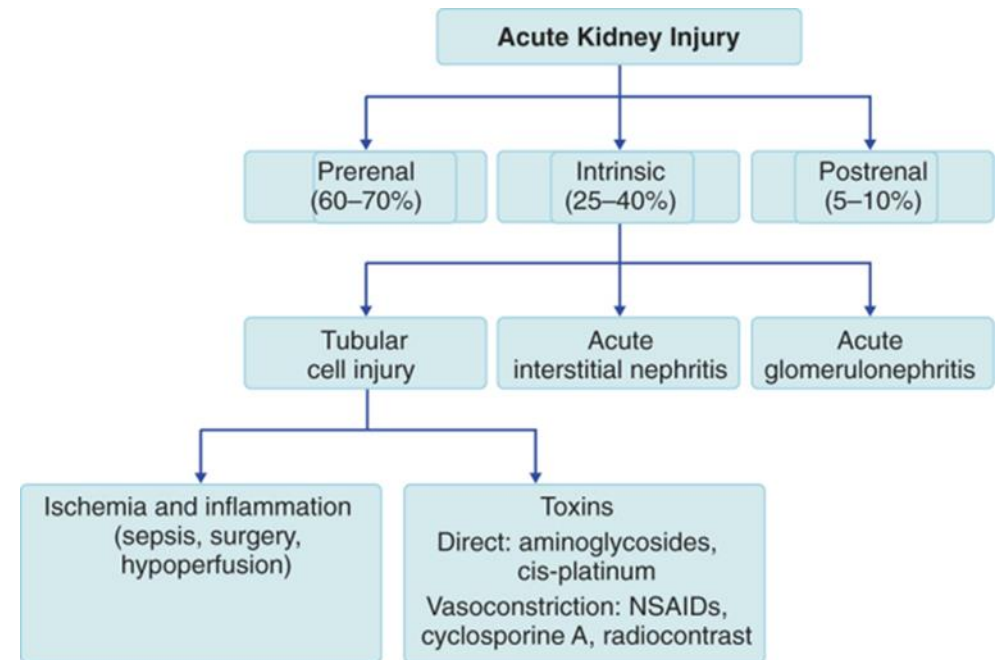
- CAVE – GFR významně neklesá při ztrátě do cca 50% funkčních glomerulů
  - nelineární závislost [Kr] a GFR
- při progresivním postižení ledvin (>50% funkčních glomerulů) není iničiální pokles GFR (do další cca 50% zbylé kapacity) provázen významnějším vzestupem [Kr]
  - při dalším poklesu začnou plazm. hladiny růst strměji
  - teprve tehdy má hodnocení plazmatických hladin nějakou výpovědní hodnotu
- teprve při poklesu GFR >50% se projevují lab. a klin. příznaky
- odhadnutý (estimated) GFR (eGFR)
  - výpočet GFR podle plazmatických hladin kreatininu, věku a hmotnosti
    - Cockcroft-Gault a jiné rovnice (MDRD, CKD-EPI) → matematicky zohledňují hyperbolickou závislost



# AKUTNÍ SELHÁNÍ LEDVIN (ASL) RESP. ACUTE KIDNEY INJURY (AKI)

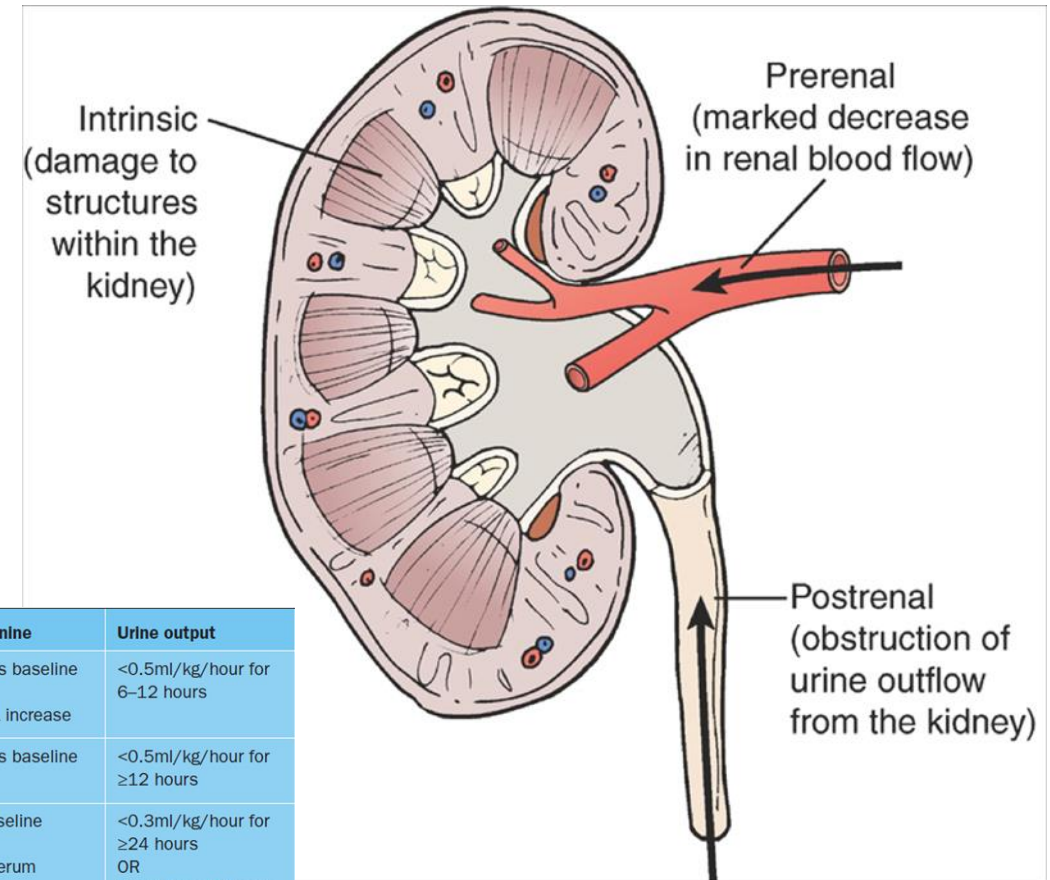
# Kdo je postižen resp. ohrožen ASL

- u **5–20% kriticky nemocných pacientů** dojde k episodě ASL, v mnoha případech doprovázených multiorgánovým selháním (multiorgan dysfunction syndrome, MODS)
- rozpoznání rizikových pacientů
  - pooperační stavy
  - operace srdce
  - septický šok
  - i méně závažné situace u lidí s
    - **pre-existujícím onemocněním ledvin** (sérový Kr >180 μmol/l)
    - **mnohočetnými komorbiditami** (zejm. onemocnění srdce a jater)
      - renovaskulární onemocnění nalézáno u 34% starých lidí se srd. selháním!
  - pacienti léčení **NSAID a ACEI**
- zabránění progresi prerenálního ASL do renální formy
  - zejm. **akutní tubulární nekrózy**
- udržení renální perfúze
  - izovolémie, srdeční výdej, normální TK
  - vyvarování se podání nefrotoxinů



# Etiologie a patogeneze ASL/AKI

- náhle vzniklý významný pokles glomerulární filtrace a exkrečních funkcí obou ledvin
- klasifikace do 3 stadií AKI na základě sCr hodnot a diurézy resp. potřeby náhrady funkce ledvin (renal replacement therapies, RRT)
  - oligurie < 500 ml/den
  - anurie < 100 ml/den
  - někdy (zřídka) ale 1-2 l moči/den = non-oligurické ASL
    - v důsledku poškození tubulů
- neschopnost ledvin přiměřeně regulovat solnou a vodní rovnováhu a vylučovat metabolické odpady
  - k odhadu závažnosti plazmatické koncentrace urey a kreatininu
- etiologie ASL
  - (A) prerenální azotemie
  - (B) renální azotemie
  - (C) postrenální azotemie
- patogeneze
  - snížený průtok krve glomeruly
  - ztráta filtrační plochy
  - nebo zvýšení tlaku v ledvinových tubulech a v Bowmanově pouzdře

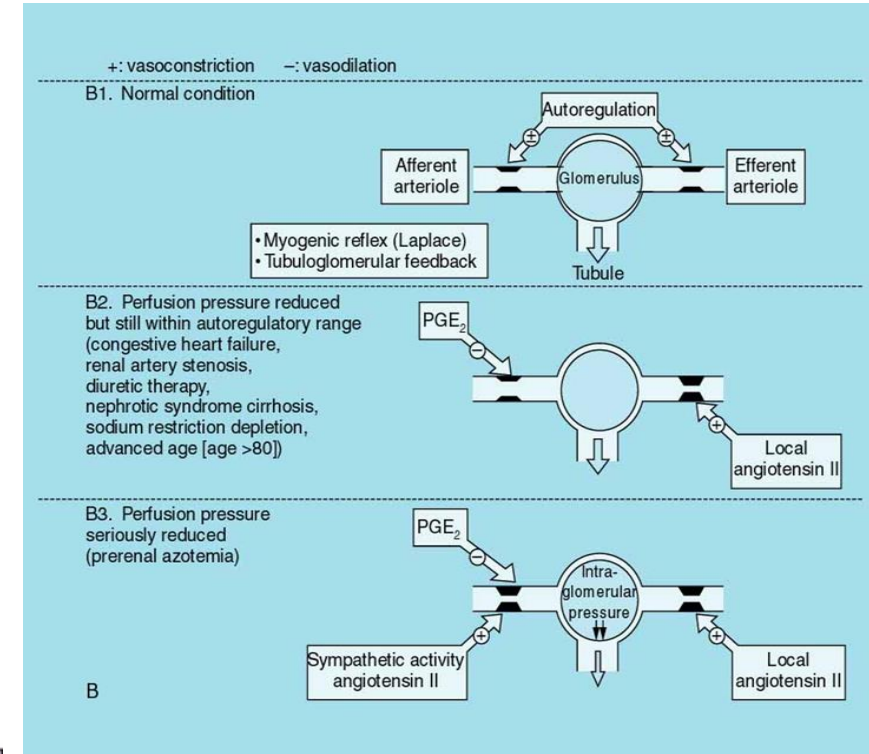
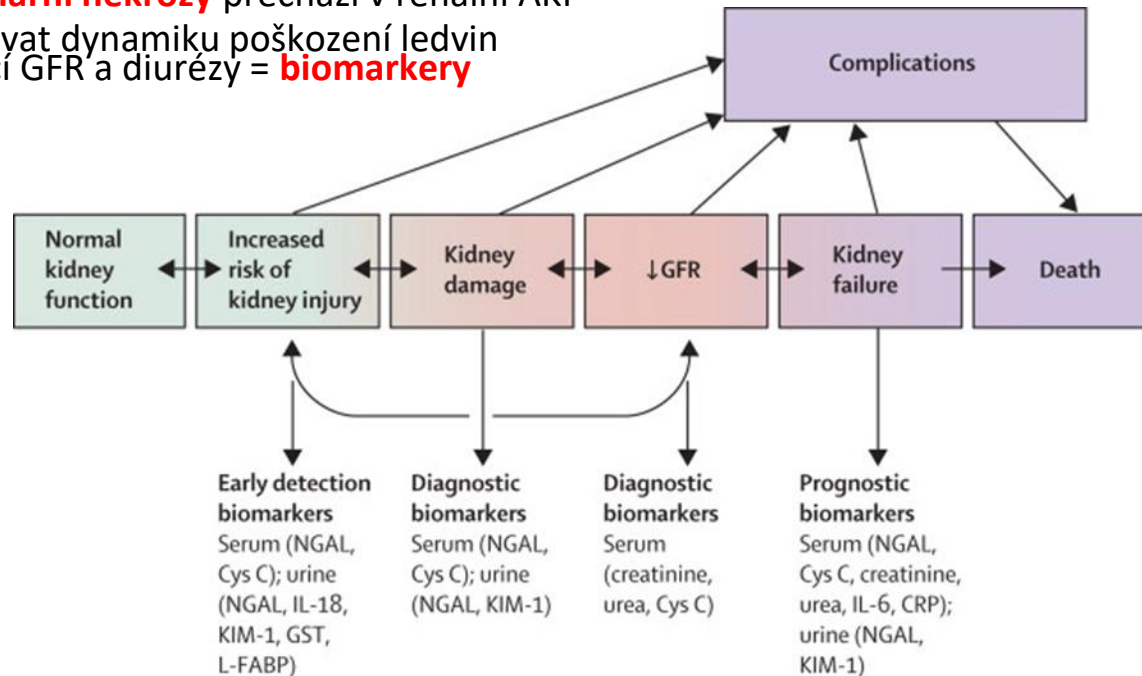


Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥26.5μmol/L increase	<0.5ml/kg/hour for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5ml/kg/hour for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥353.6μmol/L OR Initiation of renal replacement therapy	<0.3ml/kg/hour for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours



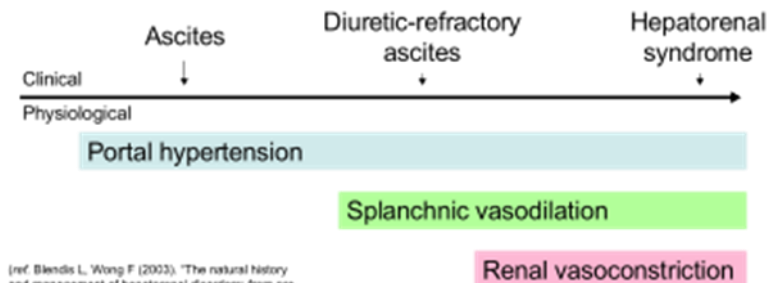
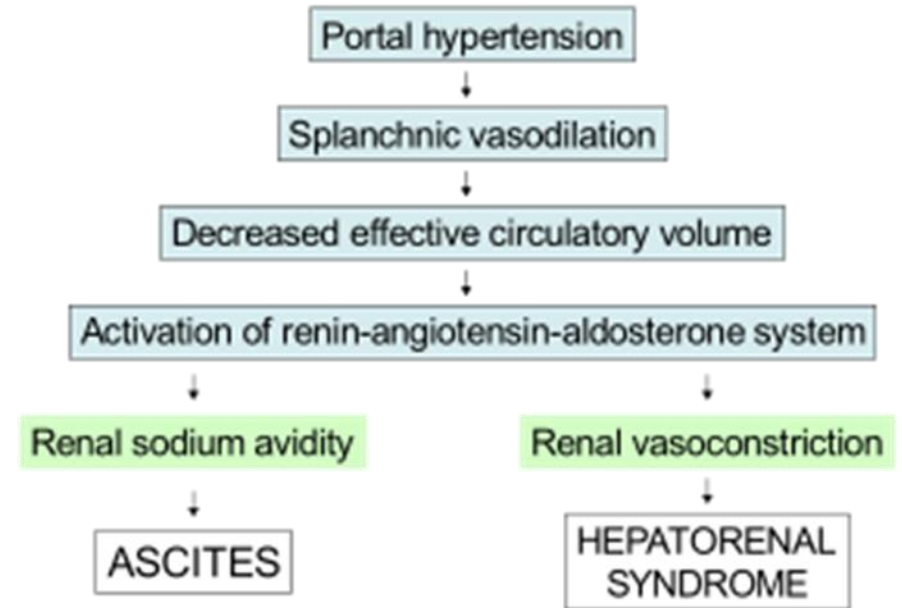
# Specifické příčiny ASL/AKI – (A) pre-renální

- pokles TK s následným snížením perfuze jinak normálních ledvin pod pásmo autoregulace
- selhání srdce jako čerpadla
  - akutní IM
  - arytmie s nízkým minutovým výdejem
  - tamponáda perikardu
- systémová hypovolemie
  - ztráta celé krve (hemoragie)
  - ztráta plazmy
  - ascites (hepatorenální syndrom)
- pokles odporu v systémové cirkulaci
  - sepse
  - nepřiměřená antihypertenzní terapie
- při vzniku **akutní tubulární nekrózy** přechází v renální AKI
- proto s výhodou sledovat dynamiku poškození ledvin citlivěji než jen pomocí GFR a diurézy = **biomarkery**



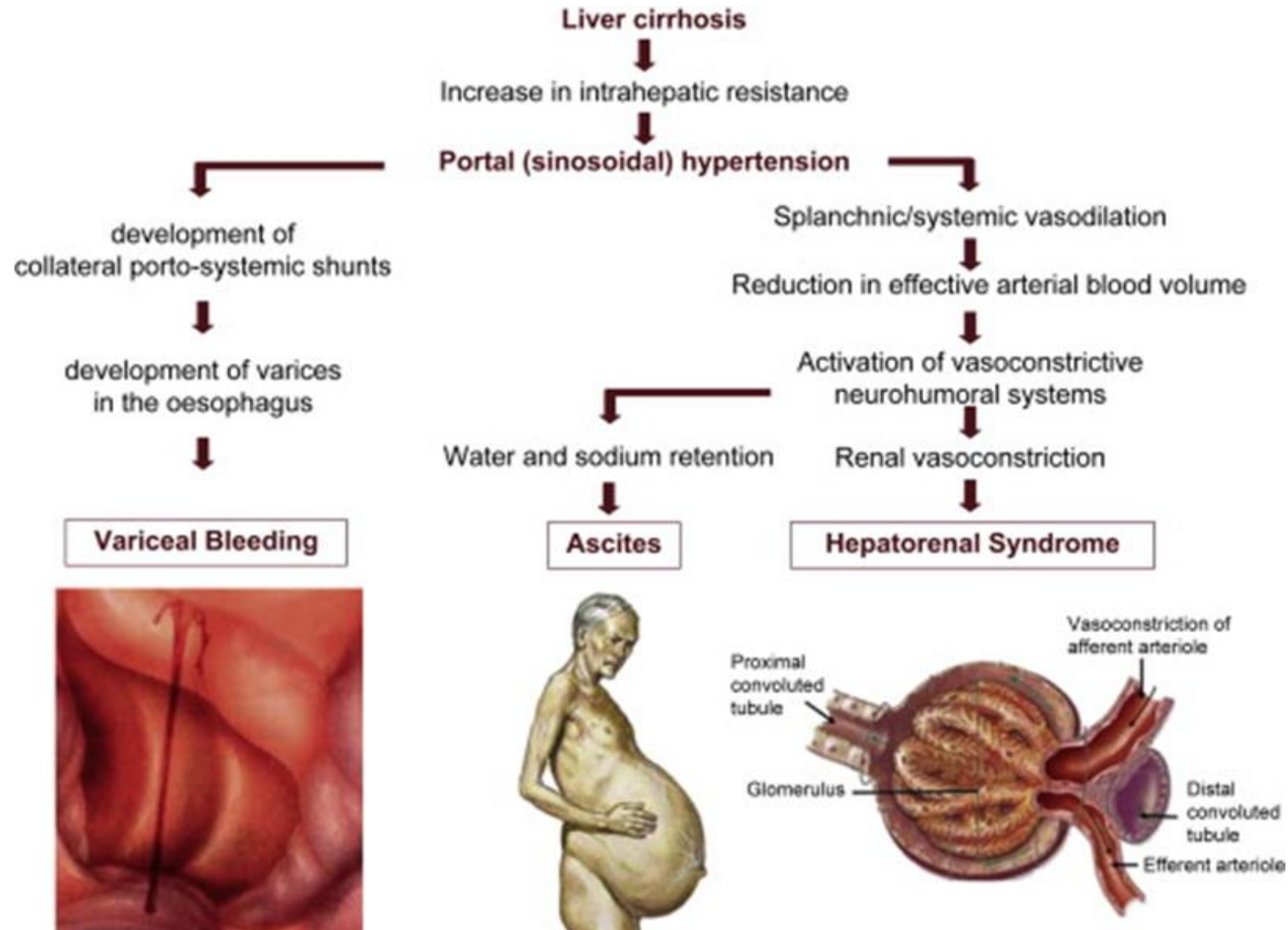
# Příklad (A) AKI: Hepatorenální syndrom

- pre-renální forma AKI u pacientů s pokročilým onemocněním jaterního parenchymu bez klinických, laboratorních nebo anatomických nálezů postižení ledvin
- patogeneze
  - hypovolemie
    - kongesce v GIT v důsledku portální hypertenze
    - ascites
    - krvácení
  - snížení průtoku krve ledvinami při celkově hyperkinetické cirkulaci (typické pro jaterní selhání)
    - poklesu TK v důsledku periferní vazodilatace vede ke konstrikce aferentní ledvinných cév s následnou ischemií kůry ledvin důsledkem aktivace sympatiku



[ref. Blendis L, Wong F (2003). "The natural history and management of hepatorenal disorders: from pre-ascites to hepatorenal syndrome". Clin Med 3 (2): 154-9. PMID 12737373.]

# Cirkulační abnormality u jaterní cirhózy



# Specifické příčiny ASL/AKI – (B) renální

- postížena určitá strukturní součást ledviny (viz následující obrázek)

- postížení ledvinných cév

- obstrukce ledvinných cév

- embolie do renální arterie
- bilaterální stenosa či trombóza ren. arterie
- trombóza renálních vén

- změněný odpor ledvinných cév

- ↓ postglomerulárního odporu (inhibitory ACE)
- ↑ preglomerulární odpor (intrarenální vazokonstrikce)
  - antiflogistika, ...
- neznámý mechanismus (reakce na RTG kontrastní látky...)

- poškození ledvinných cév

- vaskulitidy
- hemolyticko-uremický syndrom

- glomerulární nemoci

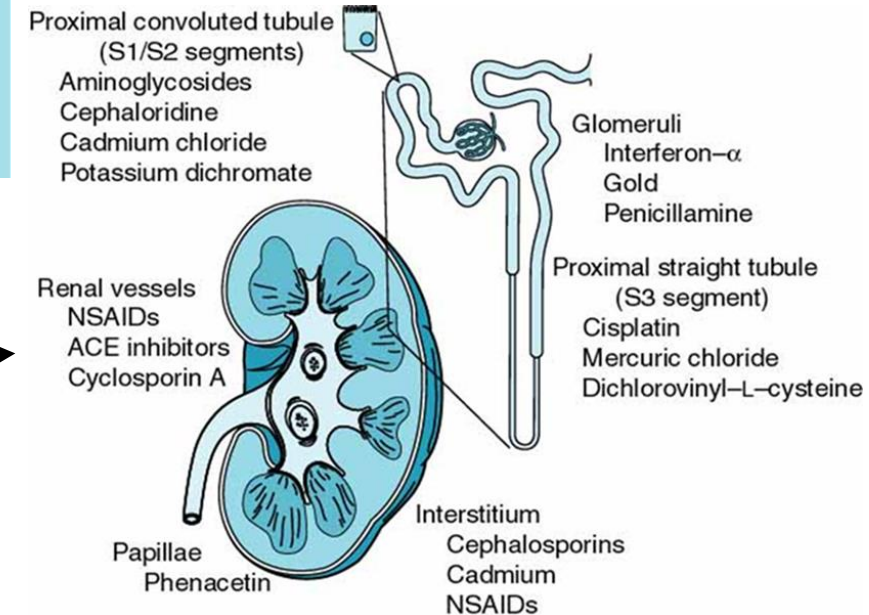
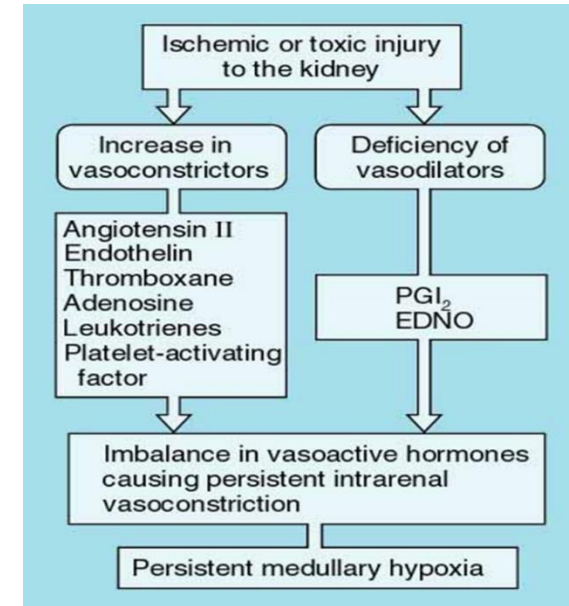
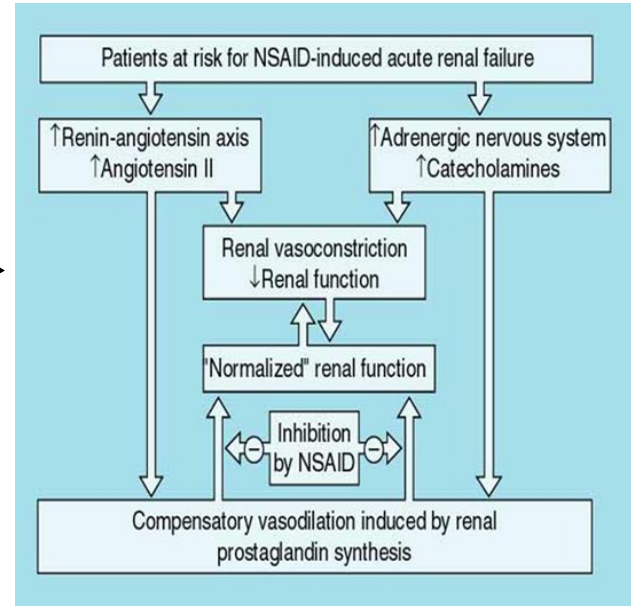
- rychle progredující glomerulonefritidy

- ak. tubulární poškození (akutní tubulární nekróza)

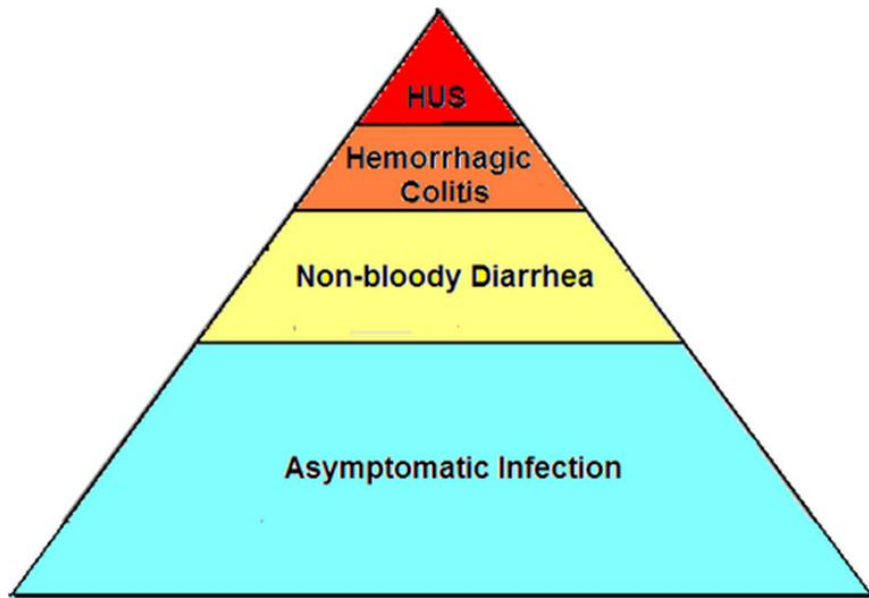
- ischemie
- toxiny
- obstrukce válci (hemolýza, rhabdomyolýza, paraprotein)

- ak. nemoci intersticia

- toxo-alergické (léky!!)
- infekční (hematogenní nebo pyelonefritida)
- idiopatické



# Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)



*Spectrum of Disease Caused by E. Coli*

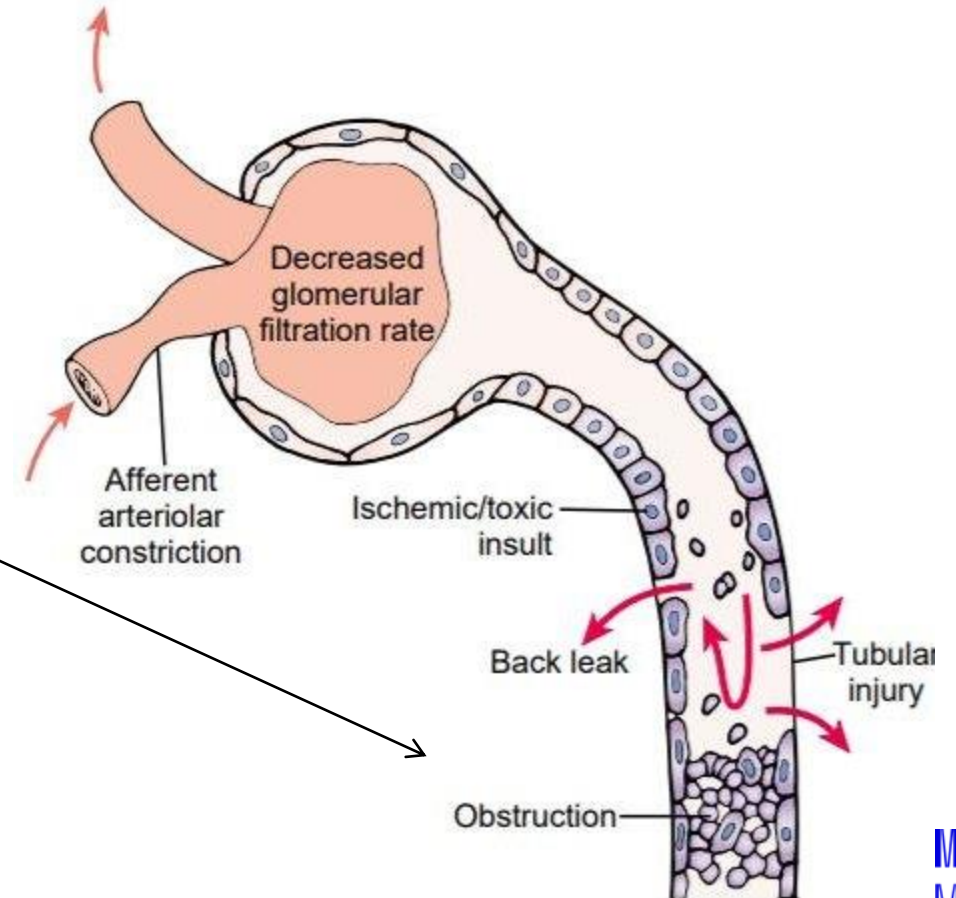
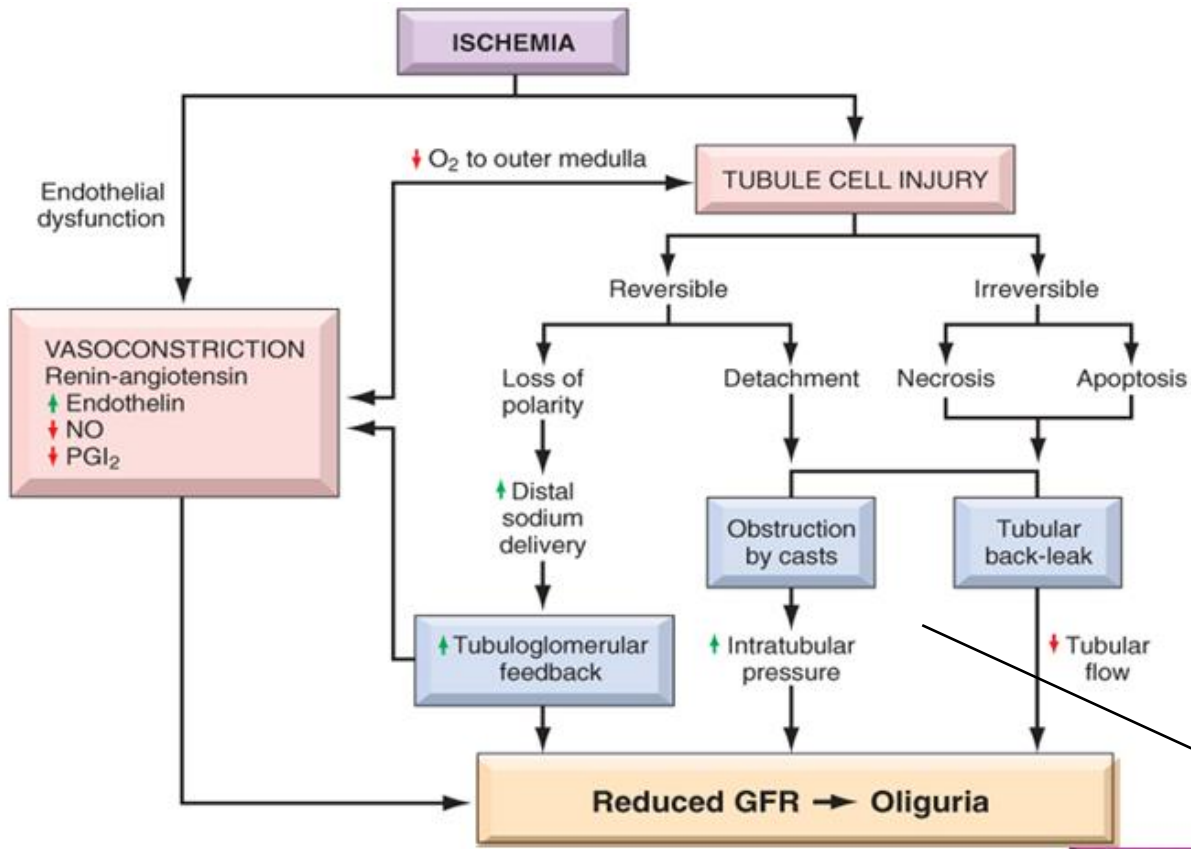
- způsobený nejčastěji bakteriálním toxinem při některých GIT infekcích (ale i jinak), který způsobí poškození erytrocytů
  - hemolytická anémie → zdroj hemoglobinurie → precipitace v tubulech a jejich obstrukce
  - také trombocytopenie → krvácivé projevy
  - enterohgemoragická forma E. coli
  - shigellové dyzenterie
  - pneumokokové infekce
- ASL
  - nejčastější příčina u dětí

# Akutní tubulární nekróza (ATN)

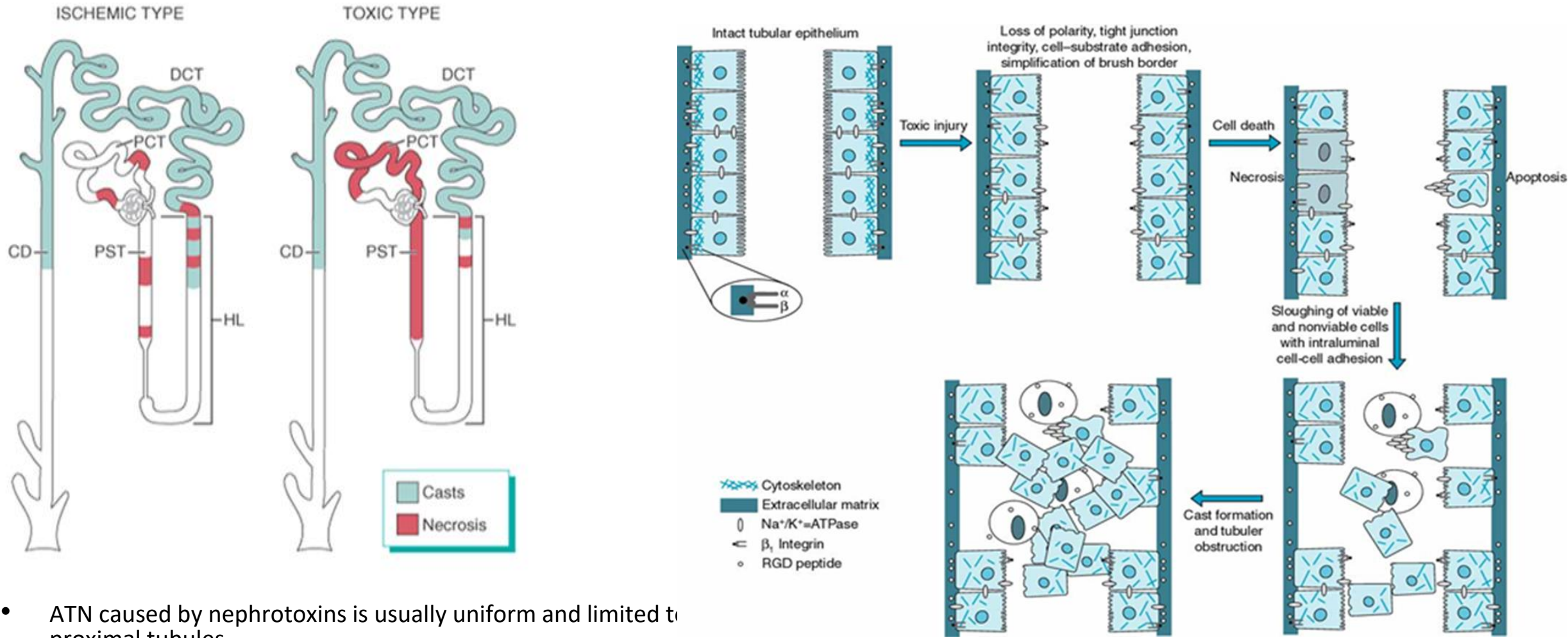


- etiologie
  - ischemická
  - toxická
    - léky
      - antibiotika, antivirotika, antifungicida, cytostatika
    - radiokontrastní nefropatie
    - toxiny z prostředí?
- příčiny vulnerability tubulů k ischemii a účinku toxinů
  - nižší perfuze dřeně než kůry, horší energetika
  - lokální zvýšení koncentrace toxinů při reabsorpci vody
  - dodatečné zvýšení koncentrace toxinů při jejich sekreci
  - intracelulární toxicita při jejich reabsorpci
  - změny toxicity při změně pH
- na výsledném stavu se uplatňuje nejen **nekróza** ale i **apoptóza**

# Patogeneze a mechanismus oligurie při ATN



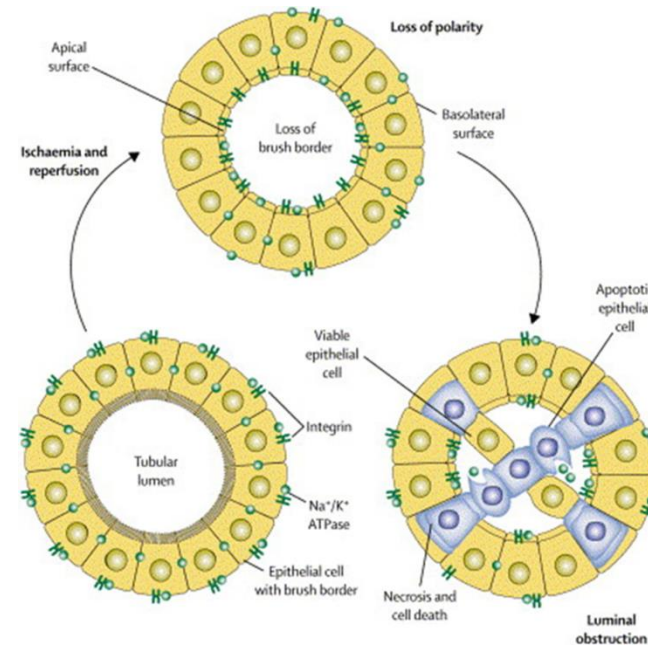
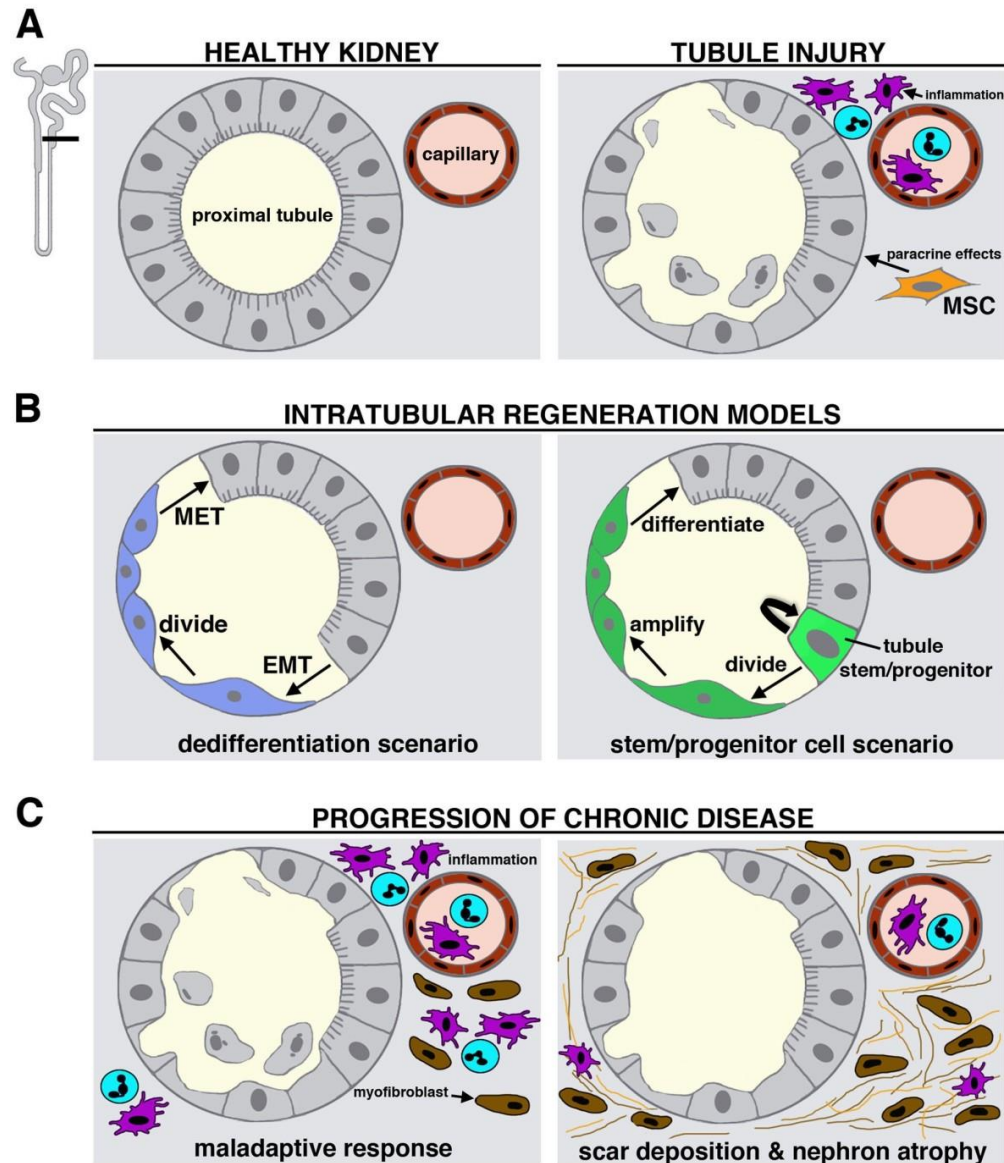
# Typy tub. poškození při ATN a tvorba válců



- ATN caused by nephrotoxins is usually uniform and limited to proximal tubules
- ischemic ATN tends to be patchy and may be distributed along any part of the nephron



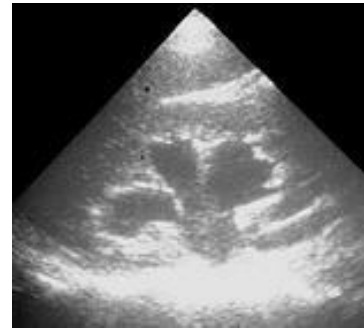
# Tubular changes in ATN pathophysiology and reversibility of ATN



- morphological changes occur in the proximal tubules, including loss of polarity, loss of the brush border, and redistribution of integrins and sodium/potassium ATPase to the apical surface. Calcium and reactive oxygen species also have roles in these morphological changes, in addition to subsequent cell death resulting from necrosis and apoptosis. Both viable and non-viable cells are shed into the tubular lumen, resulting in the formation of casts and luminal obstruction and contributing to the reduction in the GFR
- tubular epithelia regenerates but it takes time and additional damage can be caused by reperfusion injury
- long term consequences of uncompleted regeneration
  - interstitial fibrosis and scarring

# Specifické příčiny ASL – (C) post-renální

- obstrukce vývodných cest močových
  - bilaterální
  - unilaterální u solitární ledviny nebo při současné reflexní anurii
    - i při jednostranné obstrukci v důsledku bolesti při renální kolice
  - močové kameny
  - benigní hypertrofie prostaty
  - tumory prostaty, měchýře, střeva, ovaria...
  - retroperitoneální fibróza nebo hematom
  - neurogení dysfunkce měchýře
- důsledky mimo ASL (riziko i při poměrně krátké obstrukci!)
  - vzestup tlaku nad obstrukcí
    - dilatace pánvičky a kalichů → **hydronefróza** → refluxní nefropatie → infekce → atrofie ledviny
  - post-obstruktivní **profuzní diuréza** (>4l/den)
  - hyperkalemická hyperchloremická renální tubulární **acidóza**



Normal Kidney



Mild

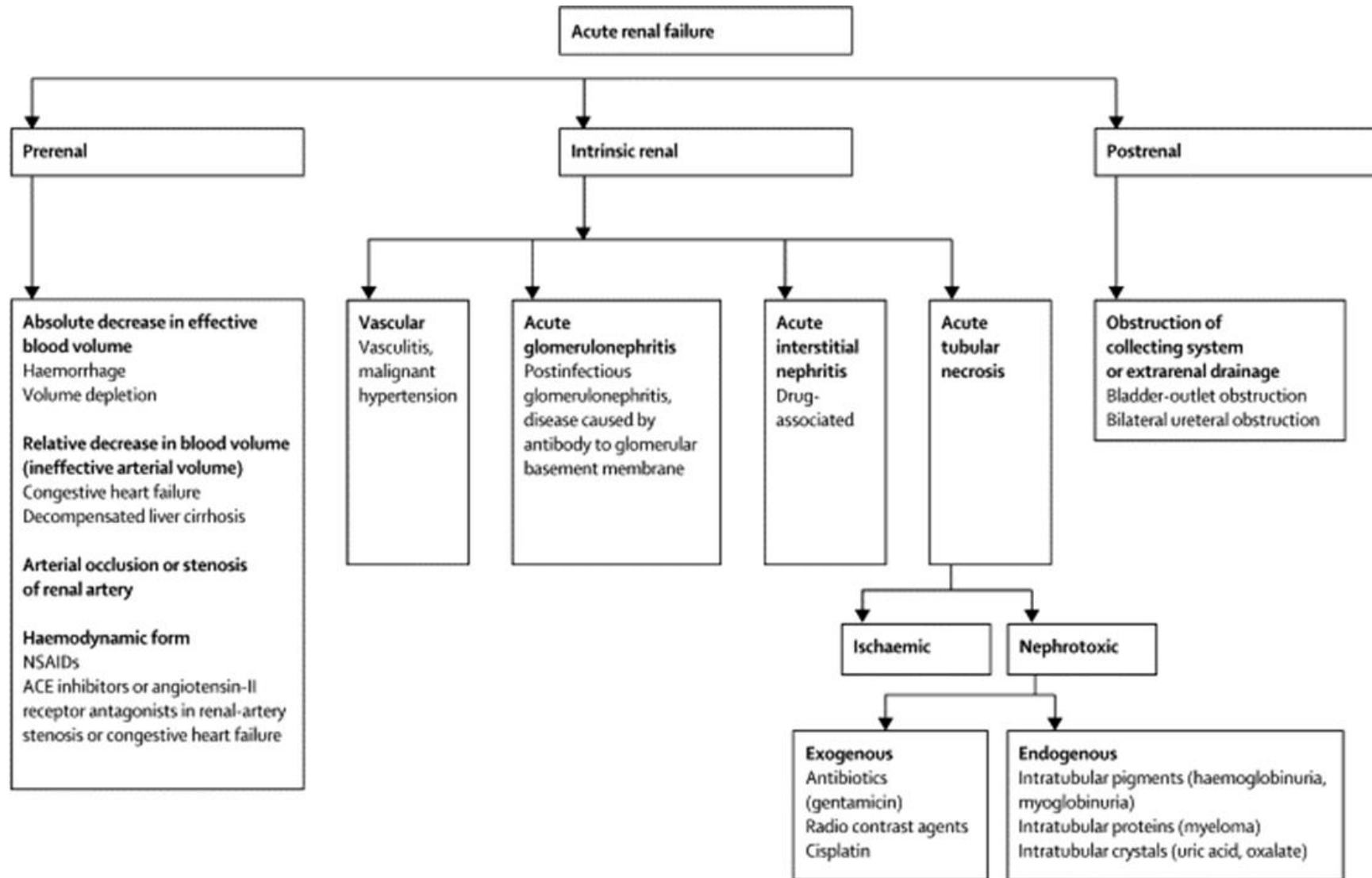


Moderate

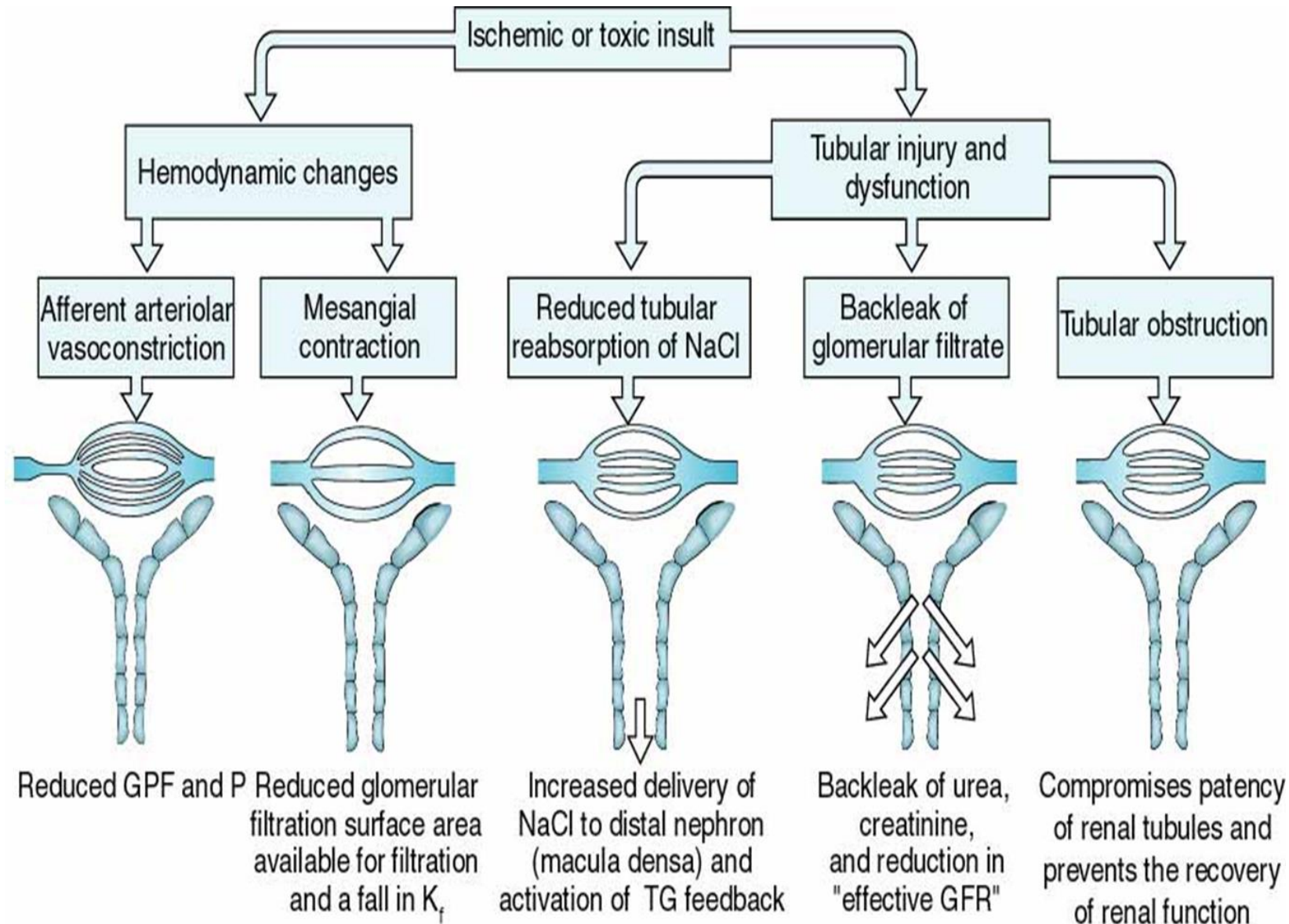


Severe

# Shrnutí etiologie jednotl. typů ASL/AKI

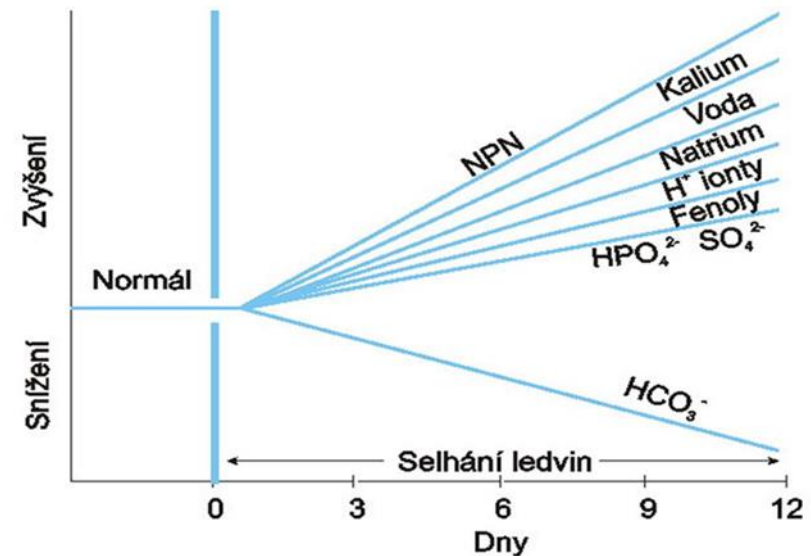
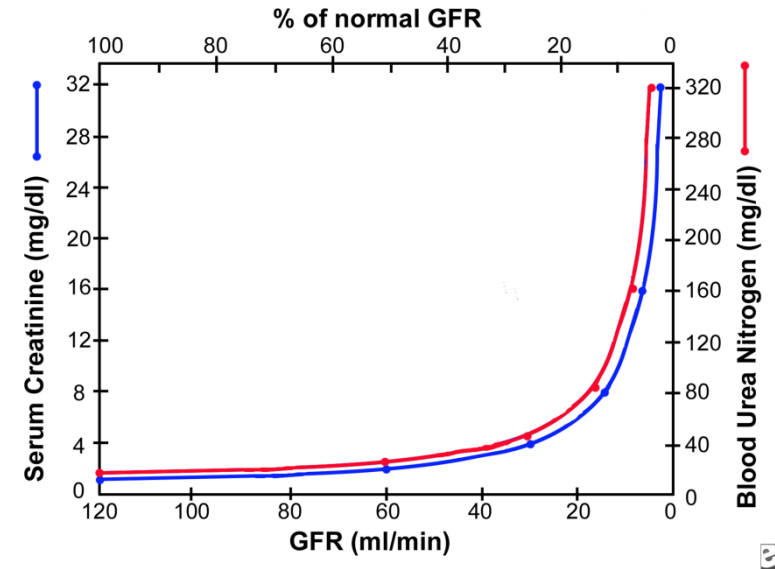


# Shrnutí patogenetických mechanismů ASL/AKI



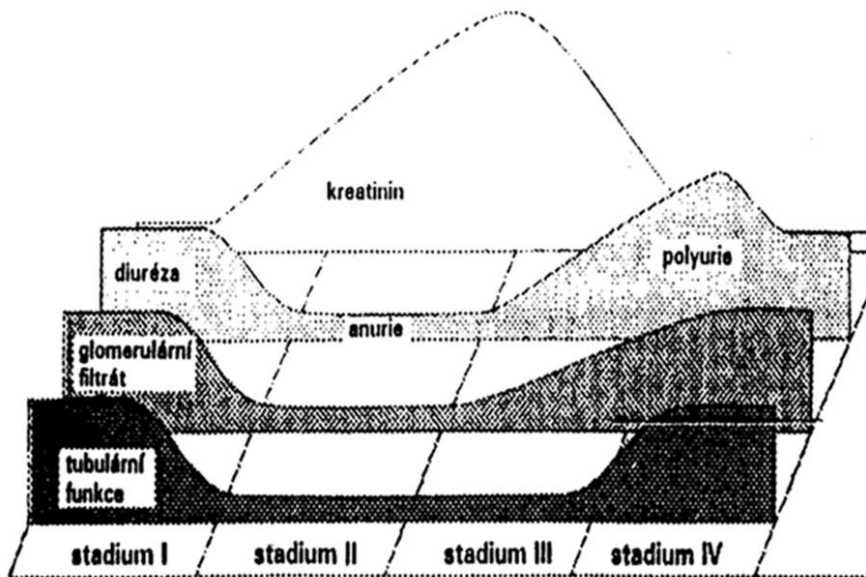
# Změny vnitřního prostředí u ASL/AKI (+ dg.)

- rozvoj během několika dnů, ale v zásadě rychle!
- ↑ plazm. koncentrace urey a kreatininu (**azotemie**)
  - pozor – urea v plazmě reflektuje více faktorů (GFR, katabolismus, nutriční) než kreatinin
- změny poměru  $P_{urea}/P_{kreat}$ 
  - normálně ~40-100:1
    - urea je reabsorbována v prox. tubulu zatímco kreatinin ne
    - může být normální i u post-renálního ASL
  - u pre-renálního ASL často >100:1
    - zvýšená reabsorpce při hypovolemii
  - u renálního často <40:1
    - porucha tubulů a reabsorpce
- plazm. koncentrace  $K^+$  (**hyperkalemie**)
  - viz podrobněji později
  - ↑ během oligur. fáze
  - ↓ během polyur. fáze
- konc.  $Na^+$  = závisí na volémii
  - normální, ↑ nebo ↓ (diluční hyponatremie)
- **metabol. acidóza** (vysoký AG)
- retence vody (+ metabolická cca 500ml) = **hypervolemie**



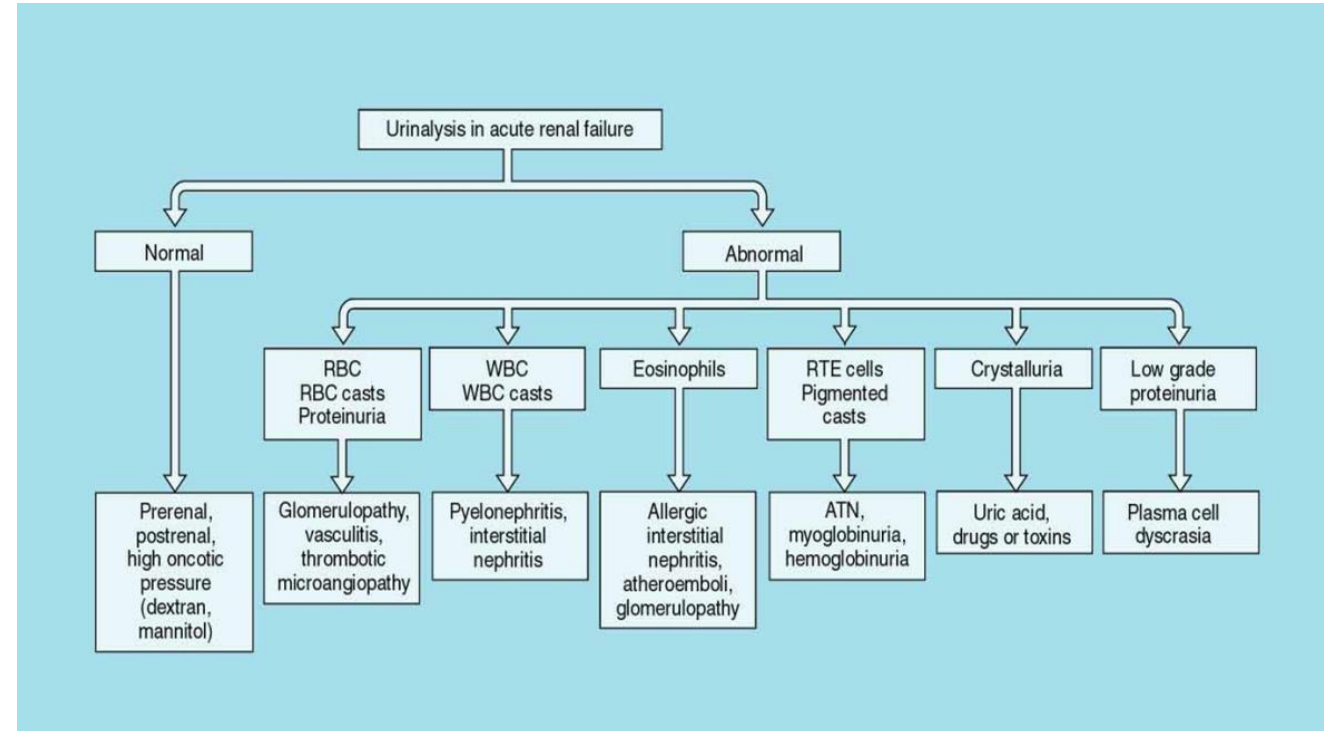
# Fáze a rizika spojená s ASL

- časový průběh změn diurézy
  - 1. iniciální fáze
  - 2. oliguricko-anurická fáze
    - (1 - 2 týdny)
  - diuretická fáze
    - postupný návrat diurézy + porucha tubulárních funkcí
  - 3. polyurická fáze (několik měsíců)
    - porucha tubulárních funkcí
  - 4. zotavovací fáze

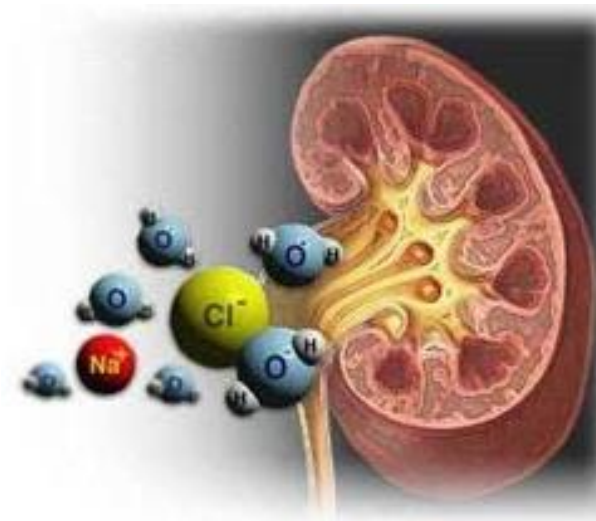


- nebezpečí ak. stadia
  - hyperkalemie** (>7mmol/l)
    - arytmie, srdeční zástava
  - hypervolemie** (hyperhydratace)
    - isoosmolární
    - posléze dilucí hypoosmolární
      - hyponatremie → **edém mozku** → zvýšený intrakraniální tlak → ischemie a hypoxie mozku → subjektivní projevy (bolest hlavy, nauzea, zvracení) → porucha vědomí
  - nebezpečí objemového a tlakového **přetížení srdce**
  - kongesce až **edém plic**
- indikace k **akutní hemodialýze**
  - absolutní
    - hyperkalemie (>7mmol/l)
    - metabolická acidóza
    - hypervolemie
    - klinicky vyjádřená uremie
      - (uremie podrobněji viz dále)
  - relativní
    - progresivní hyperazotemie (kreatinin >500  $\mu$ mol/l, urea >35mmol/l)
    - hyperkalcemie (> 4mmol/l), hyperurikemie
    - přetrvávající oligurie (>3 dny)

# Analýza moči u ASL



- koncentrace Na<sup>+</sup> v moči:
  - při prerenální azotemii, akutní GN či změněném cévním odporu - tubuly fungují dobře a účinně odstraňují Na<sup>+</sup> ze sníženého množství filtrátu (Na<sup>+</sup> v moči < 20 mmol/l)
  - při poškození tubulů a postrenální azotemii: Na<sup>+</sup> v moči > 40 mmol/l)
- frakční exkrece Na<sup>+</sup>
  - $FE-Na^+ = U-Na/S-Na$ , norma < 1 %
- osmotická koncentrace moči
  - při prerenální azotemii: > 500 mOsm/kg
  - při poškození tubulů: < 350 mOsm/kg



# CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVINNÉ



# Chronické onemocnění ledvin (CKD)

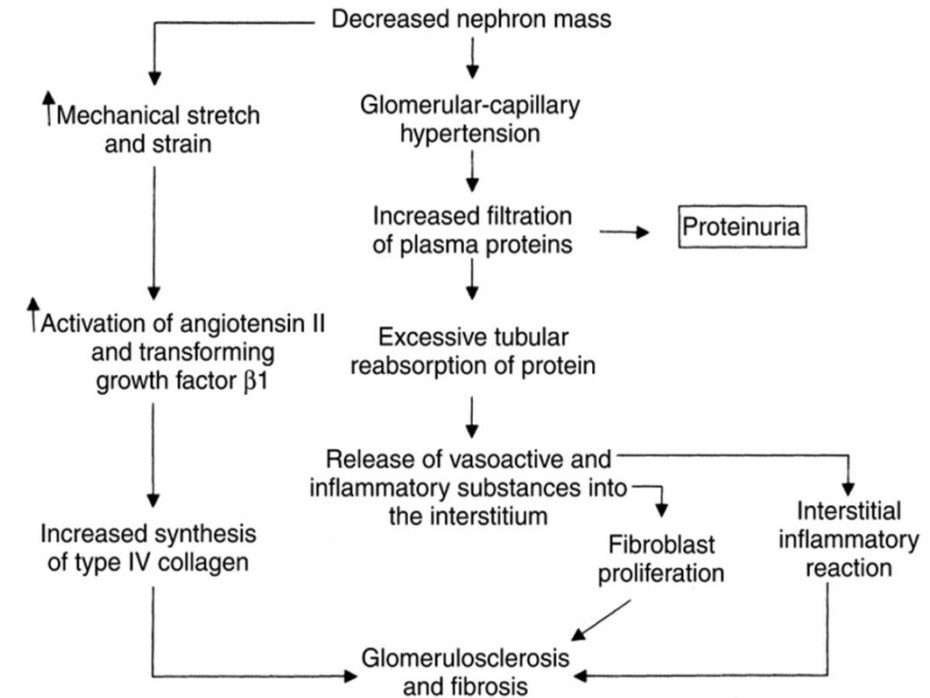
- progresivní, typicky roky trvající pokles funkce ledvin
  - definováno bez ohledu na příčinu podle stupně ↓ GFR
- etiologie různá, takřka všechny nemoci ledvin
  - 50% - některá forma GN
  - 20% - diabetická nefropatie
  - 30% - ostatní
    - ischemická choroba ledvin
    - tubulointersticiální nefritida
    - polycystická choroba ledvin
    - myelomová ledvina
    - hereditární nefritidy
    - vaskulární nefroskleróza
    - ostatní

				Albuminuria categories		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR Stages	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-90			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

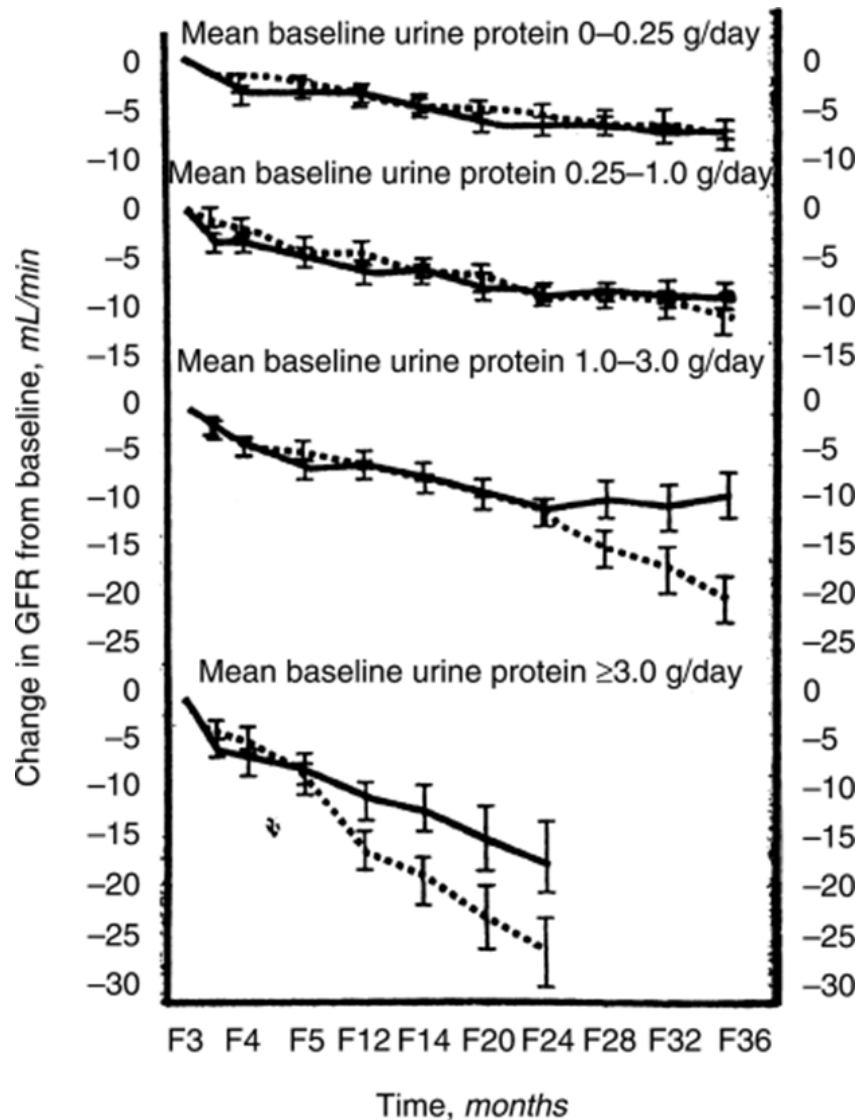
**Key to Figure:**  
**Colors:** Represents the risk for progression, morbidity and mortality by color from best to worst.  
 Green: Low Risk (if no other markers of kidney disease, no CKD)  
 Yellow: Moderately Increased Risk  
 Orange: High Risk  
 Red: Very High Risk  
 Deep Red: Highest Risk

# Patogeneze CKD

- základním patogenetickým mechanismem je **snižující se počet fungujících nefronů**
  - příznaky až po zániku >75% nefronů
  - v reziduálních nefronech dochází k funkčním a morfologickým změnám (zpočátku pozitivním) umožňujícím zvýšení výkonu zbytkových nefronů
    - převažující dilatace af. arterioly s intraglomerulární hypertenzí, průtok plazmy a glomerulární filtrace v jednotlivém nefronu se zvyšuje
- **kompenzační hyperperfuze a hyperfiltrace** ve zbylých nefronech vede k jejich mechanické zátěži a poškození
  - aktivace růstových faktorů (PDGF, IL-1, AG-II, TGFB, TNF)
  - tubulární buňky reziduálních nefronů jsou vystaveny větší metabolické zátěži (funkční adaptace reziduálních nefronů)
  - pronikání albuminu a později dalších proteinů přes filtrační membránu a do mesangiálních oblastí
  - postupná **fibrotizace a glomerulosklerotizace**
- **pokles GFR**, renální nedostatečnost a event. selhání
- CKD je spojeno s **vysokou kardiovaskulární úmrtností**, mnohonásobně převyšující mortalitu



# Mean decline in GFR depends on proteinuria



- mean decline in GFR (mL/min) over a 36-month period in groups with four different mean baseline 24-hour urine protein levels in non-diabetic patients with chronic renal failure in the MDRD study
  - compared in each of these four groups are the
    - normal blood pressure group (dashed line; 140/90 mm Hg; 102-107 mm Hg MAP)
    - intensive control group (solid line; 125/75 mm Hg; 92 mm Hg MAP)

*Progressive renal and cardiovascular disease: Optimal treatment strategies*  
Matthew R Weir

# Perpetuace základního onemocnění

- zánik nefronů podmíněný **základním patologickým procesem**



- zánik nefronů způsobený **funkční a morfológickou adaptací reziduálních nefronů**



- zánik nefronů podmíněný reno-parenchymatózní **sekundární arteriální hypertenzí**

— tedy při určitém poklesu počtu nefronů podmíněném základním onemocněním dochází k progresi CKD nezávisle na primárním patologickém procesu

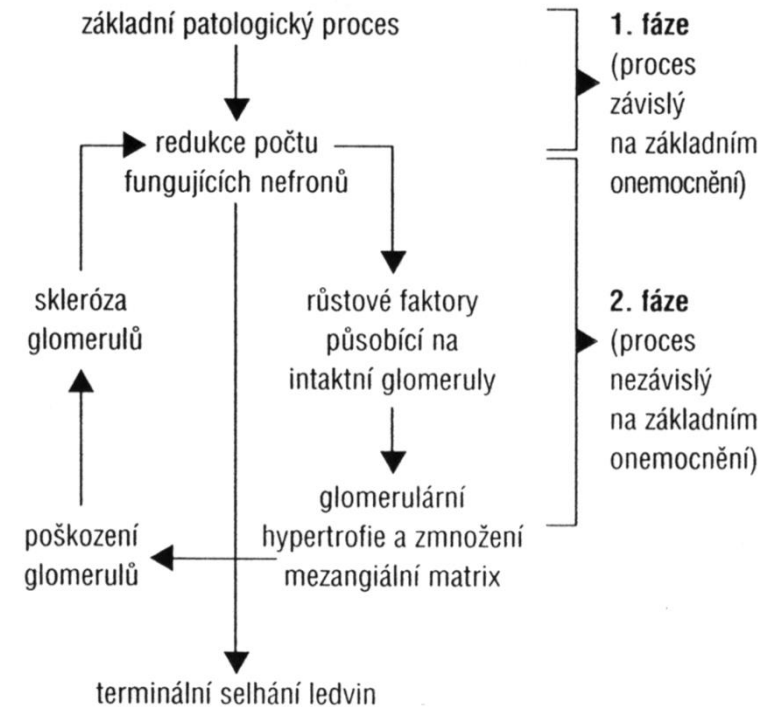
- faktory určující rychlost progresce

— neovlivnitelné rizikové faktory

- základní onemocnění
- věk, pohlaví, rasa, genetická výbava jednotlivce

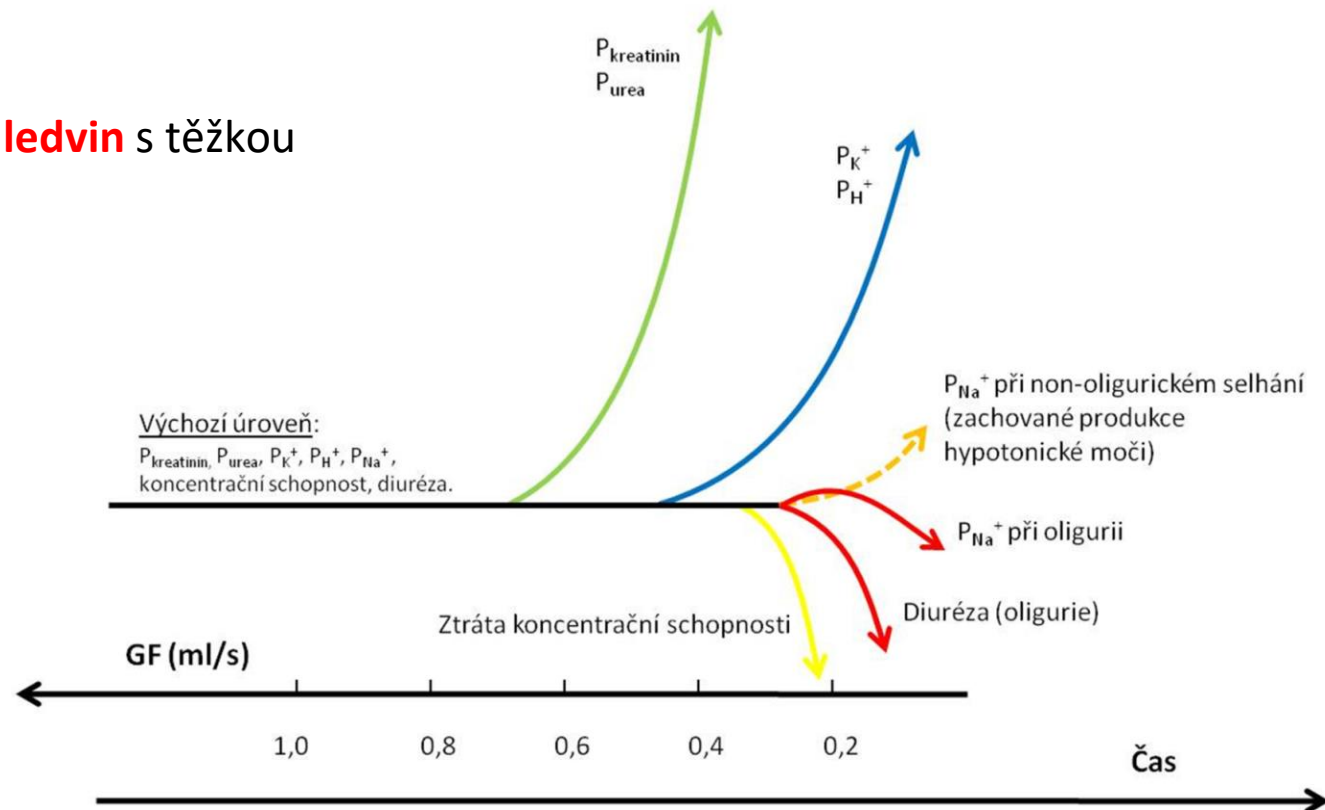
— ovlivnitelné rizikové faktory

- proteinurie
- art. hypertenze
- glykémie
- hyperlipidémie
- obesita
- hyperurikémie
- kouření



# Časová dynamika změn při CKD a jejich závislost na GFR

- pokles GFR o cca  $\frac{1}{4}$  nevede ke změně vnitřního prostředí (**renální funkční rezerva**)
  - funkční adaptace tubulů na snížení GFR
- ve stadiu poklesu  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{3}{4}$  fyziologické GFR (**renální insuficience**)
  - postupný mírný vzrůst plazmatické koncentrace odpadních látek
    - kreatinin, močovina
      - urea méně příkře (tub. reabsorpce a osmotická diuréza)
    - kyselina močová
    - uremické toxiny ?
  - postupné selhání adaptace tubulů na snížení GFR
- ve stadiu  $< \frac{3}{4}$  iniciální GFR se jedná o **selhání ledvin** s těžkou změnou vnitřního prostředí (= **uremie**)
  - změny jako u ASL
    - azotemie
    - hypekalemie
    - hypervolemie
  - a navíc
    - anemie
    - kostní nemoc
    - hypertenze
    - polyneuropatie



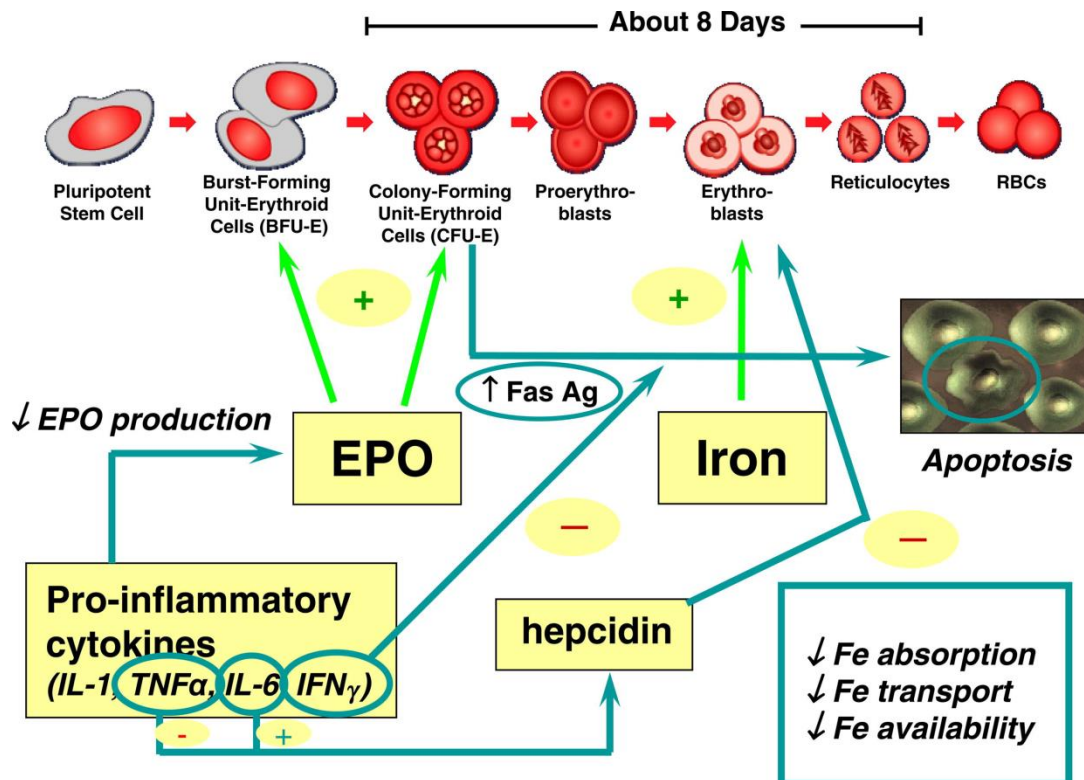
# Funkční adaptace reziduálních nefronů

- umožňuje zachování vnitřního prostředí při značném snížení GFR
  - dochází ke **změnám intenzity tubulárních transportních procesů**, které umožňují zejména udržení vyrovnaného sodíkového, draslíkového a vodního metabolismu (snížení tubulární resorpce, resp. ve zvýšení tubulární sekrece řady látek)
    - intenzitu tubulárních transportních procesů lze klinicky zjišťovat měřením **frakčních exkrecí (FE)** sledované látky (jaká část z profiltrovaného množství látky  $x$  je vyloučena do definitivní moči)
- změna tubulární reabsorpce **sodíku a vody**
  - normálně reabsorpce Na až 99%,  $FE_{Na} \sim 1\%$
  - při  $\downarrow$  GFR se musí  $\downarrow$  reabsorpce z filtrovaného objemu
    - $FE_{Na}$  může být i 30%
    - nicméně pro normální exkreci Na by stačila GFR 4ml/min
  - mechanismus ??? (ANF, prostaglandiny)
- snížení tubulární reabsorpce **fosfátu**
  - normálně renální exkrece fosfátů cca 10-20% filtrovaného množství
  - při poklesu GFR stoupá exkrece fosfátů na 40% - 100%
    - nestačí-li  $\rightarrow$  hyperfosfatémie
- zvýšená sekrece **draslíku**
  - $FE_K$  může být i 200%, mechanismus udržující homeostázu  $K^+$  až do nízkých hodnot GFR
    - hyperkalémie až při extrémním snížení ledvinných funkcí
  - svou roli hraje i zvýšení sekrece mimoledvinnými cestami (GIT)

# Porucha hormonů a metabolismu u CKD

- poruchy koncentrace hormonů způsobují ovlivnění řady dalších systémů
  - snížená tvorba
    - **1, 25-dihydroxycholecalciferolu**
      - přispívá k rozvoji renální kostní choroby (konkrétně osteomalacie)
    - **erythropoetinu**
      - neléčená anemie je významným rizikovým faktorem pro
        - kardiovaskulární postižení (hypoxie)
        - rychlejší progresi CKD
        - snížení kvality života
    - prostaglandinů
  - zvýšená tvorba
    - **angiotensinogenu**
      - přispívá ke kardiovaskulární morbiditě a mortalitě
    - **parathormonu**
      - přispívá k rozvoji renální kostní choroby (konkrétně osteodystrofie)
- metabolické abnormality u CKD/CHRI
  - poruchy metabolismu **bílkovin a aminokyselin**
    - malnutrice při proteinurii a nižším přívodu bílkovin potravou
      - nízkobílkovinná dieta ale nutná (uremické toxiny?)
    - snížení tvorby bílkovin ve svalech (rezervoár AK)
    - změny intracelulárních hladin AK ve tkáních i v plazmě
      - ↓ esenciální, ↑ neesenciální
  - poruchy metabolismu sacharidů (**inzulinová rezistence**)
    - hyperglykemie na lačno 30% nemocných
    - porucha glukózové tolerance při oGTT 60% nemocných
    - ↑ hladiny inzulínu v důsledku periferní tkáňové rezistence (postreceptorový defekt)
      - sekrece inzulínu je navíc stimulována zvýšenou sérovou koncentrací kalia (inzulín zvyšuje vstup kalia do buněk)
  - poruchy metabolismu lipidů - **hyperlipoproteinémie**
    - vyskytuje se až u 70% nemocných
    - patogeneze sekundární hyperlipoproteinémie je komplexní
      - porušené odbourávání lipoproteinů, zvýšená tvorba
    - ↑ VLDL, LDL a TAG, ↓ HDL - **aterogenní dyslipidemie**

# Anemie při CKD



- The cause of anemia in patients with CKD is **multifactorial**
- The most well-known cause is inadequate **erythropoietin (EPO)** production
  - EPO is produced in the peritubular capillary endothelial cells in the kidney relying on a feed-back mechanism measuring total oxygen carrying capacity
    - subsequent production of hypoxia inducible factor (HIF)
  - EPO then binds to receptors on erythroid progenitor cells in the bone marrow (BFU-E and CFU-E). With EPO present, these erythroid progenitors differentiate into reticulocytes and red blood cells (RBCs)
  - The absence of EPO leads to pre-programmed apoptosis mediated by the Fas antigen
- There are other factors in chronic kidney disease which contribute to anemia
  - **pro-inflammatory cytokines** decreasing EPO production and inducing apoptosis in CFU-E
  - inflammatory cytokines have also been found to induce the production of **hepcidin**, a recently discovered peptide generated in the liver, which interferes with RBC production by decreasing iron availability for incorporation into erythroblasts.
- **Red blood cells** also have a **decreased life span** in patients with CKD
- **Uremic toxins** have been implicated as contributing to apoptosis as the anemia will often improve after initiation of dialysis





# ONEMOCNĚNÍ KOSTÍ U CKD

# Terminologie

- **osteoporóza**

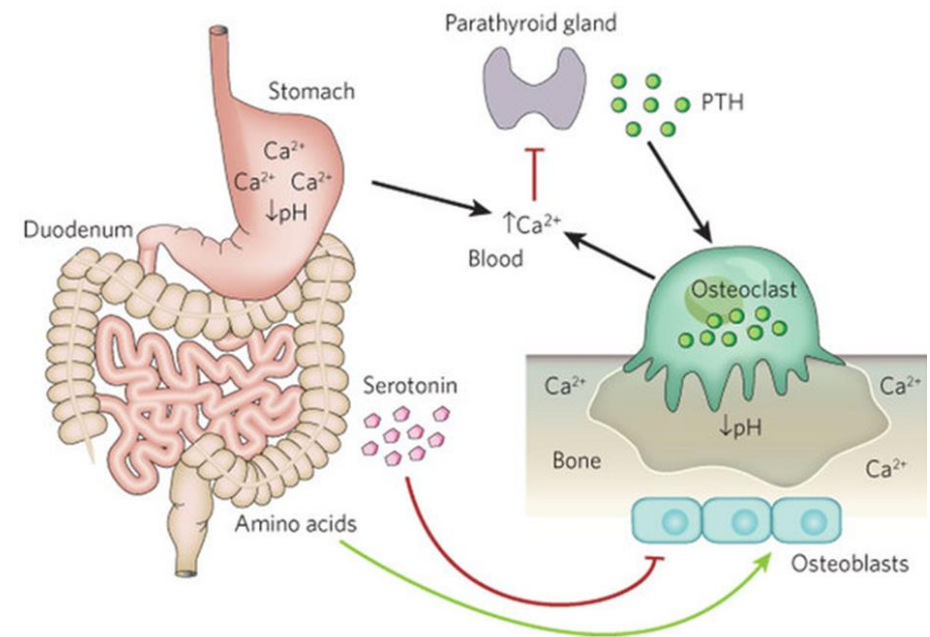
- převažuje resorbce kosti a zejm. organické
- nízká kostní denzita a zhoršením mikroarchitektury kostní tkáně s následným zvýšením fragility
- příčiny: stáří, inaktivita, menopauza
  - ↓ pohlavní steroidy (zejm. estrogeny) → ↓ syntéza kolagenu (nemůže probíhat mineralizace)

- **osteomalacie**

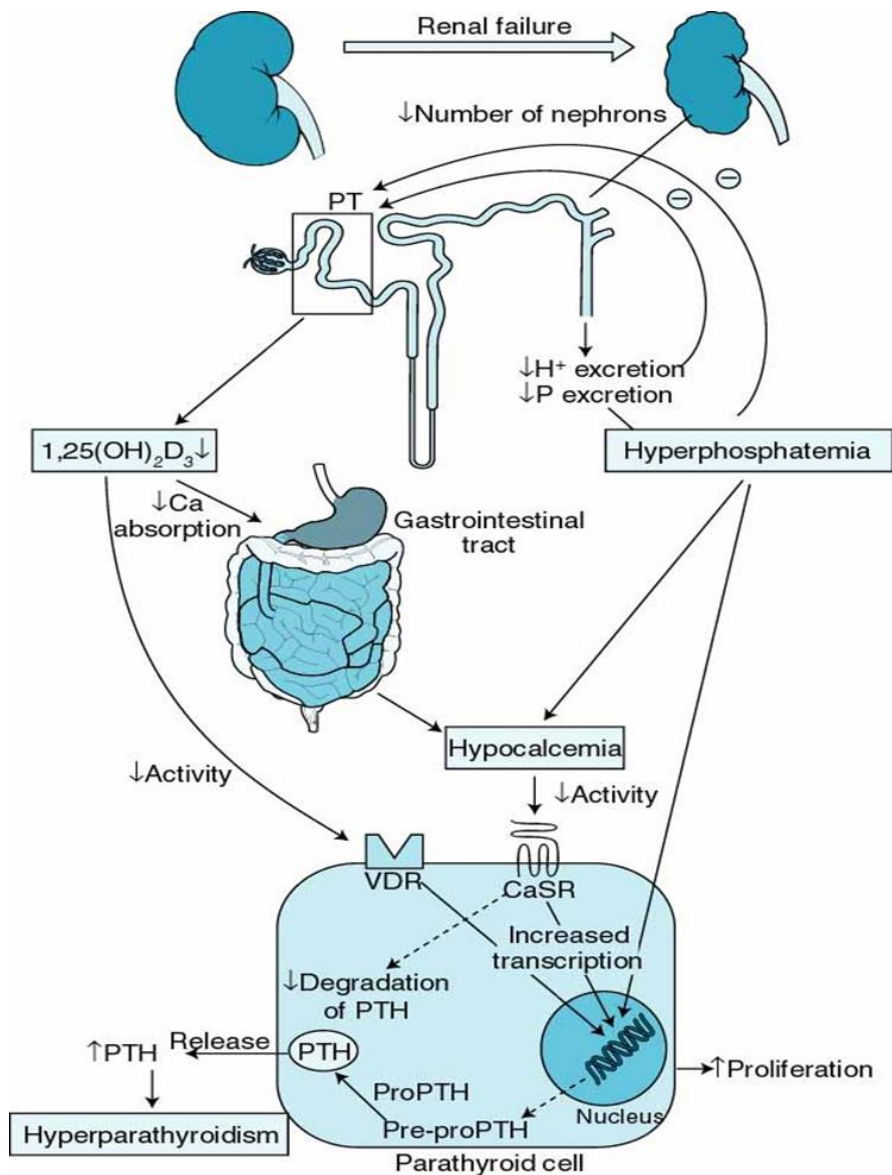
- neadekvátní mineralizace osteoidu
- příčiny: hypovitaminóza D nebo hypofosfatémie
  - nedostatek kalcia nebo fosfátu v těle
    - poměr kalcium : fosfát neumožňující mineralizaci
  - ↓ vitamin D → hypokalcémie → ↑ PTH → ↑ kalcémie ale ↓ fosfatémie

- **osteodystrofie**

- následek hyperparathyreodismu
  - primární HPTH: ↑ PTH → ↑ kalcémie ale ↓ fosfatémie
  - sekundární HPTH (renální osteodystrofie): ↑ fosfatémie → ↓ kalcémie → ↑ PTH
- v pokročilém stavu ji provází **osteitis fibrosa**

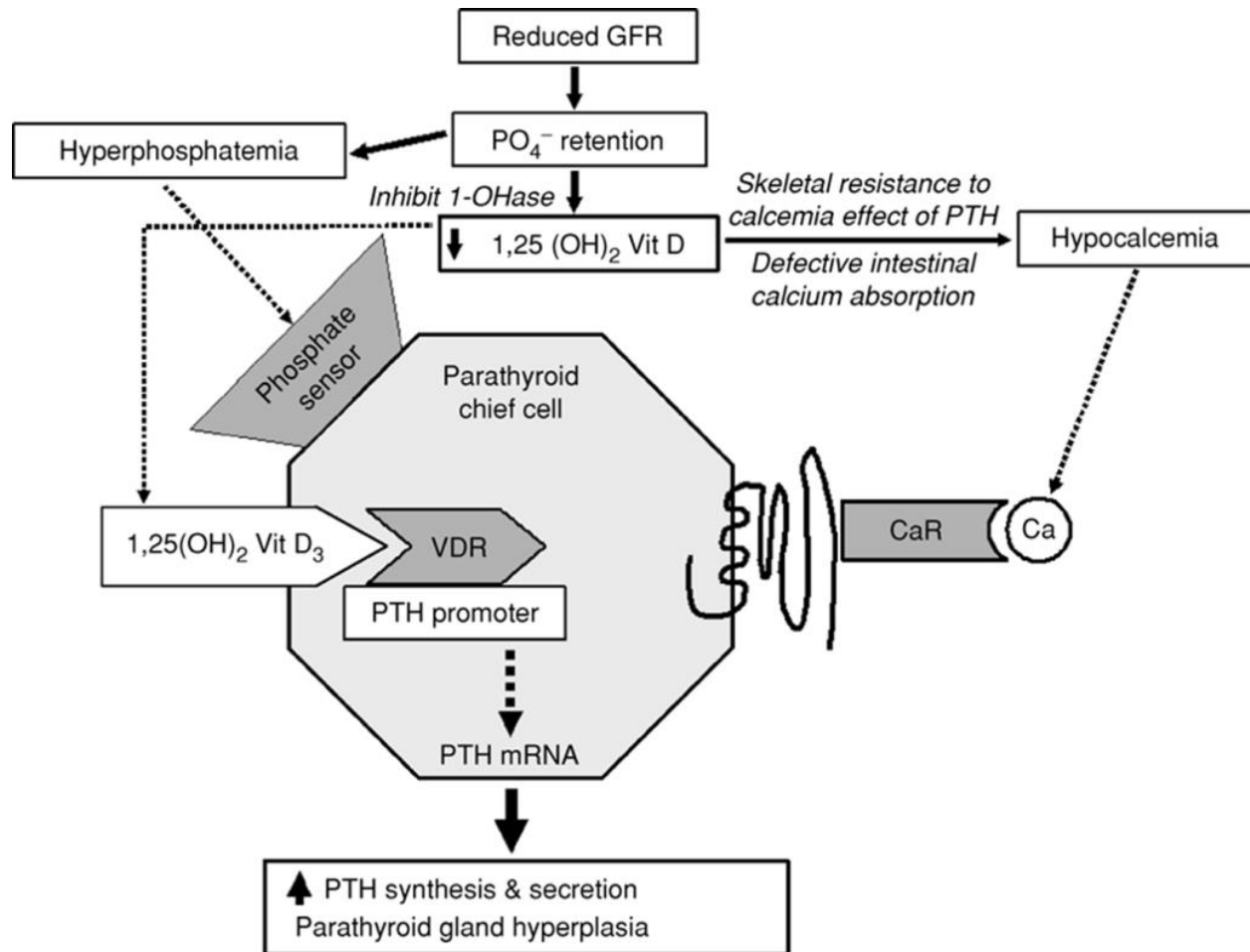


# Hyperfosfatemie/hypokalcemie u CKD



- u CKD je abnormální metabolismus kalcia, fosforu, parathormonu a vitaminu D
- snížené vylučování fosforu ledvinami v důsledku poklesu GFR vede k **hyperfosfatémii**
  - a) přímo snižuje hladinu ionizovaného kalcia, **hypokalcemie** stimuluje produkci PTH
    - součin kalcia a fosfátů – hydroxyapatit se neztrácí → extraoseální (zejm. vaskulární) kalcifikace
  - b) CKD přímo a i fosfát inhibuje 1 $\alpha$ -hydroxylázu v buňkách proximálního tubulu ledvin a snižuje tak tvorbu kalcitriolu
    - nedostatečné vstřebávání Ca z GIT vede k prohloubení hypokalcémie, která dále zvyšuje sekreci PTH
    - na receptory VDR v příštítných tělískách se váže méně kalcitriolu, což vede k oslabení inhibice transkripce genu pro PTH a k přímému zvýšení sekrece PTH
  - c) blokuje inhibiční vliv kalcitriolu na buňky příštítných tělísek
  - d) má přímý stimulační vliv na buňky příštítných tělísek
- rozvíjí se **sekundární hyperparathyreóza**

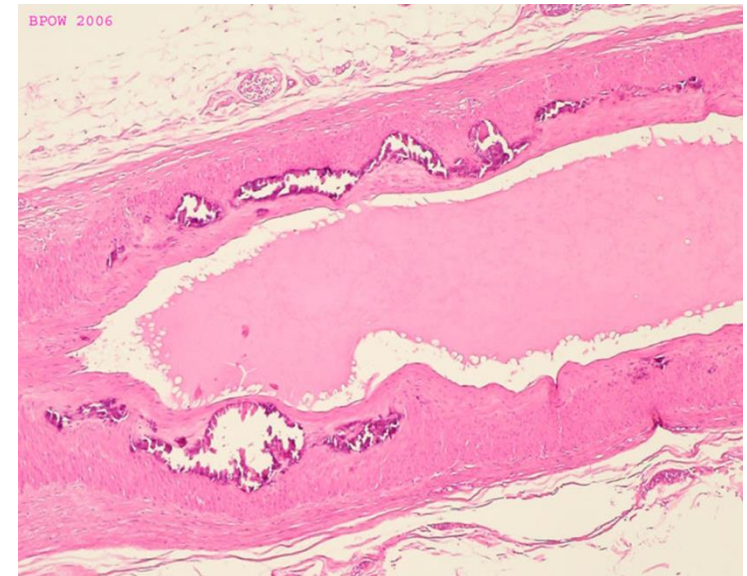
# Pathophysiology of secondary hyperparathyroidism in CKD



- consequence of phosphate retention and reduced renal production of active vitamin D, resulting in hyperphosphatemia and hypocalcemia. With GFR <70 mL/min, renal excretion of phosphate can no longer keep pace with GIT absorption, and phosphorus retention occurs. Hyperphosphatemia inhibits the renal 1- $\alpha$ -hydroxylase, so that production of active 1,25 dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> by the kidney is reduced. Vitamin D deficiency then leads to hypocalcemia as a consequence of defective gastrointestinal calcium absorption and skeletal resistance to the calcemic effect of PTH. The serum-ionized calcium is the most important factor regulating PTH secretion. The effects of calcium on parathyroid cells are mediated by a membrane-bound calcium-sensing receptor (CaR). Low serum calcium leads to an increase in PTH. In contrast, active vitamin D modulates PTH production in the parathyroid by binding to the cytoplasmic vitamin D receptor (VDR). The vitamin D-VDR complex binds to the PTH promoter and inhibits the transcription of PTH mRNA. Thus, vitamin D deficiency will lead to increased production of PTH message. A chronic decrease in vitamin D levels also leads to parathyroid cell proliferation and gland hyperplasia.

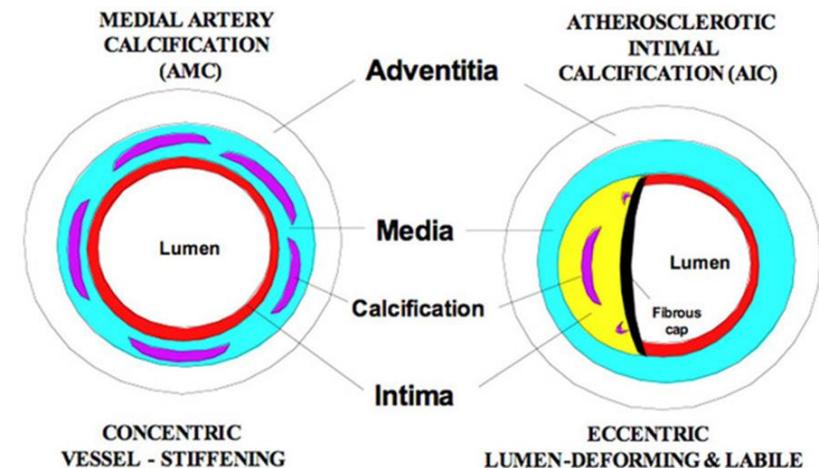
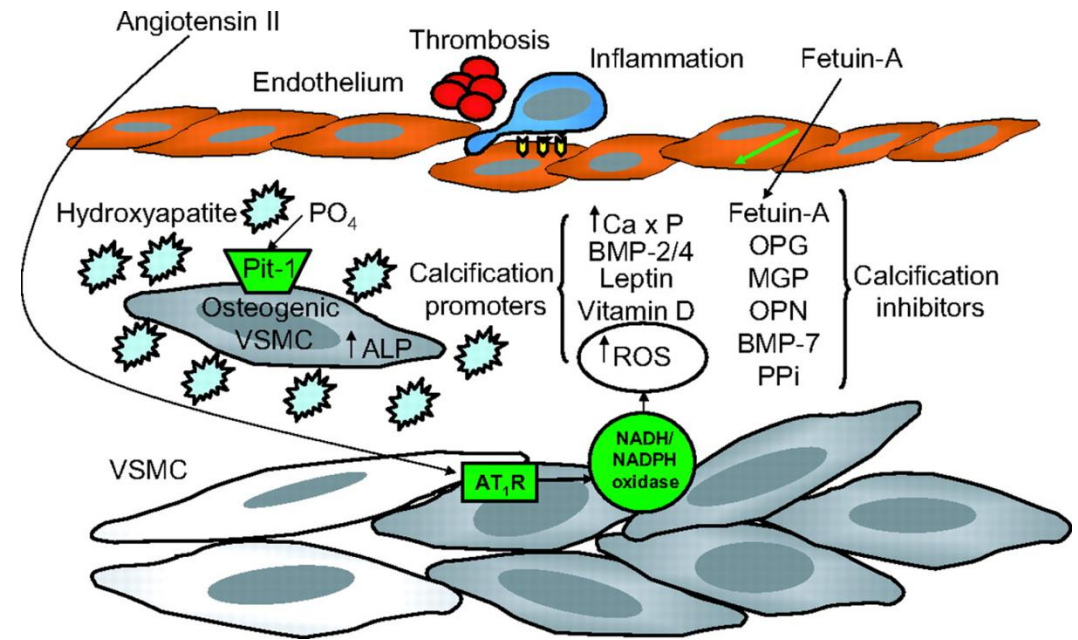
# Renální osteopatie

- = **minerální a kostní nemoc u CKD** (angl. mineral bone disease, CKD-MBD)
- závažná doprovodná komplikace selhávání ledvin
- hl. poruchy
  - abnormální minerál metabolismus
  - zvýšená fragilita kostí a porušená remodelace
    - fraktury, bolest, omezená pohyblivost
  - kalcifikace v cévách, chlopních a měkkých tkáních
    - vznik arteriálních kalcifikací je aktivní proces podobný formování kosti, na kterém se podílí řada faktorů
      - osteopontin, osteoprotegerin, RANKL, RANK, FGF23 a fetuin A
- MBD obsahuje v nějaké míře všechny kostní abnormality, tj.
  - osteodystrofie (až osteitis fibrosa cystica)
  - osteomalacie
  - osteoporóza

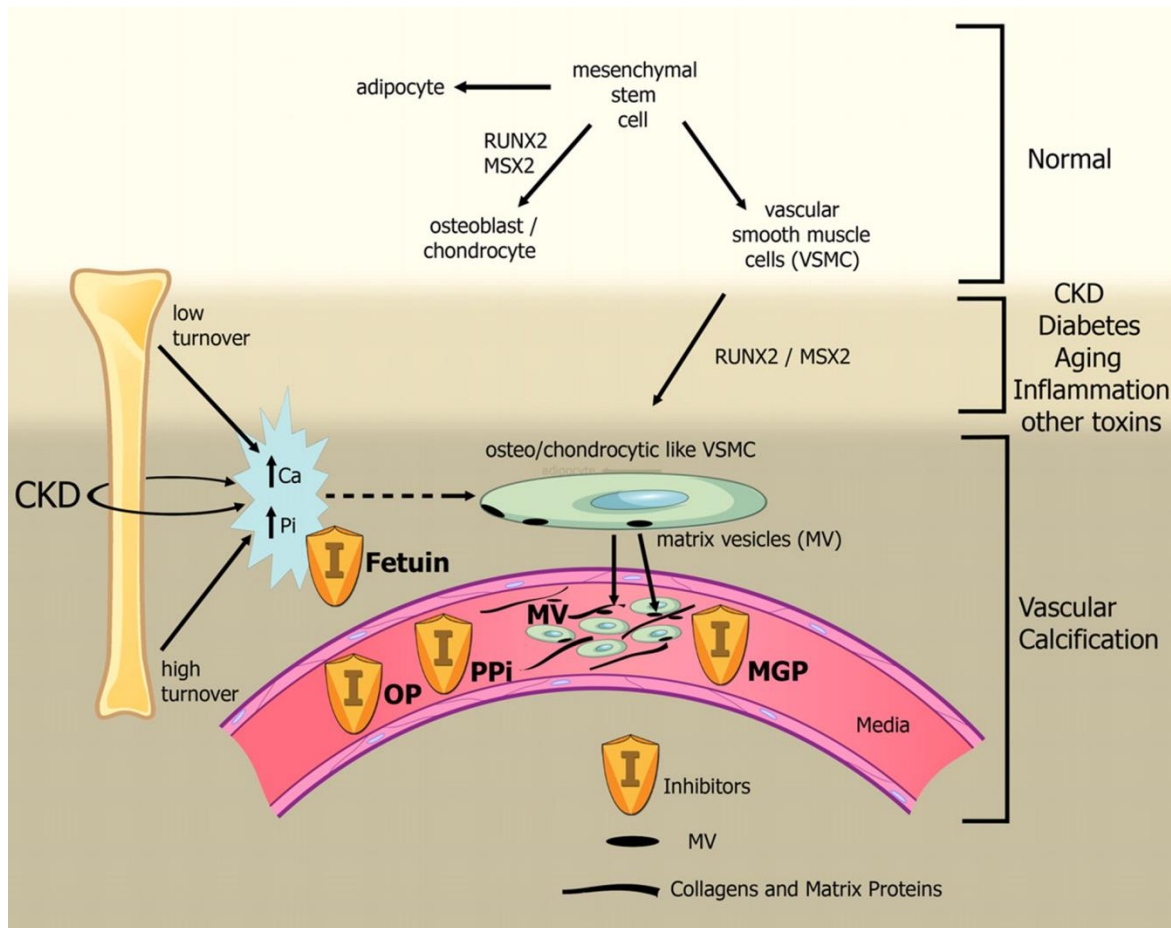


# Kardiovaskulární dopady CKD a MBD

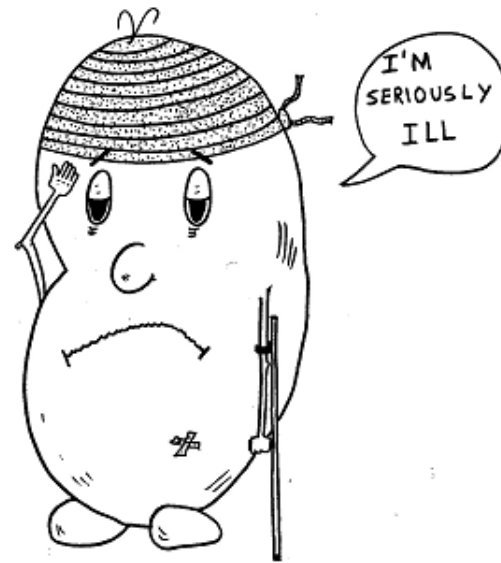
- kauzální abnormality
  - arteriální hypertenze (90% nemocných)
  - hyperlipidemie, diabetes
  - sekundární anemie (anemická hypoxie)
  - hyperhydratace (objemové přetížení)
  - kalcifikace cév (arterií) a chlopní
  - uremické toxiny
  - další
    - oxidační stres, hypofibrinolýza (= trombofilie), homocystein
- projevy
  - **hypertrofie LK**
  - **ICHS**
    - oproti non-CKD ICHS zde větší tloušťka medie, menší lumen a více kalcifikací, rovněž při uremické neuropatii možnost „němé ischemie“
  - **arytmie**
    - důsledkem změn hydratace a koncentrace iontů, event. proběhlých perikarditid a ICHS (zejména ischemie myokardu při hypotenzi během dialýzy)
- důsledky
  - kardiorenální resp. renokardiální syndrom
    - pre-existující srdeční onemocnění zhoršuje průběh CKD a naopak existence CKD má podstatný efekt na kardiovaskulární systém



# Pathogenesis of vascular calcification



- Normally, mesenchymal stem cells differentiate into adipocytes, osteoblasts, chondrocytes, and vascular smooth muscle cells (VSMCs). In the setting of chronic kidney disease (CKD), diabetes, aging, inflammation and multiple other toxins, these VSMCs can de-differentiate or transform into chondrocyte/osteoblast-like cells by upregulation of transcription factors such as Runx2 and Msx2. These transcription factors are critical for normal bone development and thus their upregulation in VSMCs is indicative of a phenotypic switch. These osteo/chondrocytic-like VSMCs then become calcified in a process similar to bone formation. These cells lay down collagen and non-collagenous proteins in the intima or media and incorporate calcium and phosphorus into matrix vesicles to initiate mineralization and further grow the mineral into hydroxyapatite. Ultimately, whether an artery calcifies or not depends on the strength of the army of inhibitors standing by in the circulation (fetuin-A) and in the arteries
- MGP = matrix gla protein; OP = osteopontin; PPI = pyrophosphate

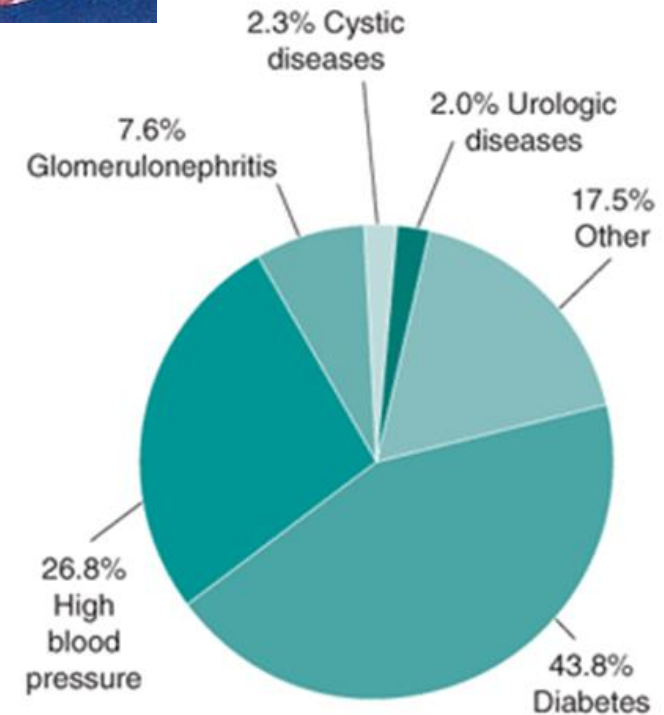
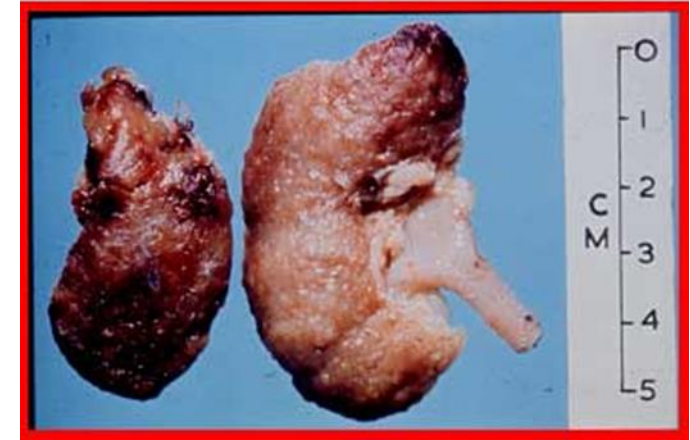


# CHRONICKÉ SELHÁNÍ LEDVIN



# Chron. selhání ledvin = CKD stadium 5 = ESRD

- konečným stavem je **svraštělá ledvina**
- v tomto konečném stadiu s symptomatologií **uremie**
- nutná
  - velmi intenzivní konzervativní léčba
    - teď již jen symptomatická
    - ↓ příjmu tekutin
    - ↓ příjem Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>
    - ↓ příjem bílkovin
    - léčba komplikací
      - anemie, kostních, hypertenze, infekcí...
    - úprava dávkování léků!!!
  - náhrada funkce ledvin
    - dialýza
    - transplantace
  - etiologie nejčastějších příčin CKD progredujících do ESRD

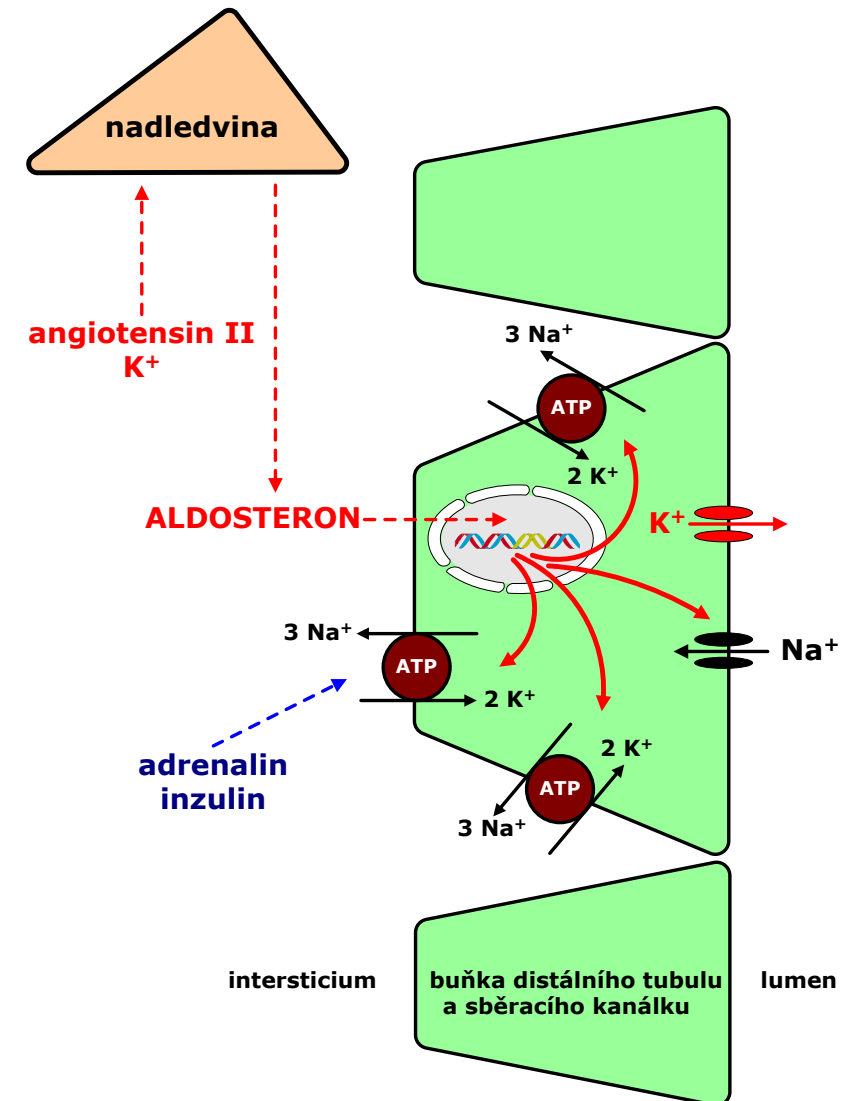


# Symptomy urémie

- vnitřní prostředí
    - hyperkalemie, hyponatremie, hyperfosfatemie, hypokalcemie, hypermagnezemie, metabolická acidóza, hyperlipidemie, hyperurikemie, azotemie
  - krevní oběh
    - hypervolemie, edémy, hypertenze , perikarditika, uremická kardiomyopatie, arytmie, ateroskleróza (ICHS)
  - respirační systém
    - plicní edém, pleuritida
  - nervový systém
    - únava, insomnie, leatrgie, neuropatie, zmatenost, křeče, mozk. edém, syndrom neklidných nohou, erektilní dysfunkce, koma
  - gastrointestinální trakt
    - anorexie, nauzea, zvracení, gastritida, peptické vředy, krvácení do GIT, malnutrice
  - krev
    - anémie, hemolýza, abnormality koagulace, imunodeficit
  - kosti
    - renální osteopatie, pseudodna, bolesti, nepohyblivost
  - ostatní
    - náchylnost k infekcím, parotitis, svědění kůže, amenorea, .....
- příčina úmrtí u většiny pacientů s CHSL**

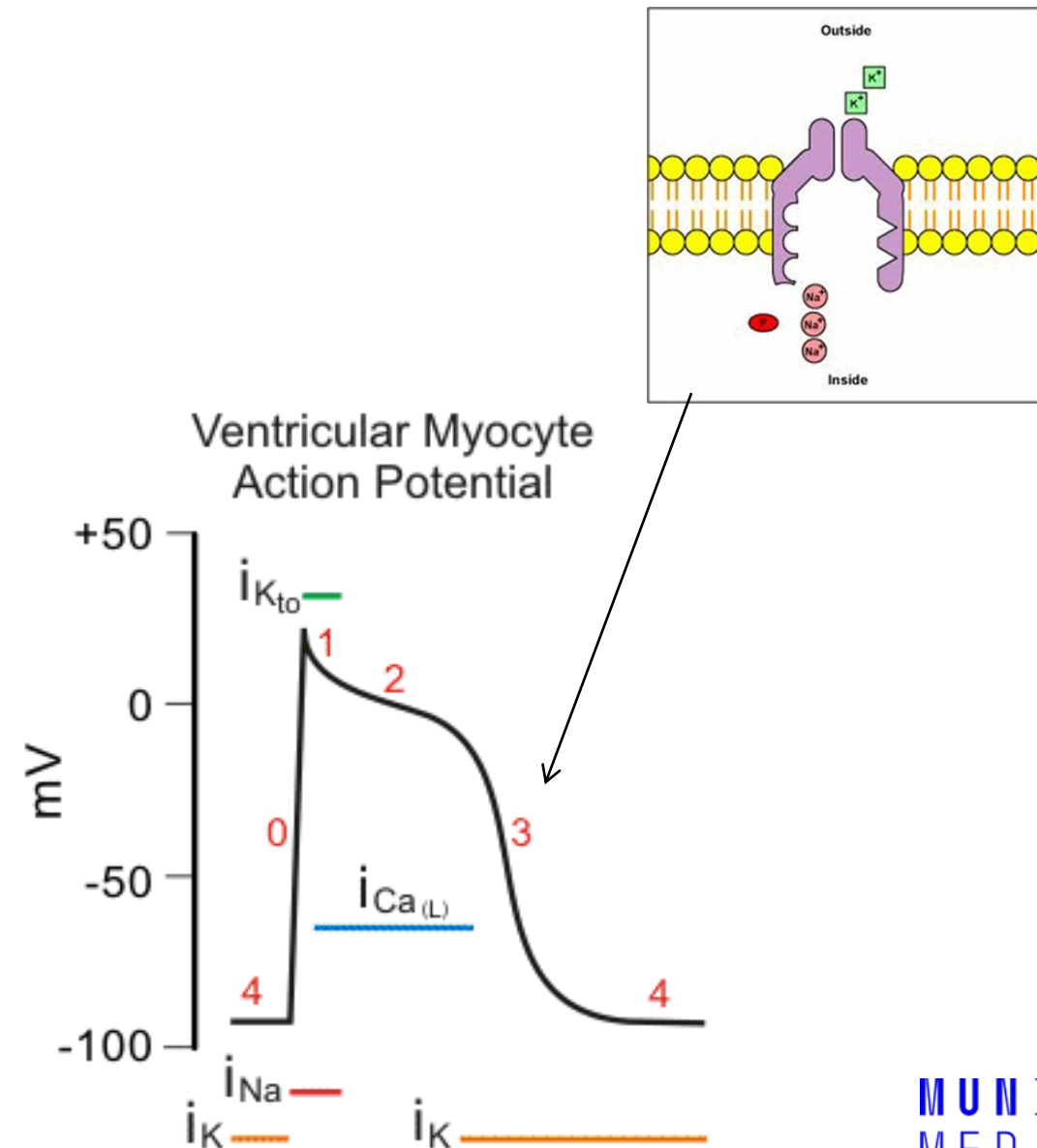
# Hyper- a hypokalemie

- 98% K<sup>+</sup> v ICF
  - 35-50x více než v ECF (3.8 – 5.5 mmol/l)
  - Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-áza
- vyšší permeabilita membrány pro K<sup>+</sup> než pro ostatní kationty
  - příspěvek ke klidovému membránovému potenciálu
    - pasivní tok K z buňky podél koncentračního gradientu limitovaný intracelulárními anionty
  - změny kalemie v ECF jsou časem reflektovány v ICF
- poruchy bilance K v organismu:
  - nadměrný příjem při funkčních ledvinách není problém
  - snížené vylučování při insuficienci ledvin
- poruchy distribuce - celá řada faktorů ovlivňuje distribuci draslíku mezi ECF a ICT prostorem:
  - zánik buněk/ hemolýza
  - osmolarita
  - acidóza
- Regulace [K<sup>+</sup>]v ECF
  - (1) změny distribuce K<sup>+</sup> (přesuny z ECF do ICF)
    - pH, inzulin, adrenalin
  - (2) exkrece ledvinami
    - aldosteron, [K<sup>+</sup>]



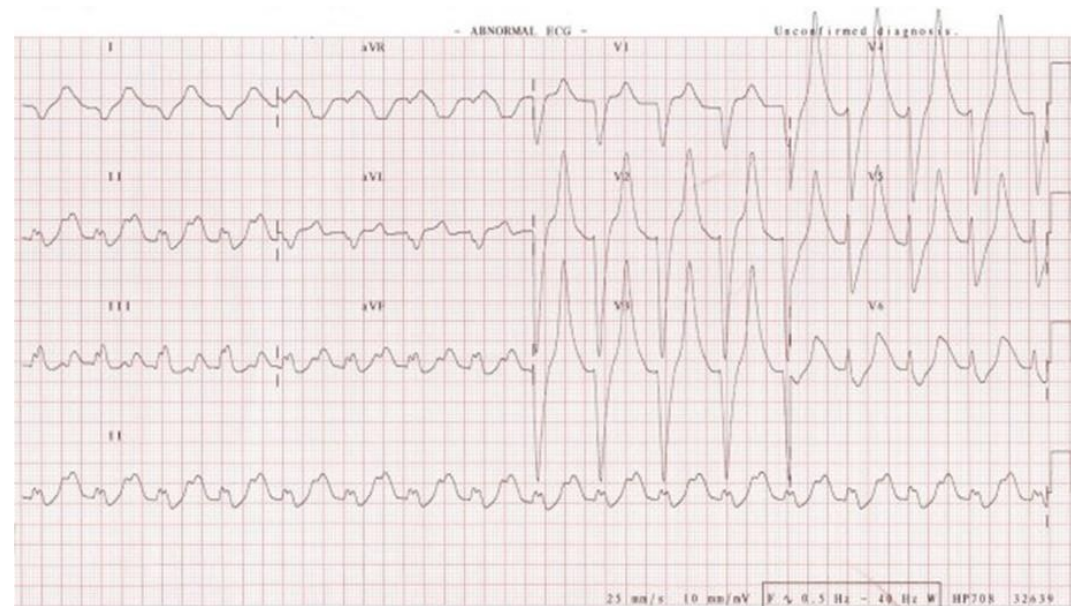
# Efekt hyper-/hypokalemie na srdce

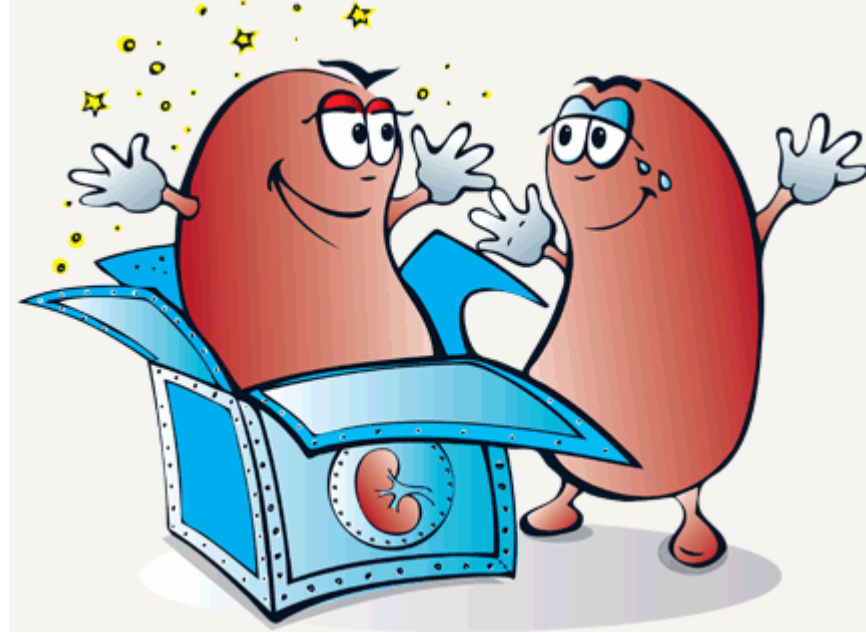
- **efekt závisí na absolutní velikosti odchylky (= o kolik) a rychlosti s jakou ke změně došlo (= a jak rychle)!!!!**
  - tedy velký rozdíl mezi rizikem u akutního a chronického selhání ledvin
- hyperkalemie
  - zvyšuje excitabilitu posunem klid. membránového potenciálu k prahovému
    - pasivní tok K z buňky podél koncentračního gradientu limitovaný intracelulárními anionty, při vzestupu K v ECF retence v ICF a depolarizace
  - zpočátku rovněž zrychluje repolarizaci (fáze 3)
    - aktivační substrátový efekt na Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-ázu (vysoká dostupnost K<sup>+</sup> pro výměnu)
  - později brání (opoždí) vysoká [K] repolarizaci
    - malý koncentrační gradient
  - nakonec při ↑↑K<sup>+</sup> zástava srdce
    - inhibiční efekt na Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-ázu (nemůže pumpovat proti extrémně vysoké koncentraci K<sup>+</sup> v ICT)
    - příliš velké přiblížení k prahovému potenciálu (nebo až překročení) znemožňuje otevření Na<sup>+</sup> kanálů



# Hyperkalémie ( $K^+ >5.5 \text{ mmol/l}$ )

- postiženy zejména svalové bb. (všechny!)
  - příčně pruhované
  - hladké
  - myokard
- projevy
  - arytmie (EKG):
    - do  $7 \text{ mmol/l}$ 
      - hrotnaté T vlny
      - rozšíření QRS
      - prodloužení PR intervalu
      - oploštění P vln
    - nad  $7 \text{ mmol/l}$ 
      - snižování voltáže
      - bradykardie
    - nad  $8 \text{ mmol/l}$ 
      - „sinusoidální kmit“
      - idioventrikulární rytmus
      - zástava
  - parestezie, hyporeflexie, obrny a zácpa

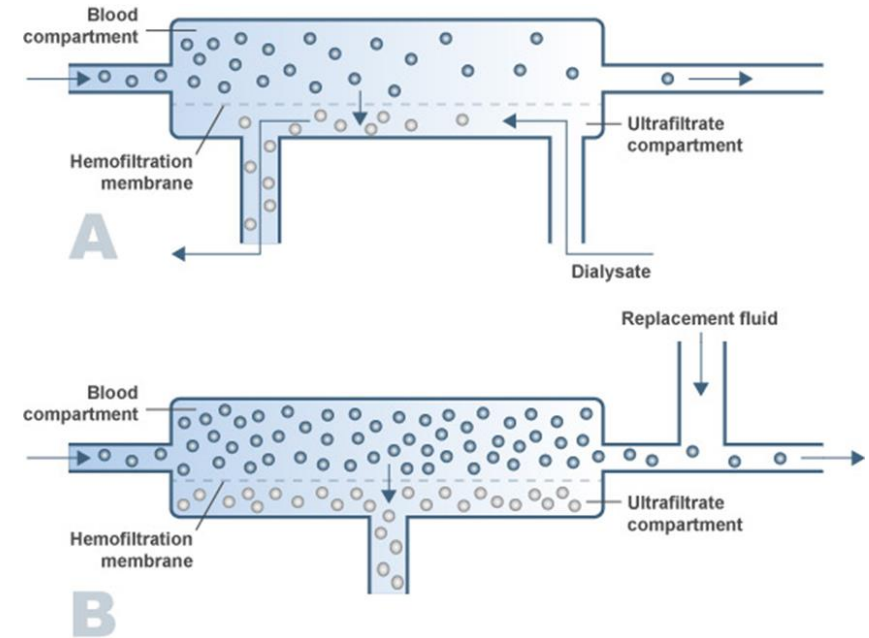




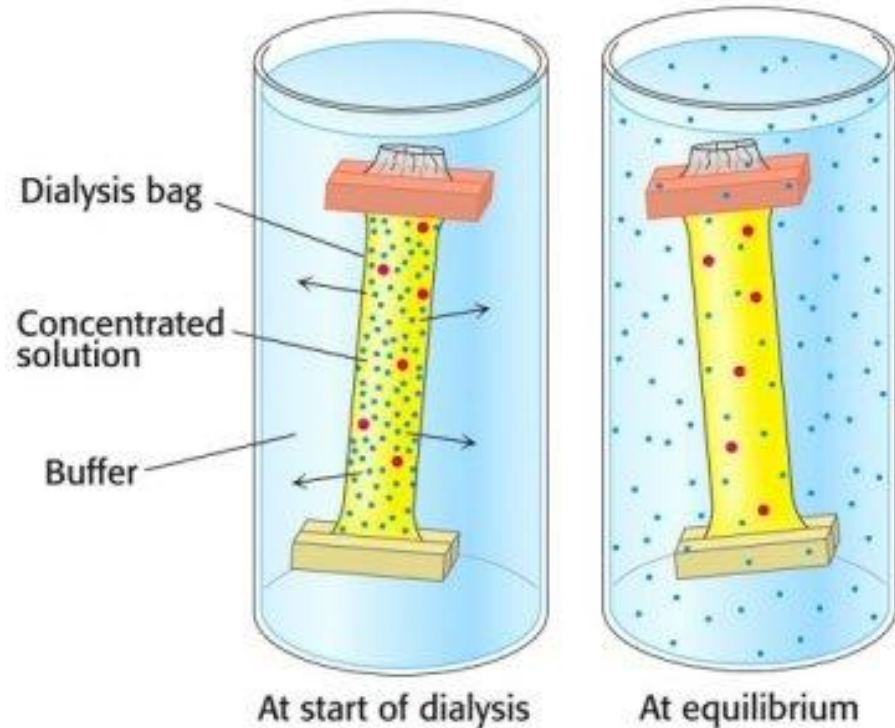
# NÁHRADA FUNKCE LEDVIN - METODY

# Metody náhrady funkce ledvin

- mimotělní metody
  - hemodialýza
  - hemofiltrace
  - hemodiafiltrace
    - kombinace obou
- peritoneální dialýza
- transplantace



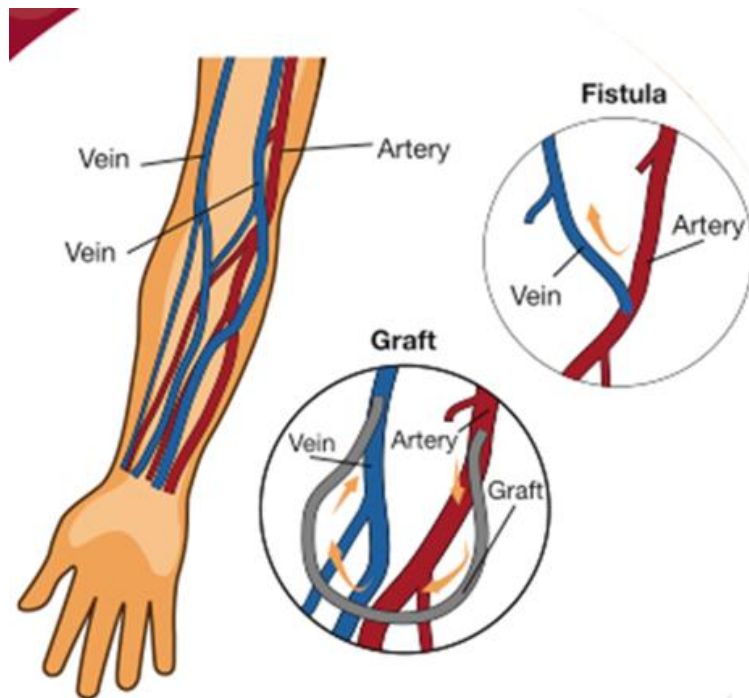
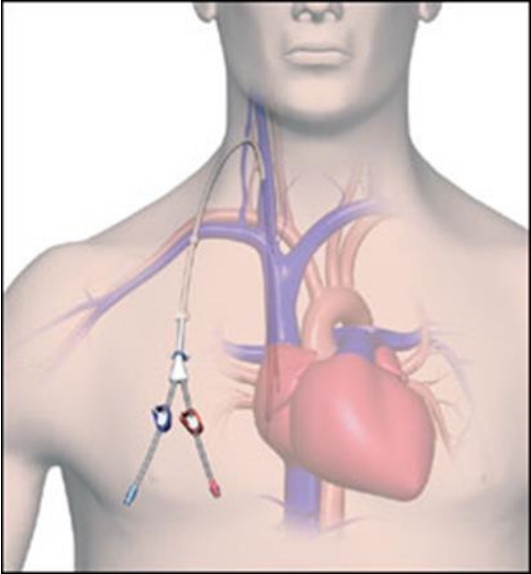
# Princip hemodialýzy



- první „umělou ledvinu“ použil Kolff v roce 1943 v Holandsku, u nás 1955
- hlavní fyzikální principy
  - **difúze** a **ultrafiltrace** přes semipermeabilní membránu
    - podél koncentračního resp. tlakového gradientu
  - **protisměrný tok** dialyzační tekutiny a krve v mimotělním okruhu
- standard regimen
  - three times a week, 3–4 hours per treatment schedule
- dialyzační roztok
  - **urea, kreatinin, draslík** a **fosfát** difundují do dial. roztoku (vysoká konc. v krvi, nízká v roztoku)
  - koncentrace **sodíku** a **chloridů** jsou stejné, aby se zabránilo ztrátám
    - přebytek vody jako takové odstraněn ultrafiltrací
  - **bikarbonát** je v dial. roztoku ve vyšší koncentraci než v krvi, aby se korigovala acidóza
  - **glukóza** se přidává podle aktuální glykemie pro prevenci hypoglykemie



# Cévní přístupy



- dočasný - pro omezený počet výkonů
  - dvojcestný katetr (v. subclavia, v. jugularis, v. femoralis)
  - rizika: krvácení, trombóza, stenóza, infekce
- trvalý - u nemocných v pravidelném dialyzačním programu
  - arteriovenózní podkožní píštěl (fistule)
    - mezi a. radialis a v. cephalica
  - syntetický štěp
    - umělé cévní protéza
    - dříve žilní štěpy

# Vedlejší efekty a komplikace HD

- **hypotenze**
  - nejčastější, až u 30% dialýz
- **křeče**
  - druhá nejčastější komplikace - častěji v DK
  - v důsledku deplece tekutin následkem nepřiměřené ultrafiltrace nebo iontové dysbalanci při nevhodném dialyz. roztoku
- **iontové poruchy**
  - vzácnější, při technické poruše přístroje (nevhodném dialyzačním roztoku)
- **disekvilibrační syndrom**
  - u akutních pacientů s vysokou predialyzační koncentrací urey a při nepřiměřeně rychlé HD
    - rychlý pokles urey v krvi provázen pomalým poklesem v likvoru
    - zvýšená osmolalita likvoru způsobí nitrolební hypertenzi a edém mozku
  - svůj efekt má i metabolická acidóza
    - during HD plasma bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ) level rapidly increases, but bicarbonate cannot readily pass across the BBB, whereas carbon dioxide ( $\text{CO}_2$ ) diffuses rapidly. The initial increased passage of carbon dioxide into the CSF and brain leads to a reduction in pH (Henderson-Hasselbach equation), and intracellular acidosis results in the breakdown of intracellular proteins to create idiogenic osmoles that create an osmotic gradient for water movement into the brain.
  - ukončení dialýzy a antiedematózní terapie
- **infekce** (zejm. endokarditida a osteomyelitida)
- dlouhodobě (neuropatie, amyloidóza)

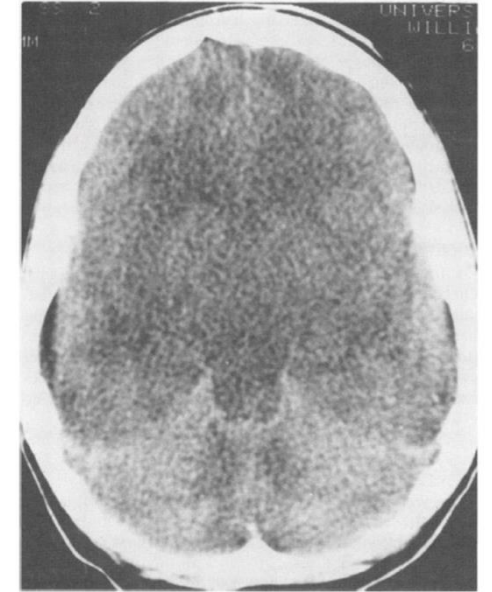


Figure 1.—An enhanced computed tomographic scan of the head shows diffuse cerebral edema.

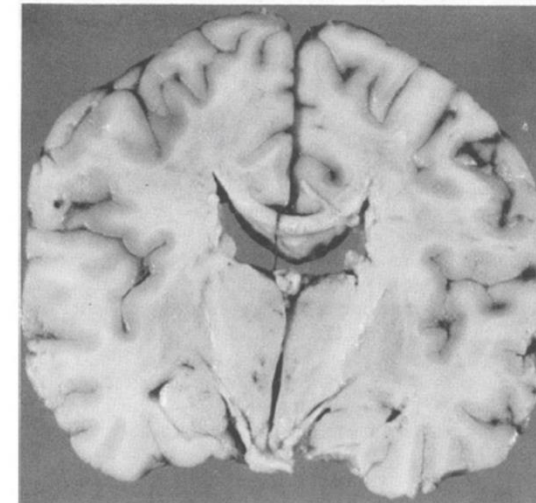
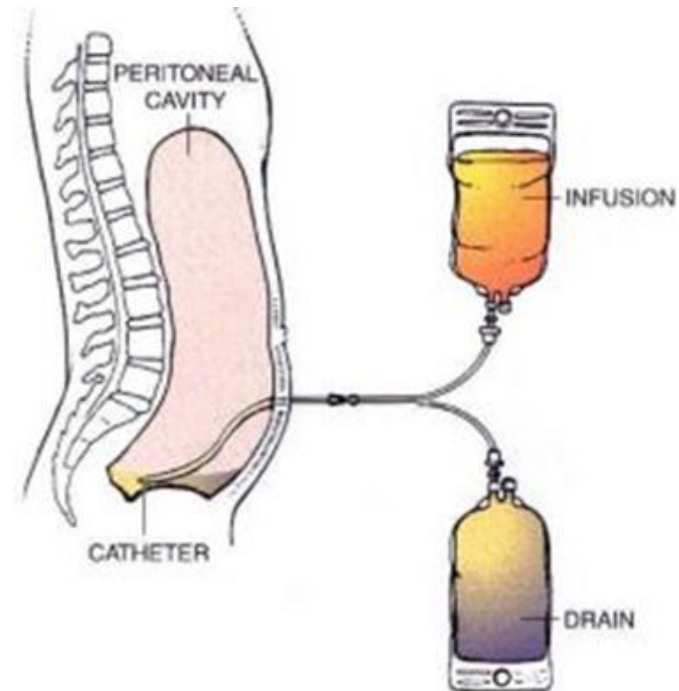
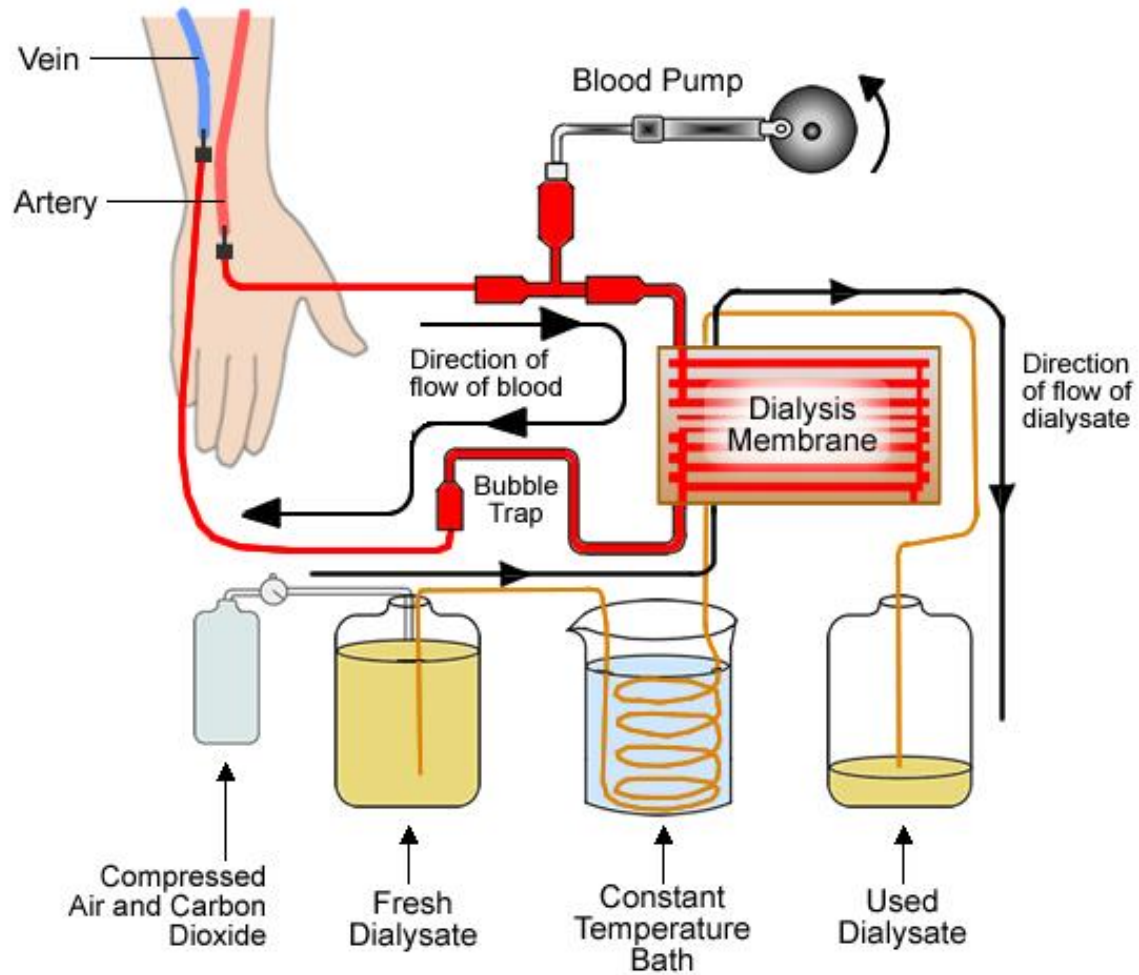


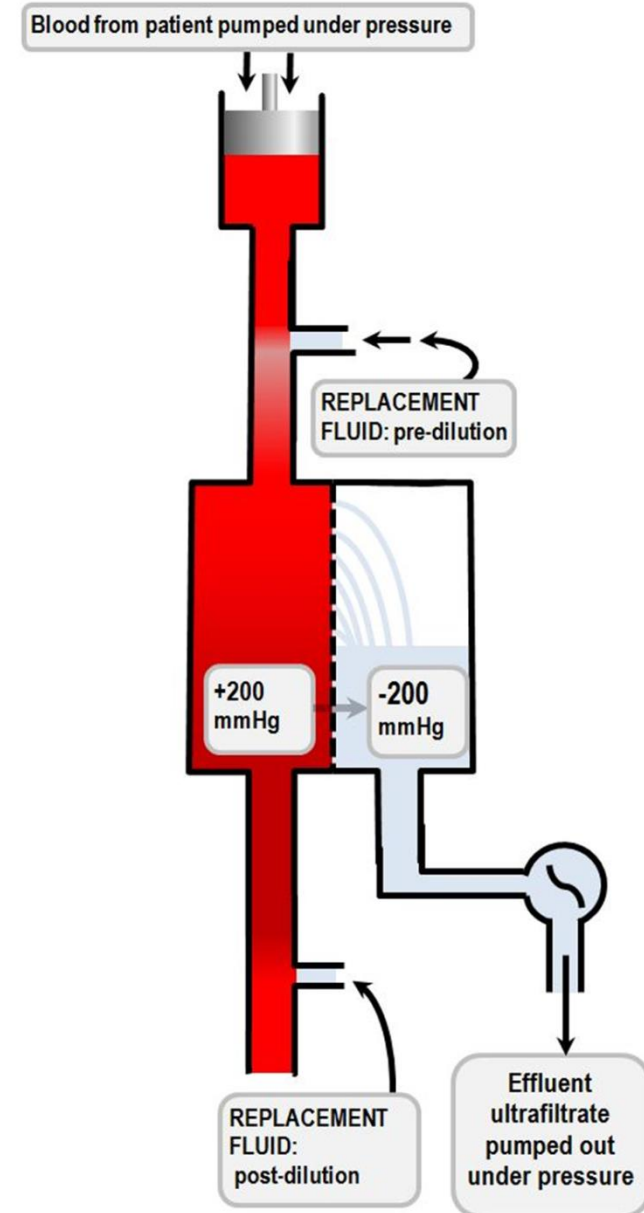
Figure 2.—A coronal section of the brain shows severe cerebral edema.

# Princip náhrady funkce ledvin (HD vs. PD)



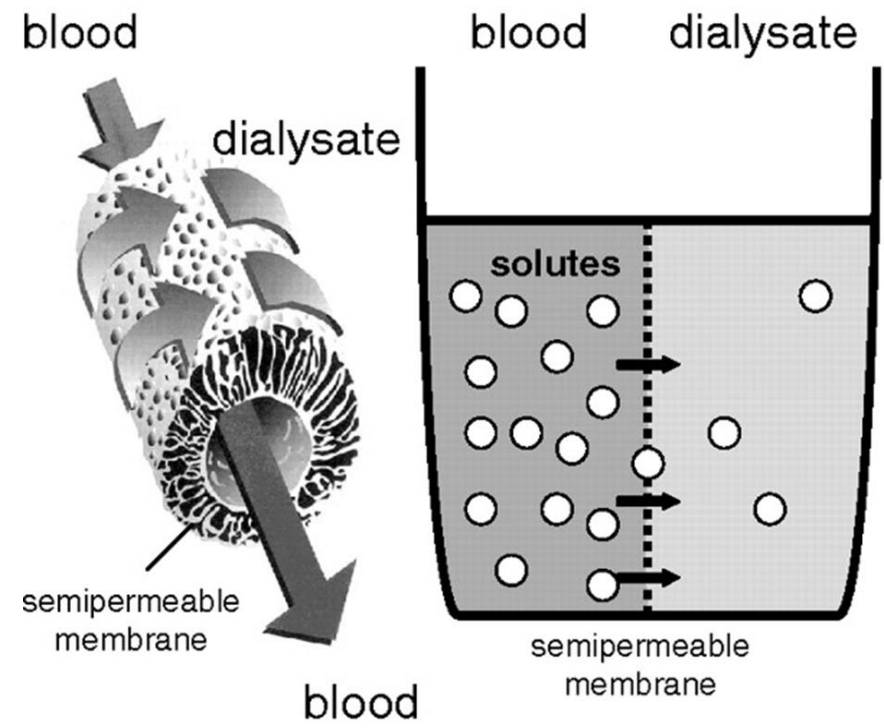
# Hemofiltrace (HF)

- při hemofiltraci se přechod látek přes membránu děje výhradně **filtrací** (tedy konvekce, ne difuze) přes vysoce propustnou membránu – **hemofiltr**
  - do přístroje přiváděna jen krev, nepoužívá se dialyzační roztok
  - membrány o velké propustnosti odstraňují i látky s většími molekulami, odstraňování látek tvořené malými molekulami je nižší než při hemodialýze
- aby očišťování krve bylo dost účinné, musí být množství filtrované tekutiny dostatečně velké (asi 30-100 litrů při jedné proceduře nebo kontinuálně)
  - typicky použití u ASL
- objem odfiltrované tekutiny se nemocnému nahradí speciálním sterilním roztokem



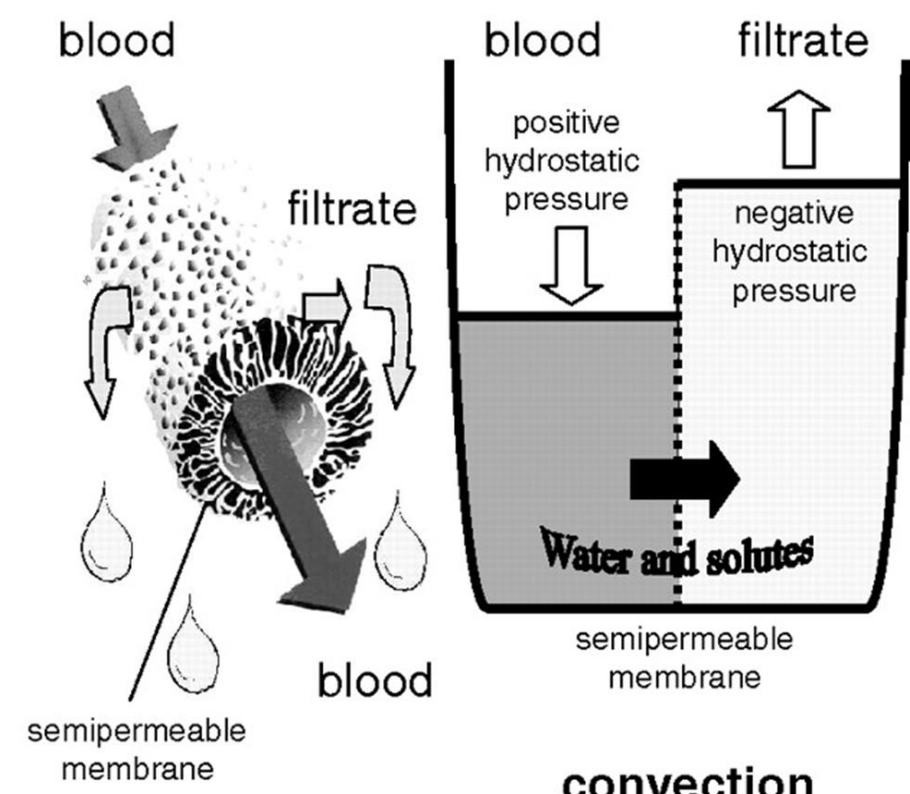
# HD vs. HF

## Hemodialysis



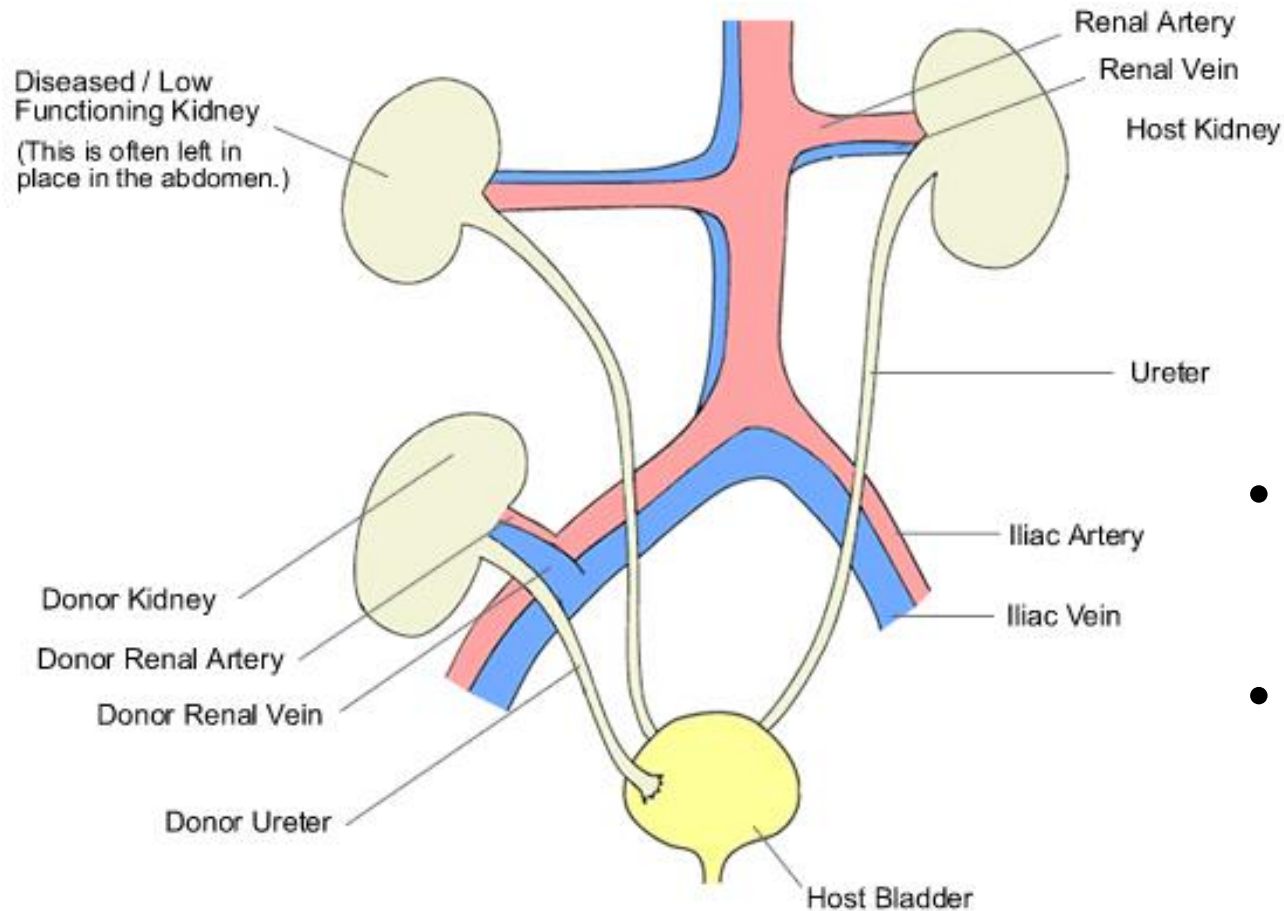
**diffusion**

## Hemofiltration



**convection**

# Transplantace ledvin



- nutnost „získání“ náhradní ledviny
  - kadaverózní
  - od žijícího dárce
- imunologická kompatibilita
  - riziko rejekce
    - hyperakutní
    - akutní
    - chronická
  - rizika spojená s imunosupresivní terapií

