

Patofyziologie vylučovacího systému - část II

Regulace ledvinné perfuze a filtračního tlaku

GFR - determinanty a způsoby stanovení

Akutní selhání ledvin / AKI / akutní tubulární nekróza

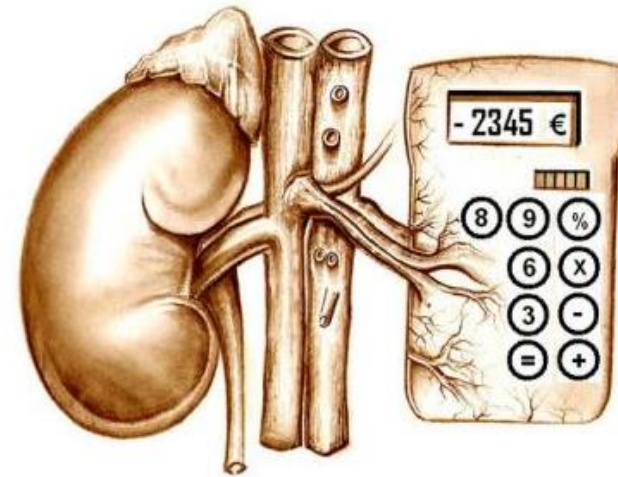
Chronické onemocnění ledvin vs. renální insuficience vs. selhání

Metabolická kostní nemoc / renální osteopatie

Uremie

Metody náhrady funkce ledvin



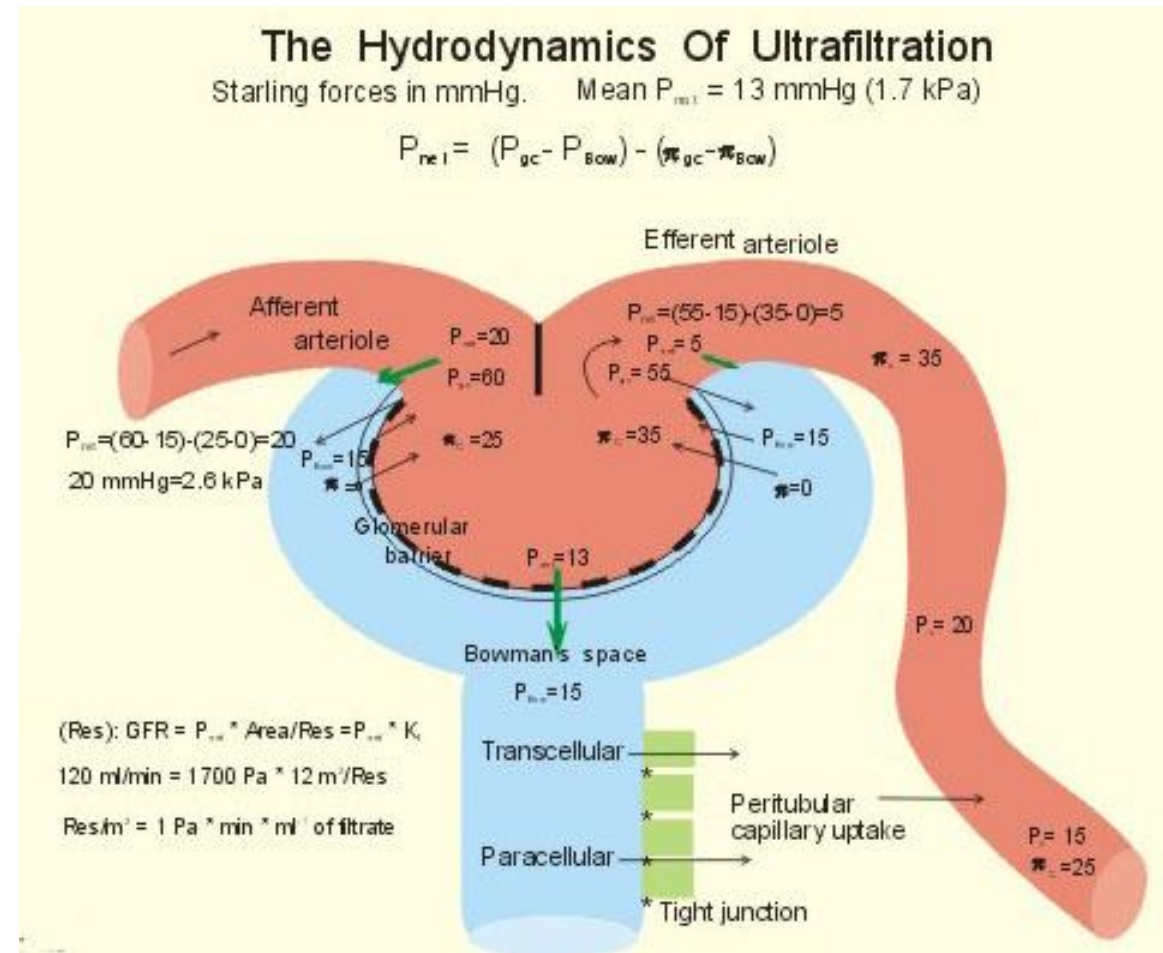


GLOMERULÁRNÍ FILTRAČNÍ RYCHLOST (GFR)

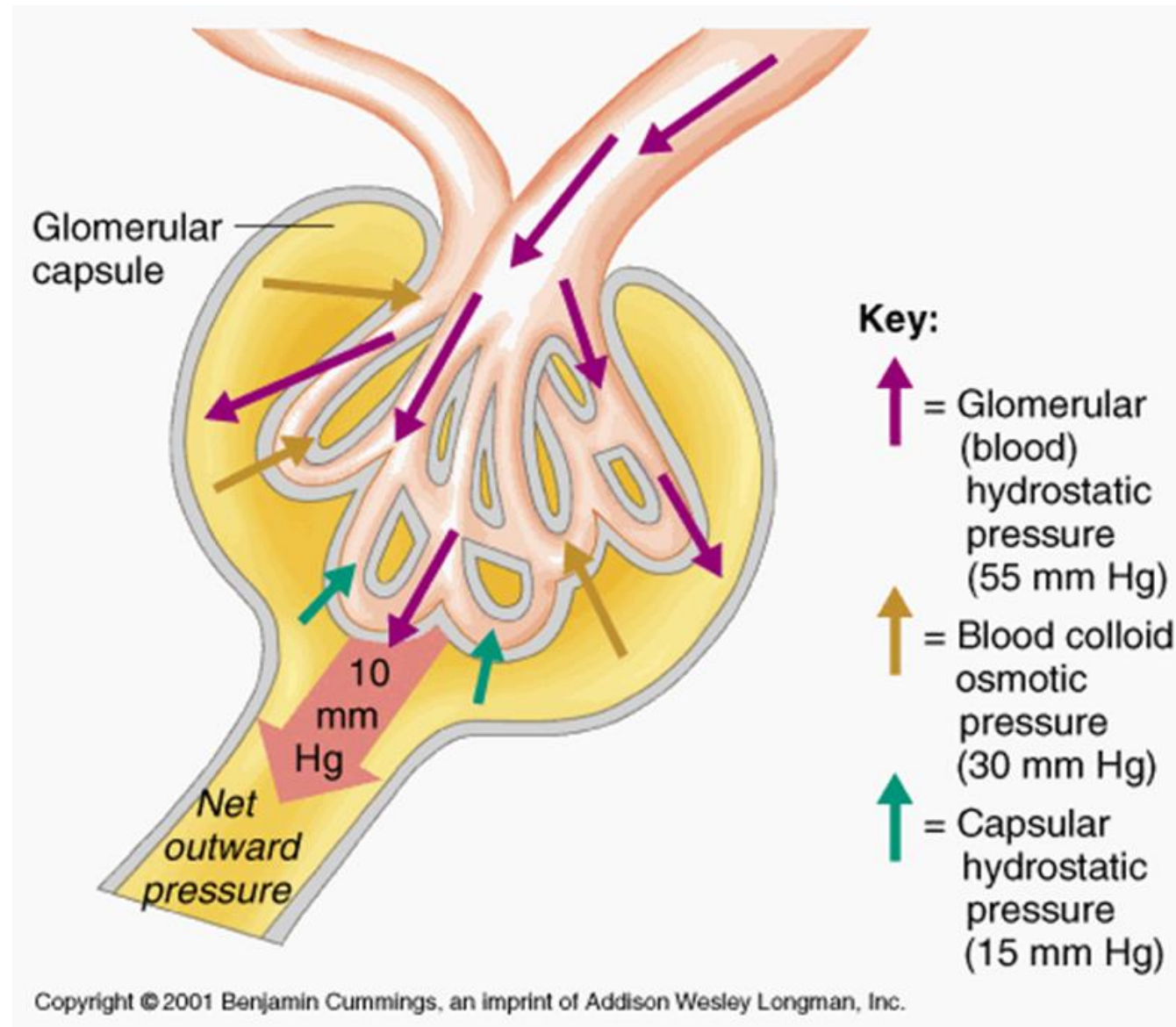
JAKO ZÁKLADNÍ PARAMETR POPISUJÍCÍ FUNKCI LEDVIN

Determinanty GFR

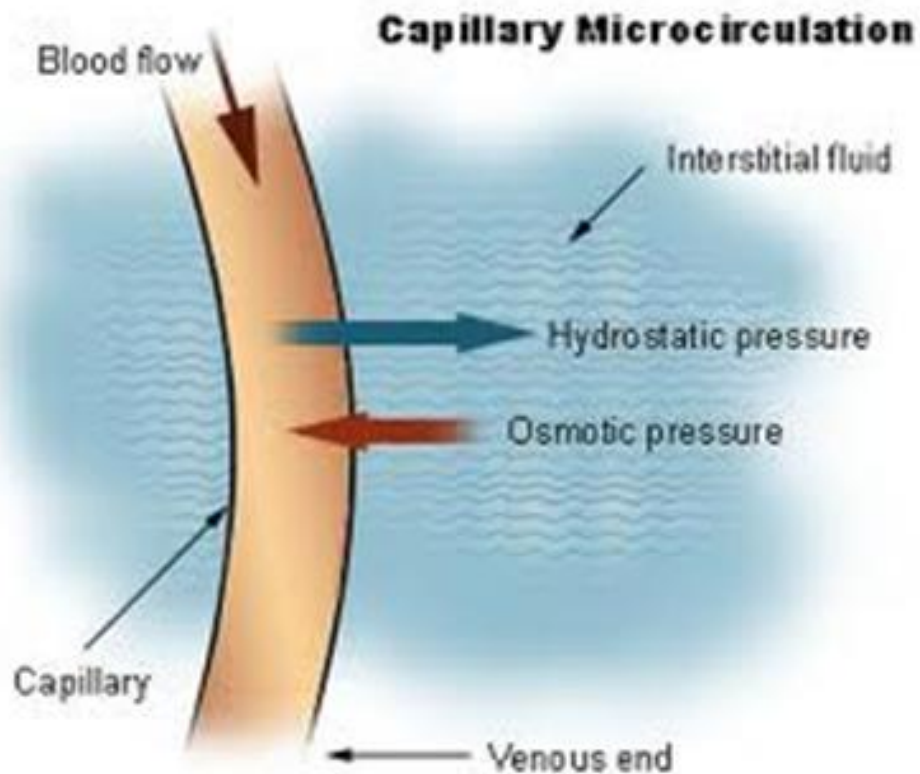
- rychlost ultrafiltrace plazmy do Bowmanova pouzdra je určena:
 - $GFR = A \times K \times P_f$
- tedy závisí na:
 - **A** = velikost celk. filtrační plochy (~100m²)
 - počet glomerulů
 - mění se s úbytkem funkčních glomerulů
 - efekt mesangiálních buněk
 - mají schopnost kontrakce (a tím ↓ A)
 - **K** = propustnost filtrační membrány
 - mění se při nemocech ledvin ovlivňujících strukturu glom. filtr. membrány (viz dále)
 - **P_f** = efektivní ultrafiltrační tlak
 - závisí na rozdílu hydrostatických a onkotických tlaků mezi glom. kapilárami a vnitřkem Bowmanova pouzdra (Starlingovy síly)



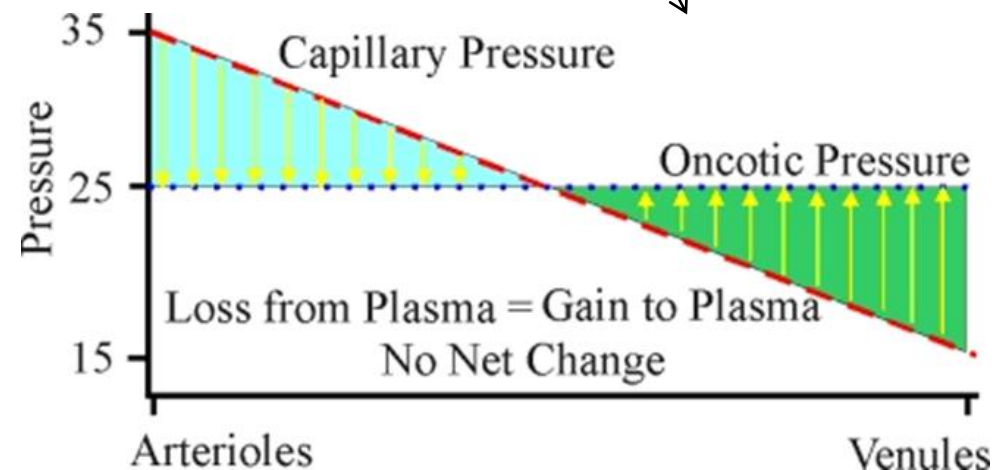
P_f = efektivní glomerulární (ultra)filtrační tlak



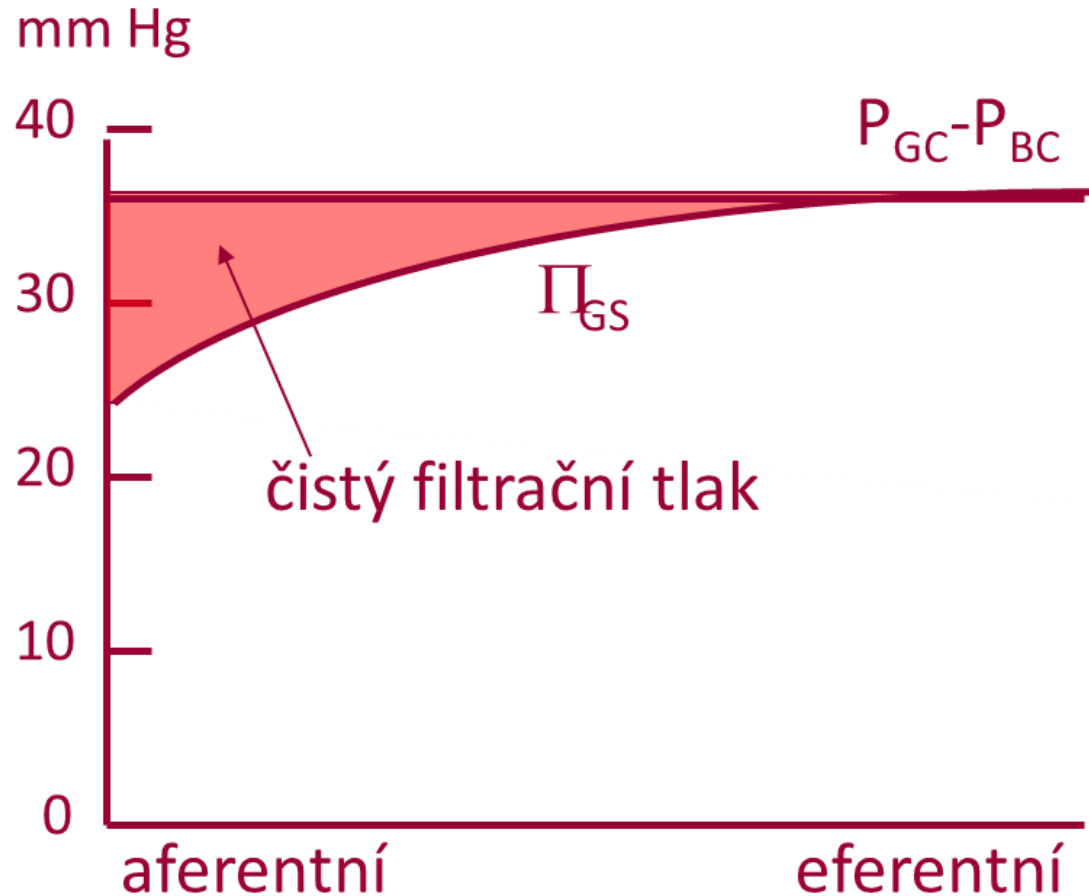
Typická mikrocirkulace – Starlingovy síly



situace obvyklá jinde v mikrocirkulaci (tj. obrácení tlaků a resorpce na konci kapiláry) se v ledvinných glomerulech neděje



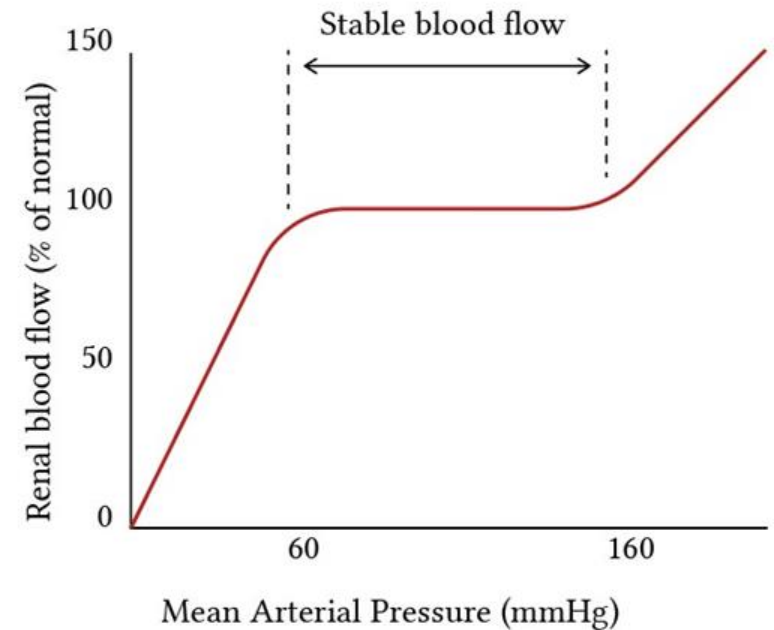
Glomerulus - Starlingova rovnováha



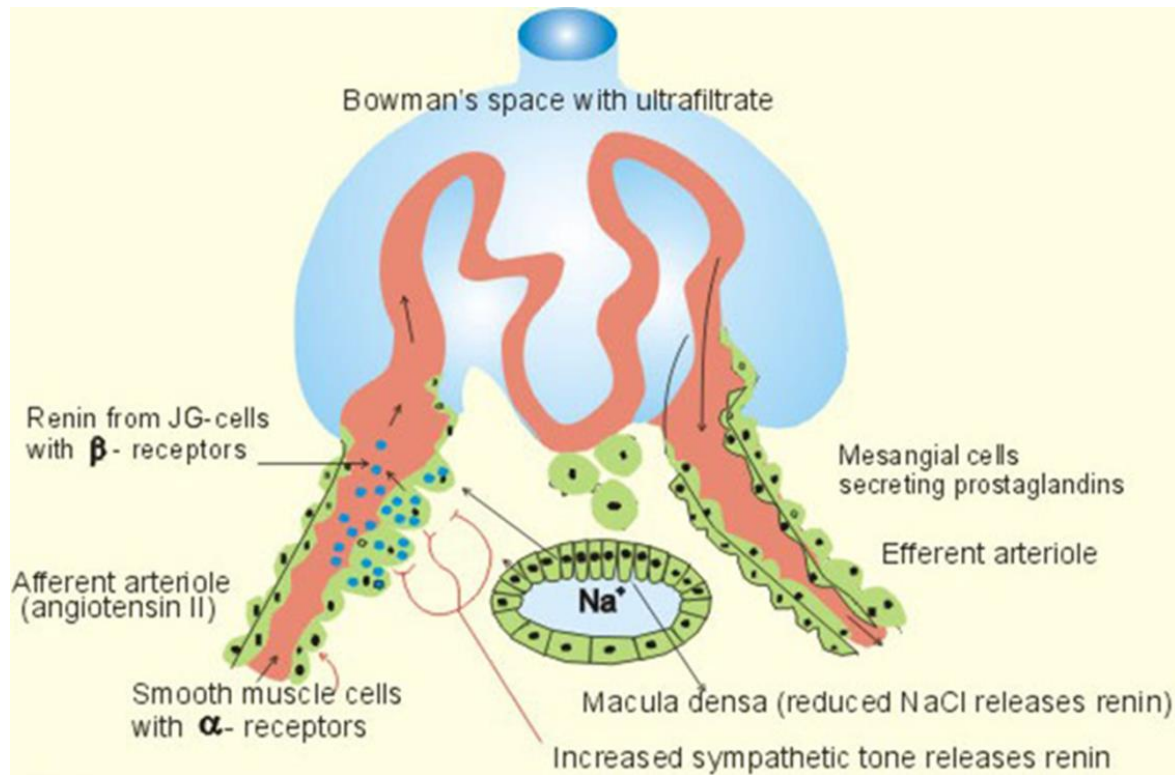
- na rozdíl od běžných kapilár hydrost. tlak v celé délce glom. kapiláry poklesá minimálně (v důsledku autoregulace), takže filtrace je cca 100-krát větší oproti jiným kapilárám
- hydrostatický tlak
 - glomerulární hydrostatický tlak (P_{GC}) je vysoký a konstantní
 - ~45-55 mmHg
 - to je vyrovnáváno tlakem v Bowmanově pouzdře (P_{BC})
 - ~10-15 mmHg
 - čistý filtrační tlak tedy ~35 mmHg
- osmotický tlak (Π_{GS})
 - ~25-30 mm Hg
 - díky velké filtraci tekutiny se Π_{GS} dále zvyšuje v průběhu kapiláry a dojde k vyrovnání

Průtok krve ledvinou a GFR

- u zdravého člověka je průtok krve ledvinou a GFR (díky autoregulaci) velmi konstantní
 - veškerý objem plazmy proteče normálně ledvinou za cca 20 min
 - kolísání systémového tlaku
 - v rozmezí 80 – 180 mmHg se udržuje poměrně stabilní RBF díky autoregulaci
 - teprve při významném poklesu selhává perfuze ledviny (→ ischemie, nekróza)
- renal blood flow (RBF) a renal plasma flow (RPF)
 - RBF ~1000 - 1200 ml/min
 - tj. ~ 20-25% of CO (kortex >>> medula)
 - vysoký průtok vzhledem k váze ledvin (~350 g)
 - RPF (hematokrit 0.45) ~600 - 700 ml/min
- glom. filtrace
 - GFR ~20 - 25% RPF → **GFR ~ 120 – 140 ml/min**
 - poměr GFR/RPF = filtrační frakce (~ 120/600 = ~ 0.2)
 - denně ~ 180 l
 - 99% reabsorpce → 1.5–1.8 l moči/den
- GFR a RPF mohou být měřeny přísl. metodami **clearance**
 - RPF (RBF) – PAH
 - GFR – kreatinin, inulin (experimentální) aj.

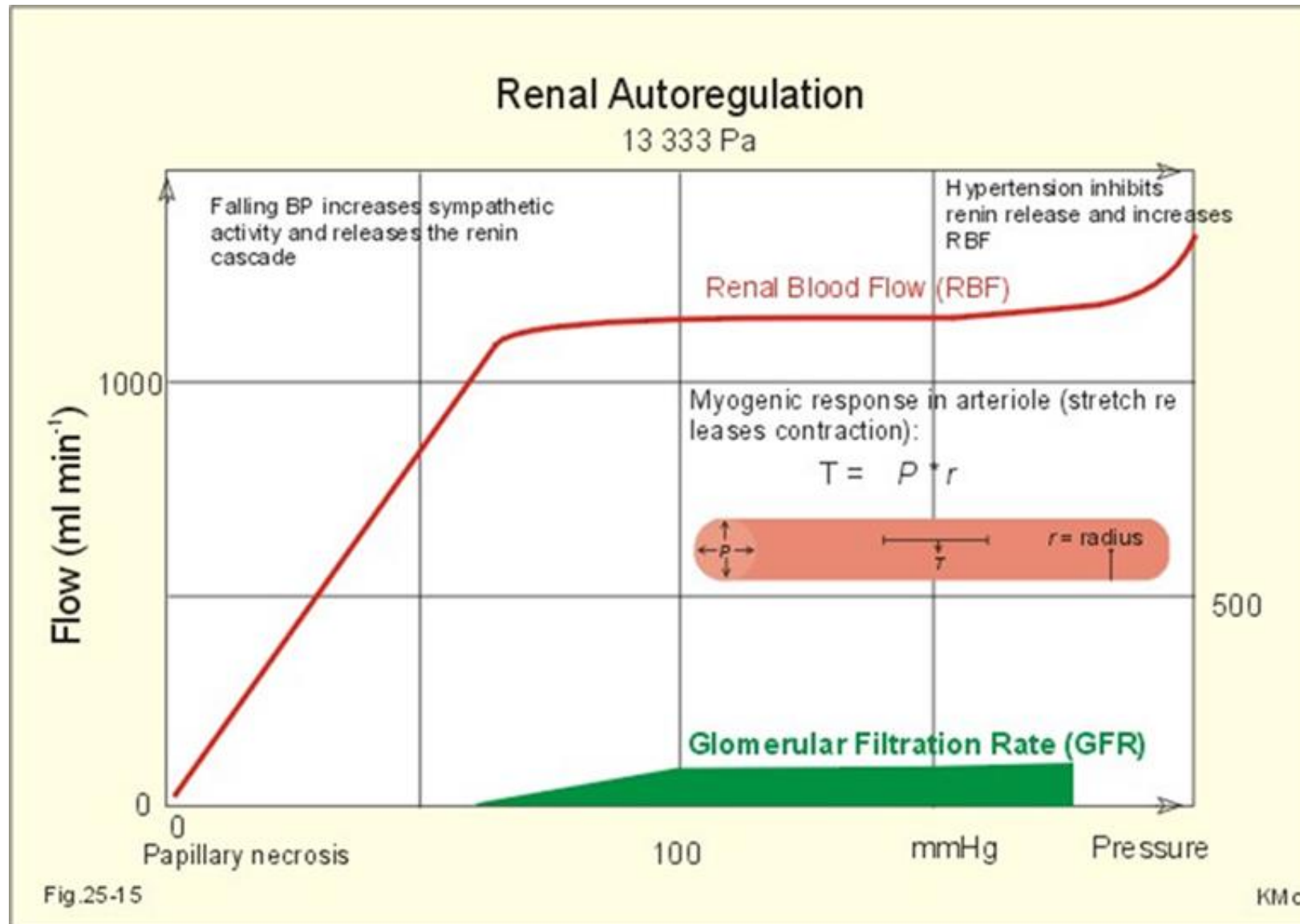


Regulace krevního průtoku v ledvině



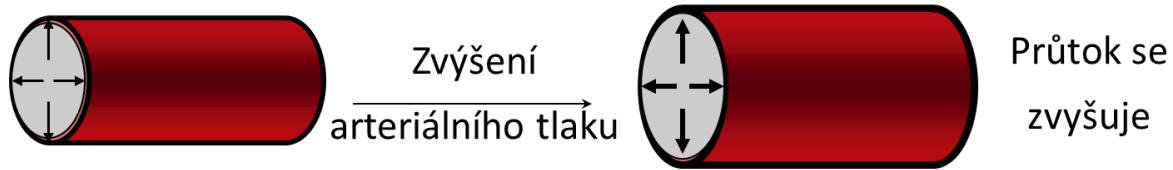
- autoregulace RBF
 - (1) **myogenní regulace**
 - SMC af. a ef. arterioly detekují tenzi a upravují rezistenci svou kontrakcí (brání přílišnému rozpětí)
 - (2) **tubuloglomerulární zpětná vazba (TGF)**
 - juxtaglomerulární aparát detekuje event. změny NaCl koncentrace a uvolňuje renin
 - aktivace lokálního RAS zajišťuje kontrakci nejdříve eferentní arterioly a tím zvýší filtrační tlak (při vyšších koncentracích AT II pak aferentní)
- další **parakrinní vazoaktivní faktory/peptidy**
 - **prostaglandiny, adenosin a NO**
 - receptory pro vasodilatátory zejm. v AA
 - jejich blokáda (např. COX1 inhibitory) může snížit GFR bez změny tlaku
- **sympatikus** – systémový zájem
 - NA z adrenergických nerv. zakončení a cirkulující A z dřeně nadledvin kontrahuje a. i e. arterioly (α 1-r.)
 - pokles RBF a GFR
 - sympatická inervace arteriol glomerulu 3x hustší v aferentní arterioly
 - NA stimuluje uvolnění reninu z granulárních JG-bb. (β 1-rec.) a tím aktivaci systémového RAS
 - NA \uparrow reabsorpci Na^+ v prox. tubulu
- systémový **RAAS, ANF, ADH, ...**

Autoregulace RBF vs. systémový zájem

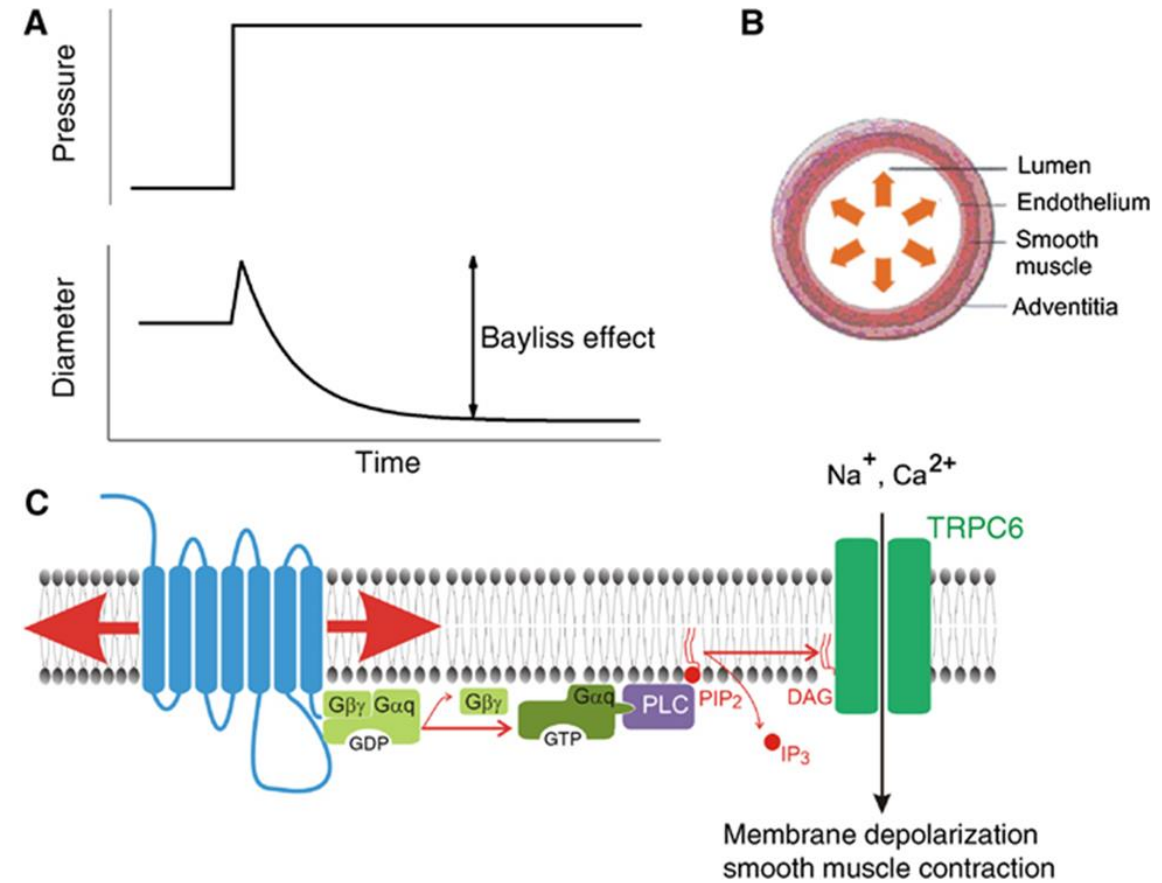
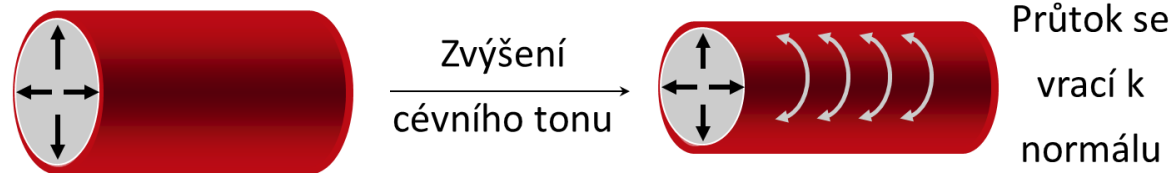


(1) Myogenní regulace (Baylissův efekt) a její mechanismus

Když se arteriální tlak zvyšuje, je rozpínána aferentní arteriola



Hladké svalové buňky cév odpovídají kontrakcí a tak se zvýší rezistence



(A) Increasing pressure causes vasoconstriction. **(B)** The BE is mediated by the smooth muscle layer, independent of the inner layer of endothelial cells. **(C)** Proposed mechanism for stretch-induced activation of stretch-activated receptors in vascular smooth muscle membranes.

(2) Tubuloglomerulární zpětná vazba

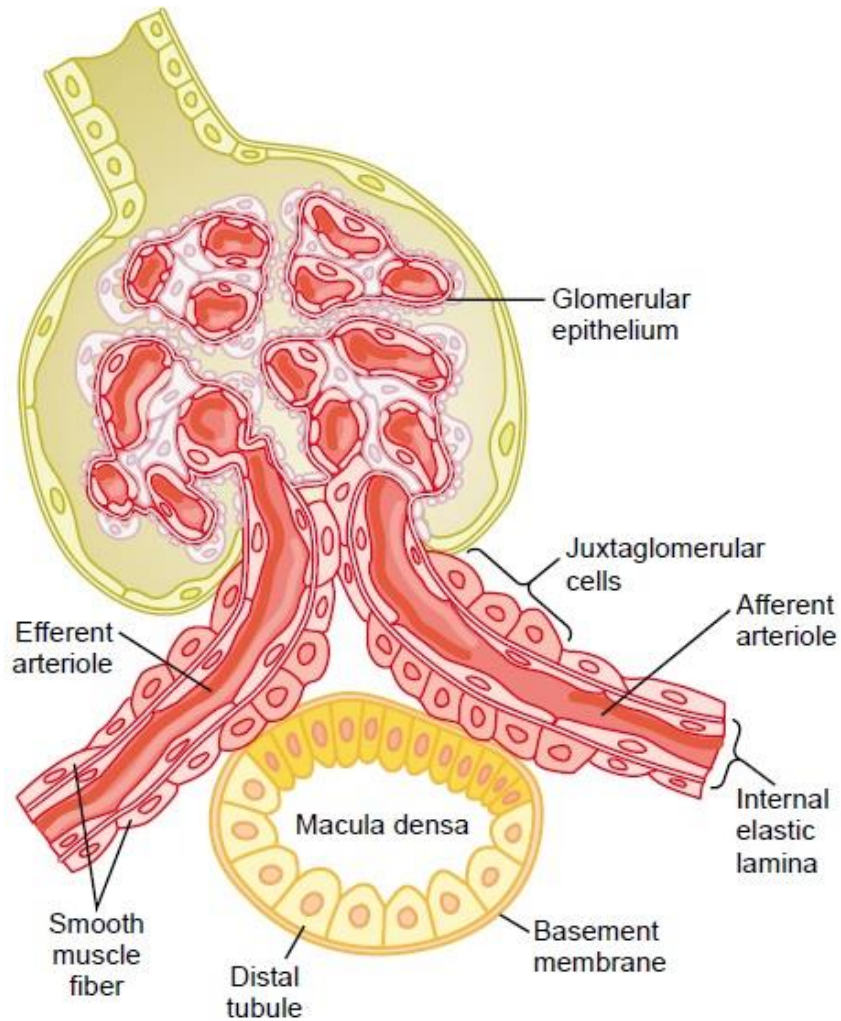


Figure 26-17

Structure of the juxtaglomerular apparatus, demonstrating its possible feedback role in the control of nephron function.

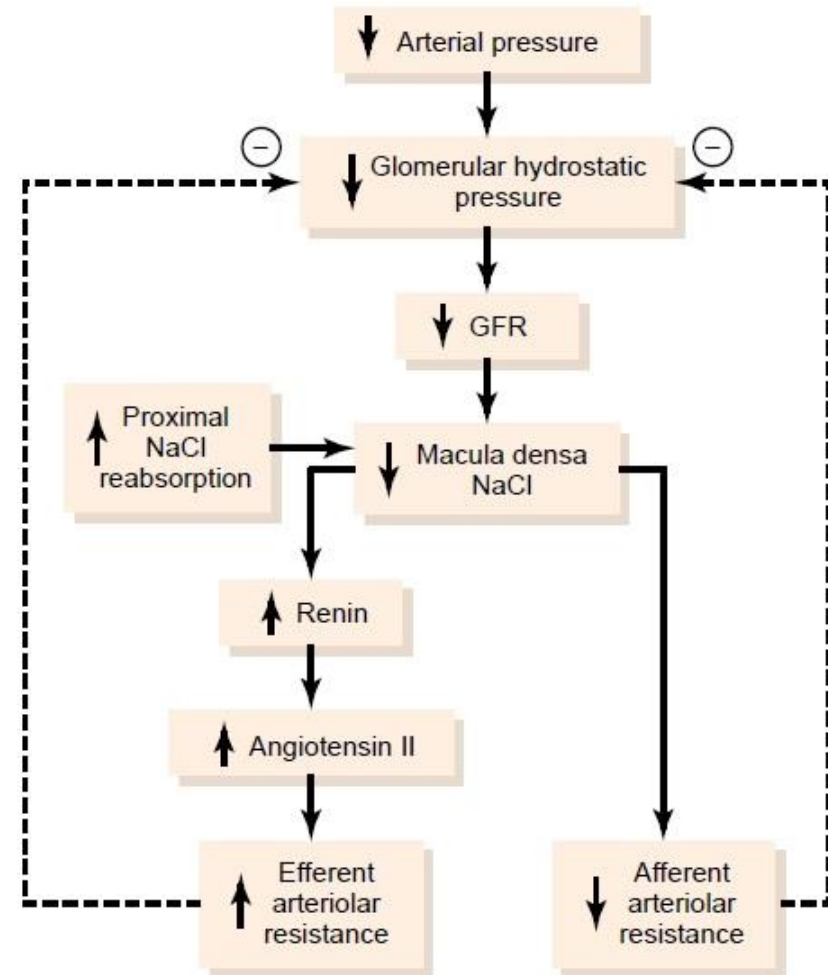
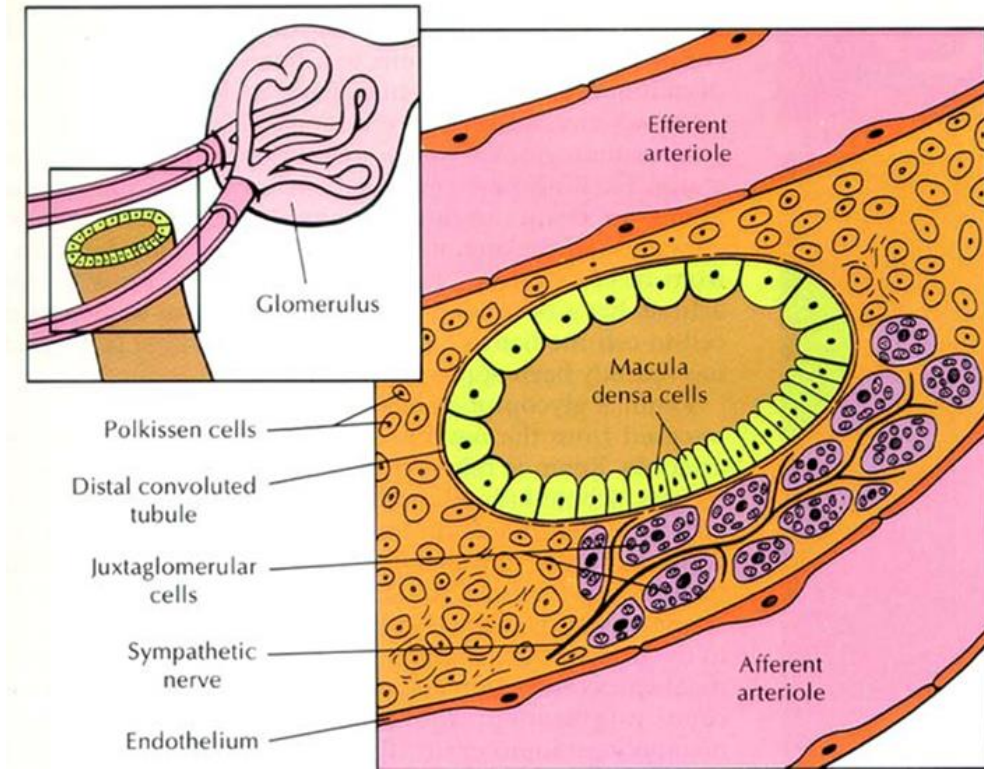


Figure 26-18

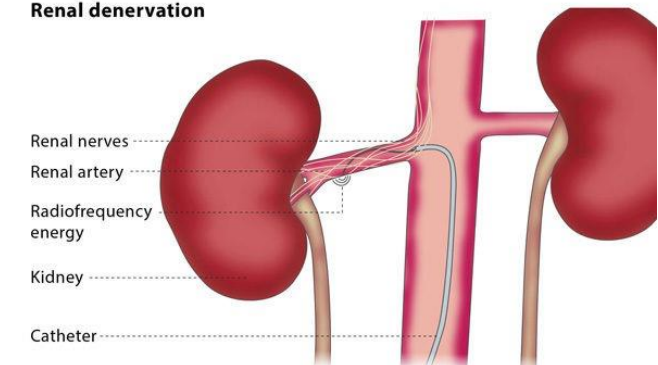
Macula densa feedback mechanism for autoregulation of glomerular hydrostatic pressure and glomerular filtration rate (GFR) during decreased renal arterial pressure.

Juxtaglomerulární aparát

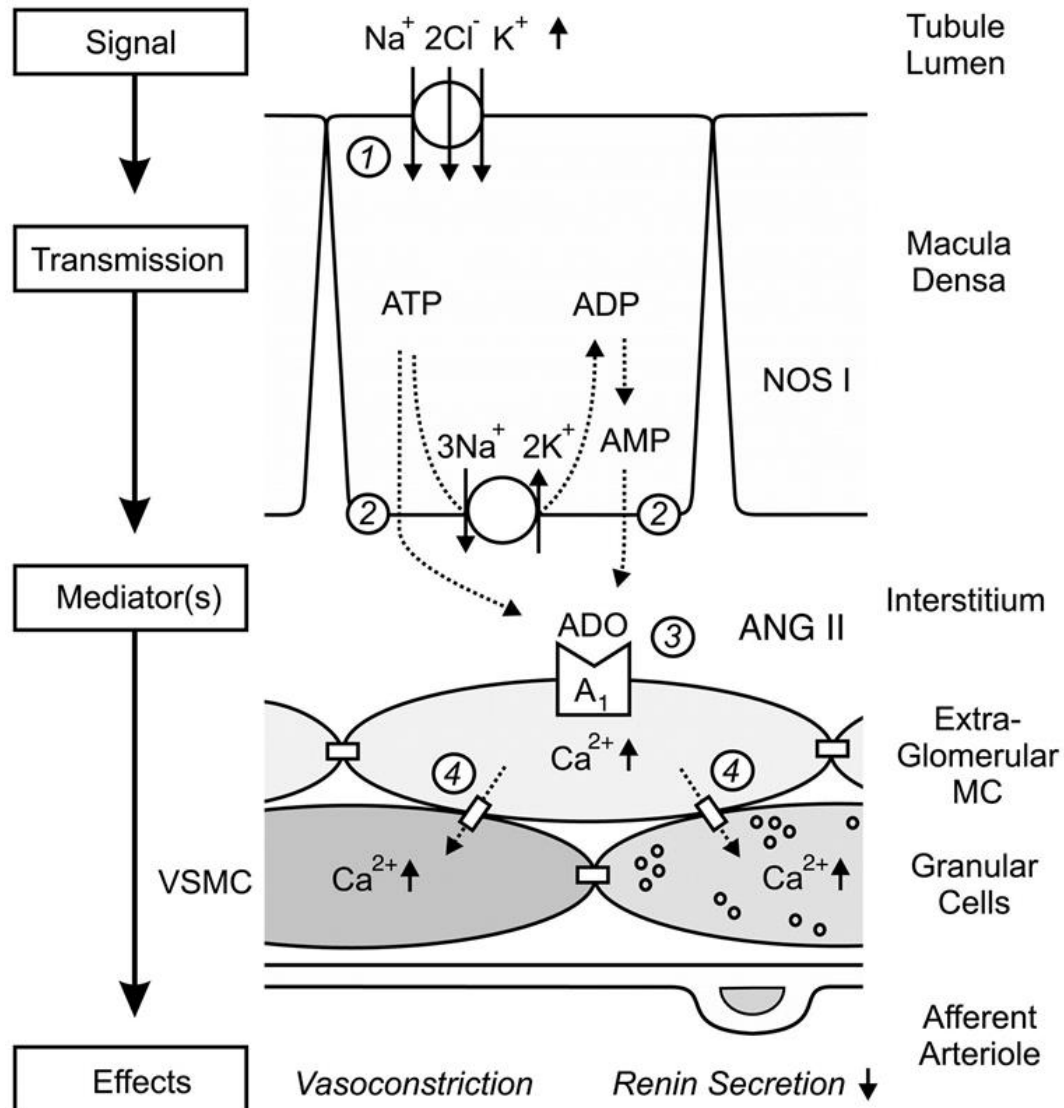
- tubulární a vaskulární komponenta
 - (1) tubulární komponenta
 - specializovaná oblast distálního tubulu blízko aferentní a eferentní arterioly (**macula densa**)
 - buňky macula densa jsou citlivé k NaCl a kontrolují podle něj produkci reninu v **juxtaglomerulárních bb.** (JG-bb.)
 - (2) vaskulární komponenta
 - **aferentní a eferentní arteriola** téhož nefronu
 - extra-glomerulární **mesangium**
- **JG-bb. (granulární bb.)** jsou specializované hladké sval. bb., které produkují a skladují **renin**
 - bb. macula densa nemají bazální membránu, což umožňuje těsný kontakt s JG-bb.
- vaskulární a tubulární komponenty jsou bohatě **inervovány sympatikem**
 - stimulace renálních nervů zvyšuje sekreci reninu prostřednictvím noradrenalinem stimulované aktivity **β_1 adrenergických receptorů**
- renální denervace – relativně nová invazivní metoda v terapii farmakorezistentní hypertenze, která spočívá v selektivním přerušení sympatických vláken v adventicii renálních tepen
 - perkutánní transluminální katetrizační ablace sympatických nervových zakončení ve stěně renálních tepen vede ke snížení krevního tlaku, které přetrvává až 3 roky
 - stále poměrně málo randomizovaných studií u různých fenotypů/indikací (CVD, nefrologie, CKD, ...)



Renal denervation

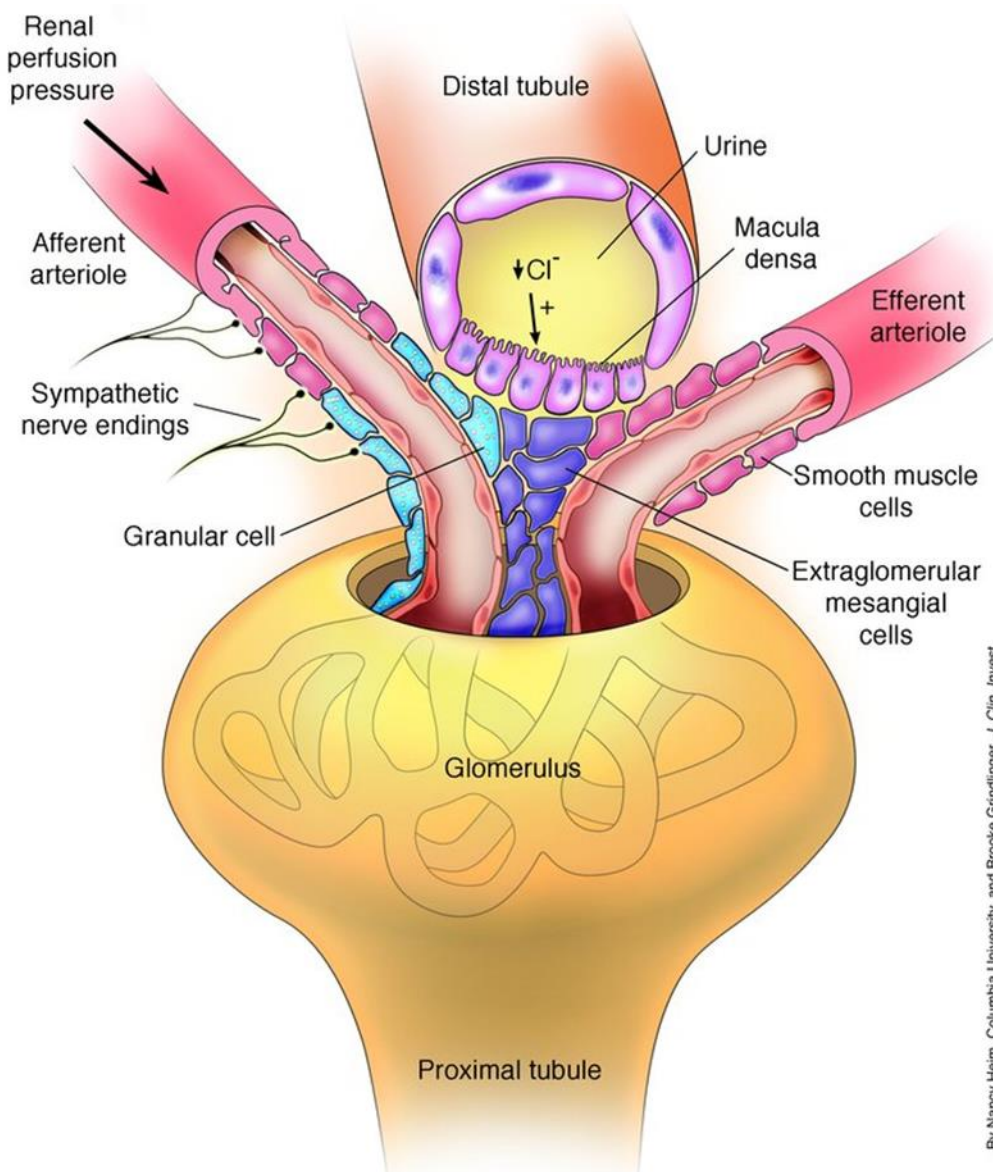


Detailní mechanismus TGF



- macula densa cells (at the junction of ascending limb of loop of Henle and distal convoluted tubules)
 - presence of Na-K-2Cl symporter
 - when \uparrow NaCl content at macula densa cells \rightarrow \uparrow NaCl uptake \rightarrow swelling of macula densa cells \rightarrow release of ATP
 - stimulation of purinergic P2 receptors on mesangial cells and afferent arteriole smooth muscles
 - alternatively ATP may be metabolised to adenosine, which also causes vasoconstriction here
 - adenosine normally causes vasodilation in other tissues !!!
- effect of increased NaCl content
 - contraction of mesangial cells and contraction of afferent arteriole
 - reduction in effective filtration area
 - decreases GFR and RBF
 - NaCl content at macula densa also \downarrow renin release
- effect of decreased NaCl content
 - opposite

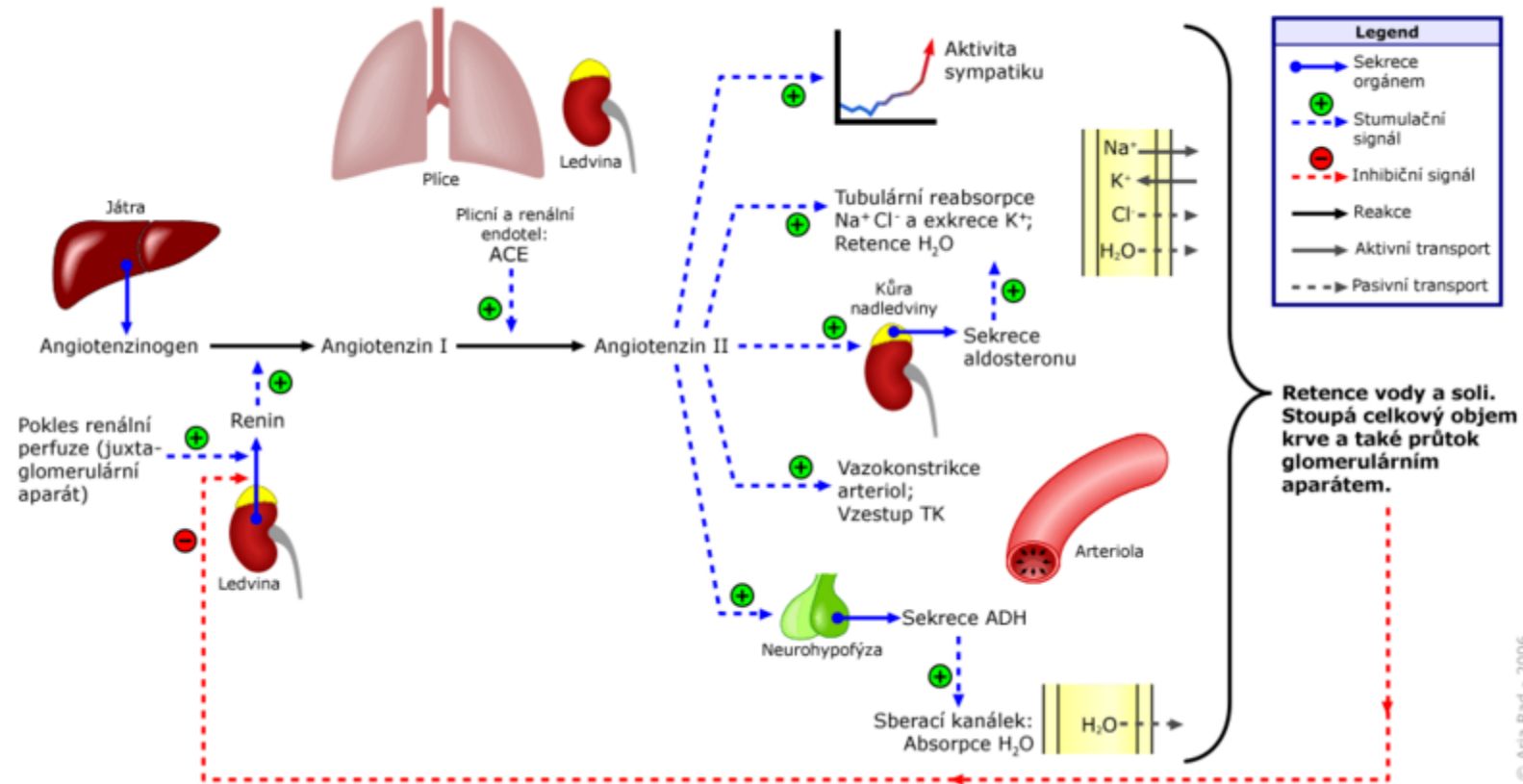
Tři hlavní mechanismy ovlivňující uvolnění reninu



By Nancy Heim, Columbia University, and Brooke Grindlinger, J. Clin. Invest.

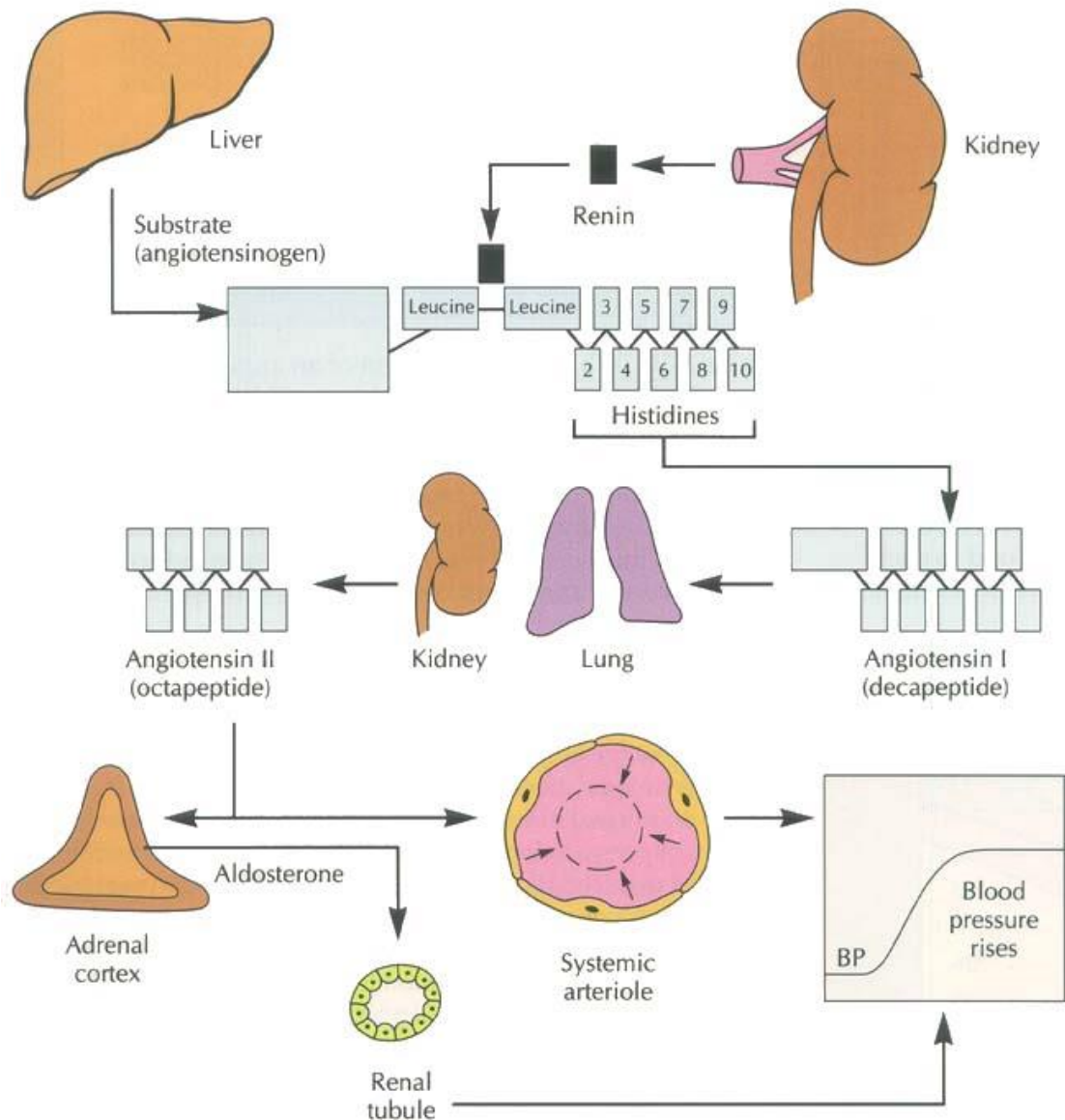
- (1) signály z individuálního nefronu
 - snížení nálože NaCl v macula densa
 - snížení tlaku v aferentní arteriole
 - prostřednictvím „stretch“ receptorů/mechanismů
- (2) signály zahrnující celou ledvinu
 - beta 1-adrenergní stimulace v juxtaglomerulárních bb.
 - alfa 1-adrenergní stimulace arteriol
 - další hormonální faktory
- (3) lokální efekty
 - prostaglandiny E2 a I2
 - NO
 - adenosin
 - dopamin
 - arginin vasopresin

System renin-angiotenzin-aldosteron



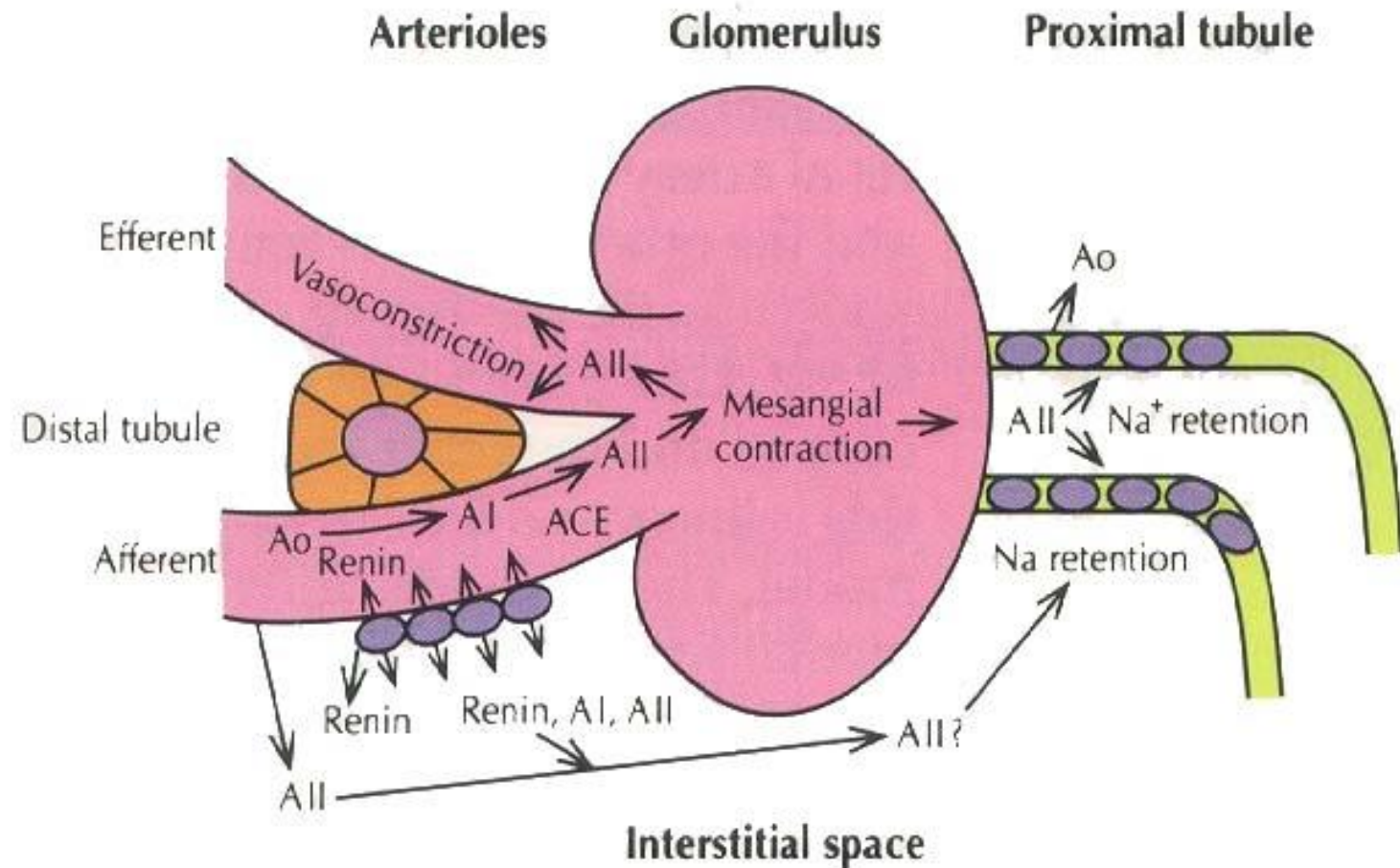
© Arla Rad - 2006

Systemový RAAS



- angiotensinogen v ledvině
 - původu systémového (z jater)
 - rovněž produkovaného lokálně (proximální tubulární bb.)
- renin
 - z JG-bb. uvolňován do aferentní arterioly a renálního intersticia, kde tvoří AT I z cirkulujícího angiotensinogenu a dále AT II pomocí cirkulujícího ACE

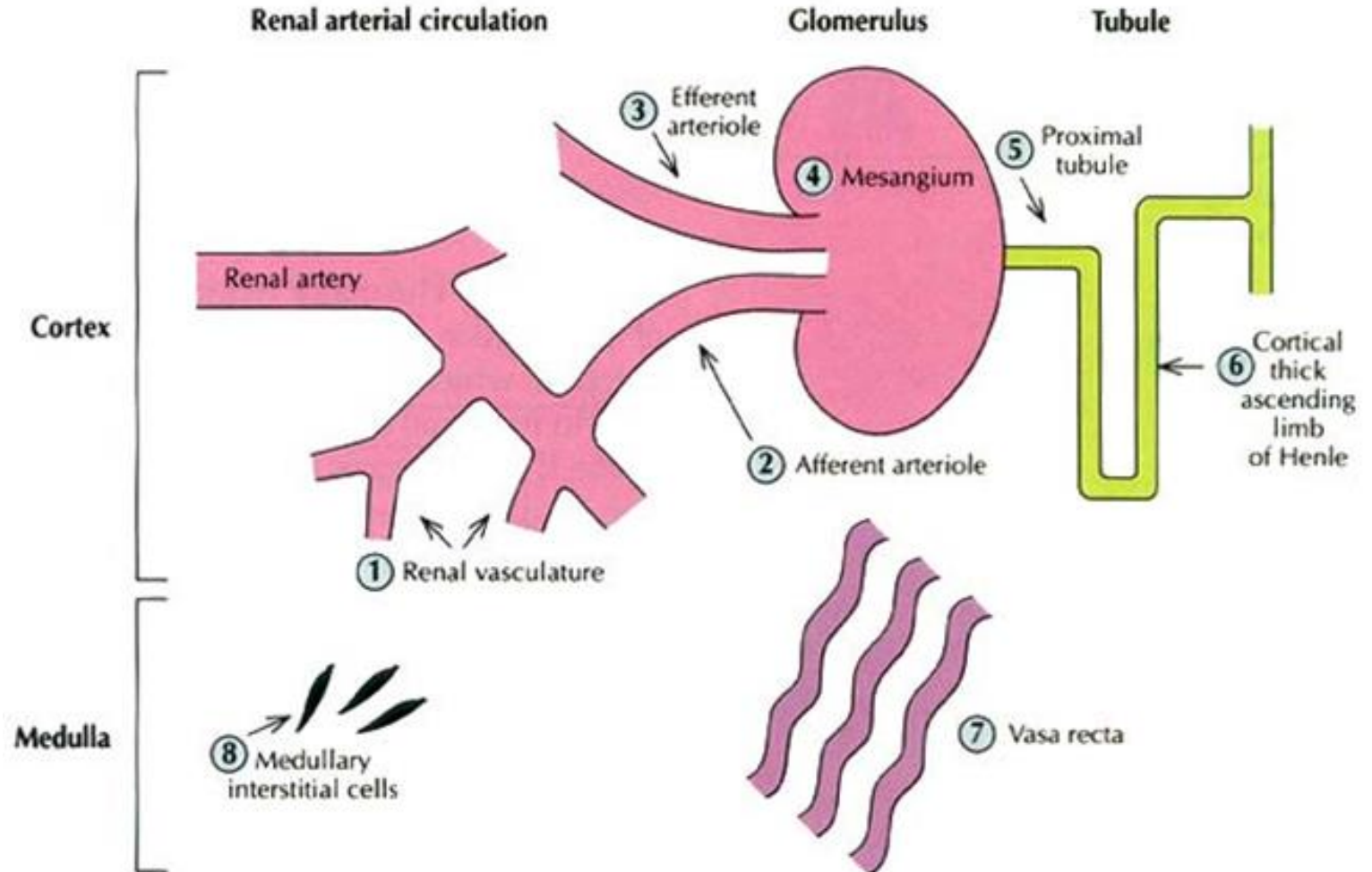
Hlavní efekty RAAS v ledvině



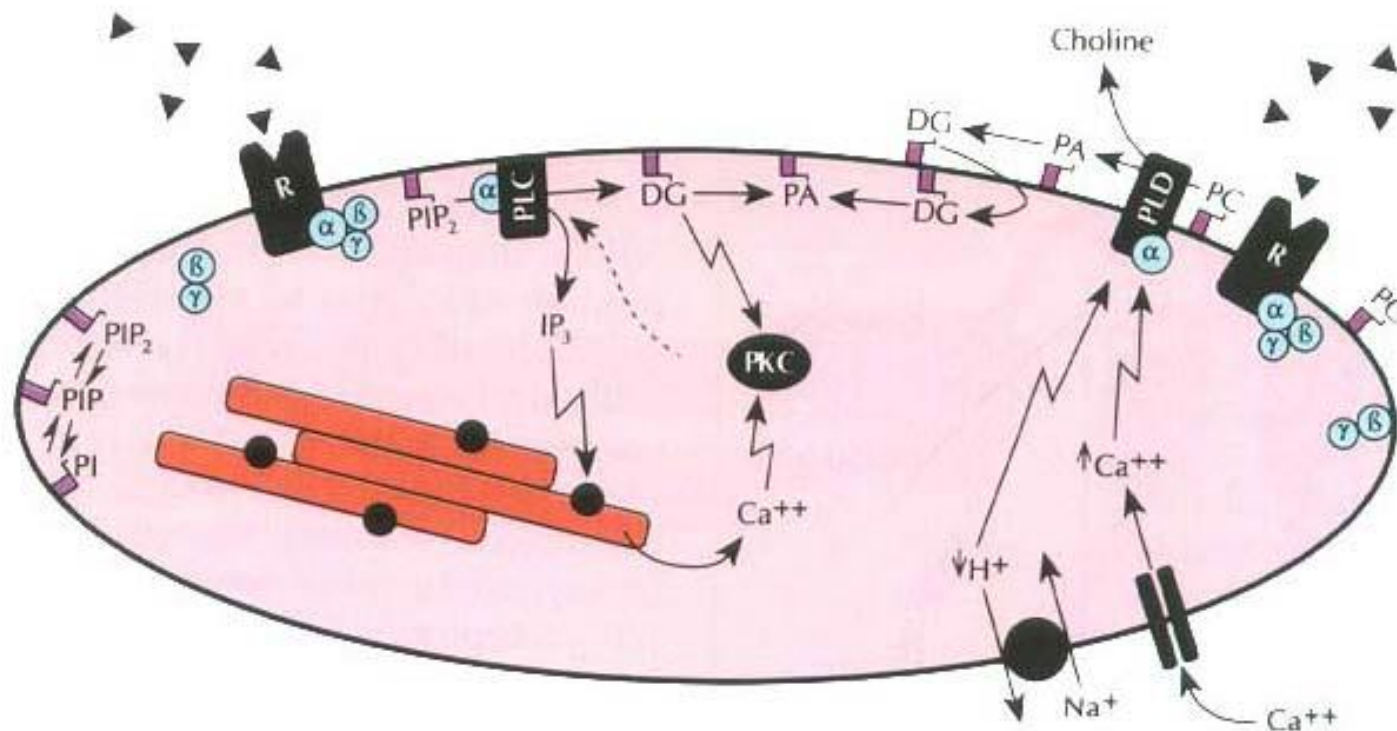
- kontrakce mesangia
- kontrakce eferentní arterioly
- reabsorpce Na v proximálním tubulu

Lokalizace ATII receptorů v ledvině

- 1-vazokonstrikce
- 2-omezeně vazokonstrikce a inhibice tvorby a uvolňování reninu
- 3-preferenční vazokonstrikce
- 4-kontrakce
- 5-Na⁺ reabsorpce
- 6-Na⁺ reabsorpce
- 7-vazokonstrikce
- 8-efekt neznámý



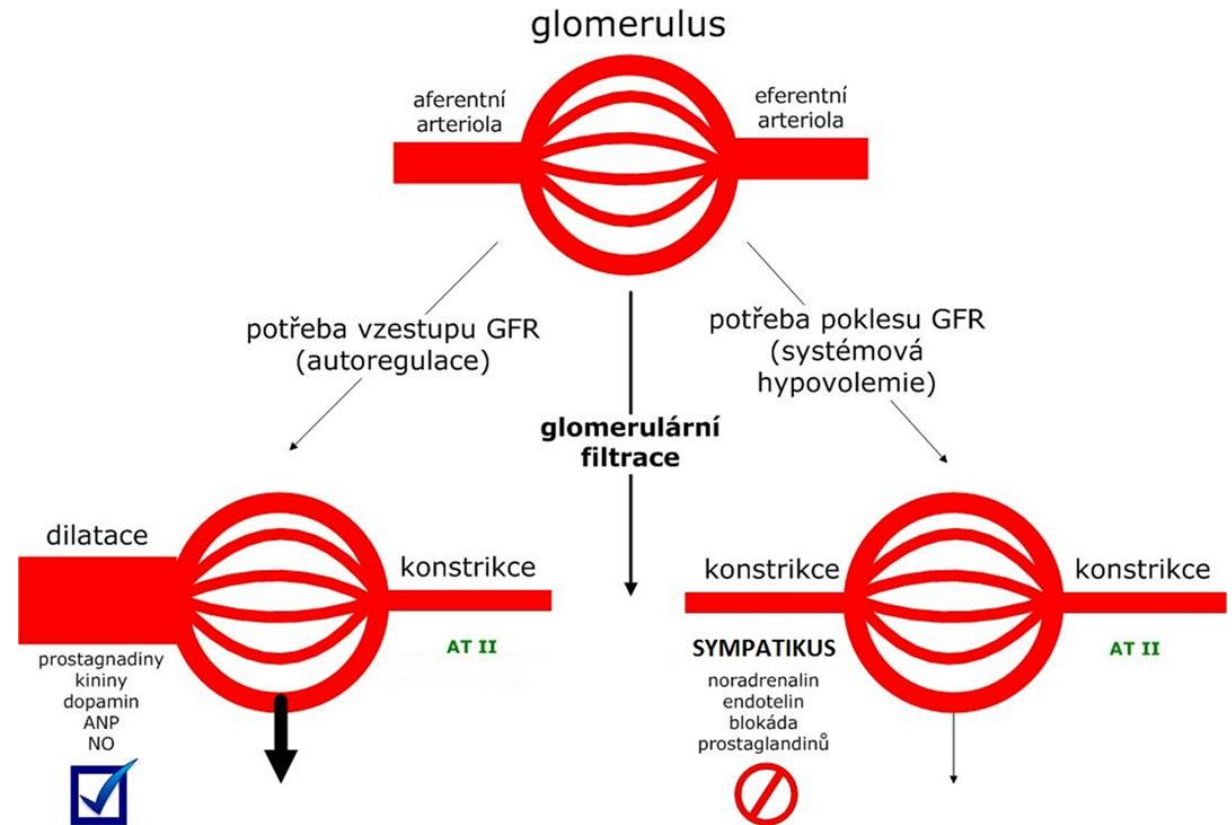
Signální kaskáda AT II

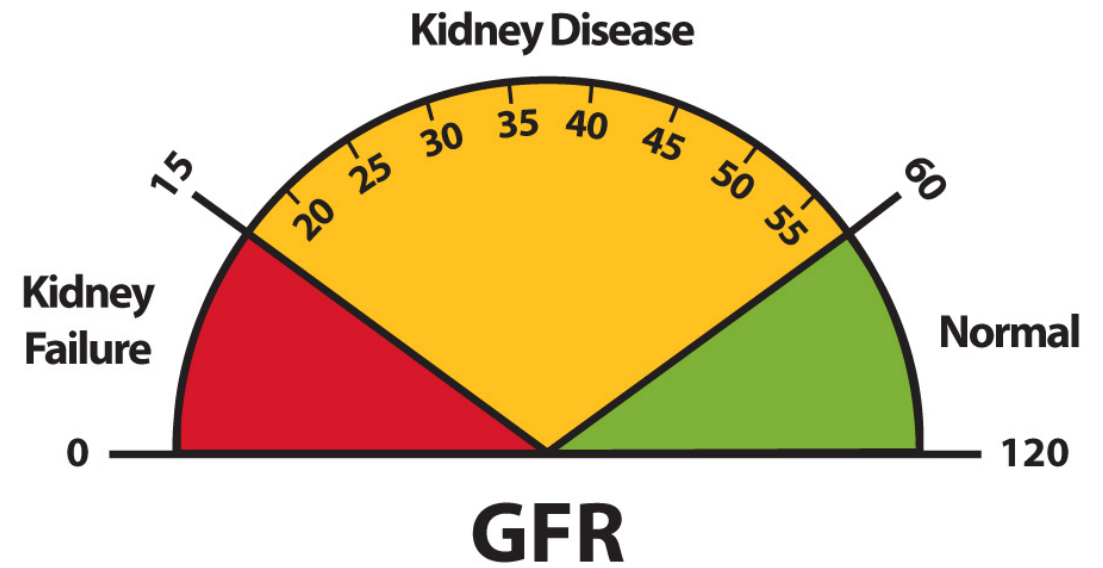


- AT II receptory vykazují bifazickou odpověď
 - (1) aktivace fosfolipázy C (PLC)
 - PIP₂ štěpen na IP₃ a DAG (mobilizace intracelulárního Ca)
 - (2) DAG aktivuje proteinkinázu C (PKC), hydrolyzuje fosfatidylcholin aktivací fosfolipázy D (PLD) a alkalizuje intracelulární prostředí

RBF je regulován v konfliktním zájmu

- při mírném poklesu systémového tlaku autoregulačně
 - snaha zachovat perfuzi ledviny, GFR a homeostázu
- při výrazném poklesu tlaku (emergentní cirkulační situace) je ledvina “odstavena” (centralizace oběhu)
 - pokud tato situace trvá dlouho, má své následky
 - kumulace odpadních produktů a změna ABR
 - případně s morfologickými důsledky (akutní tubulární nekróza)





METODY STANOVENÍ GFR

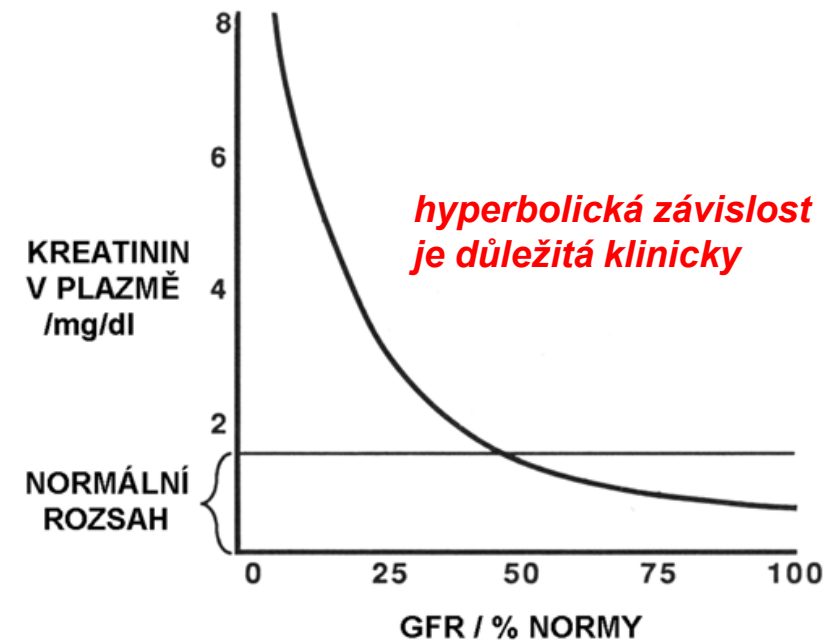
Měření resp. stanovení GFR

- GFR je základní parametr charakterizující ledvinné funkce
 - prakticky ho víceméně přesně odhadujeme, protože objem glom. filtrátu vytvořený za časovou jednotku **není přímo měřitelný**
- GFR také často určuje dávkování některých léků
 - příp. redukce dávky
- dostatečně přesně lze GFR určit
 - (1) stanovením **clearance** (mGFR) některých látek splňujících určité předpoklady (viz dále)
 - endogenní (méně přesné, ale klinicky velmi výhodné) – kreatinin, urea
 - exogenní (přesnější, ale rutinně klinicky problematické, použití ve vybraných situacích jako např. rychle prog. onemocnění, experimentálně aj.)
 - neznačený tracer – např. inulin
 - radiokontrastní - iohexol
 - radioaktivní isotop – $[^{51}\text{Cr}]$ EDTA, $[^{125}\text{I}]$ iothalamate, $[^{99}\text{Tcm}]$ DTPA
 - (2) **odhadem** GFR (eGFR) na základě plazmatických hladin endogenních látek **pomocí rovnice**
 - kreatinin - Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI, ...
 - jiné endogenní markery (volně filtrované a kompletně degradované tubulárními buňkami)
 - β 2-mikroglobulin, cystatin C, ...



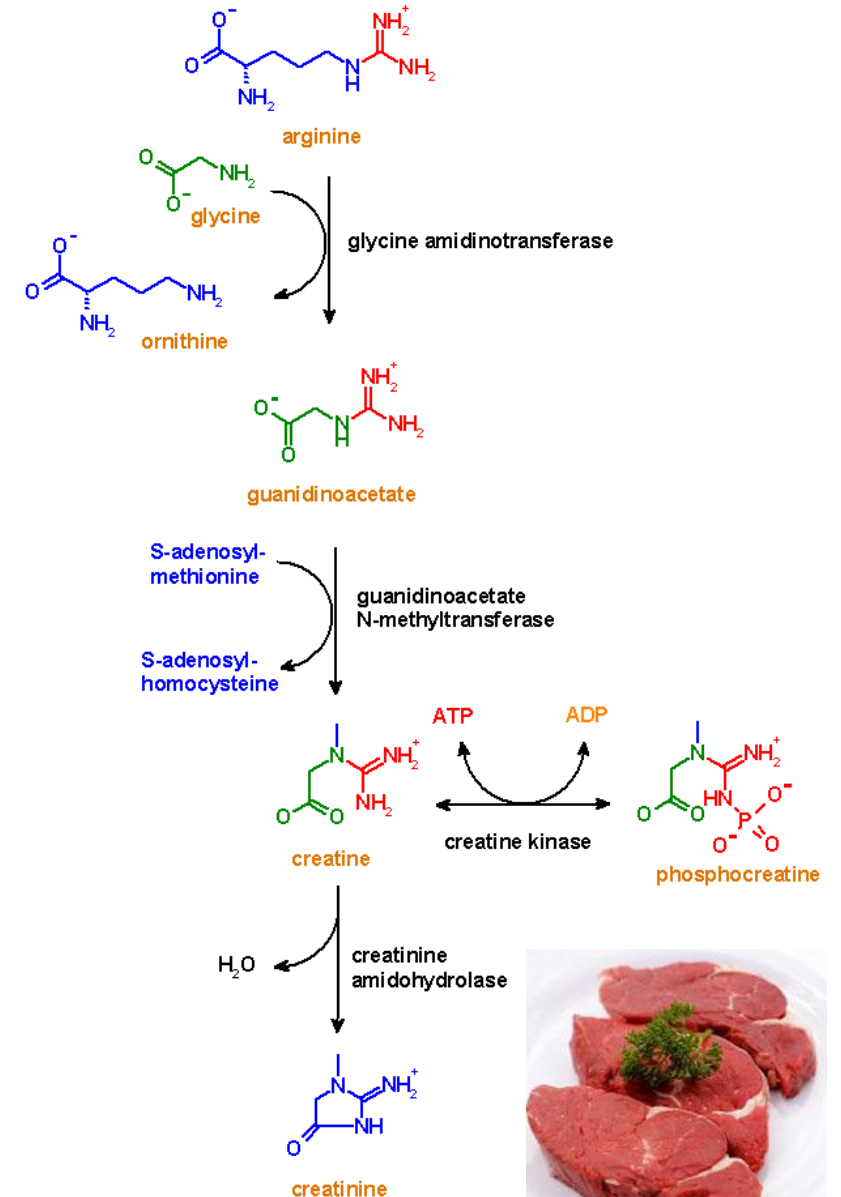
Clearance

- látka musí splnit určité předpoklady
 - nízkomolekulární, volně filtrované do moče, neváží se na bílkoviny plazmy
 - nepodléhají další degradaci
 - nepodléhají tub. reabsorpci ani sekreci
 - koncentrace v plazmě a analogickém objemu glom. filtrátu je stabilní
 - detekční metoda je jednoduchá, levná a standardizovatelná (mezi pracovišti)
- v tom případě koncentrace v definitivní moči se pak změní tolikrát, kolikrát klesl objem oproti glom. filtrátu
 - **$[P] \times GF = V \times [U]$**
- clearance látky X = **objem plazmy úplně očištěný za jednotku času od látky X**
 - rozměr: objem/čas
 - vyžaduje sběr moči za čas
 - ideálně 24 hodin, často méně

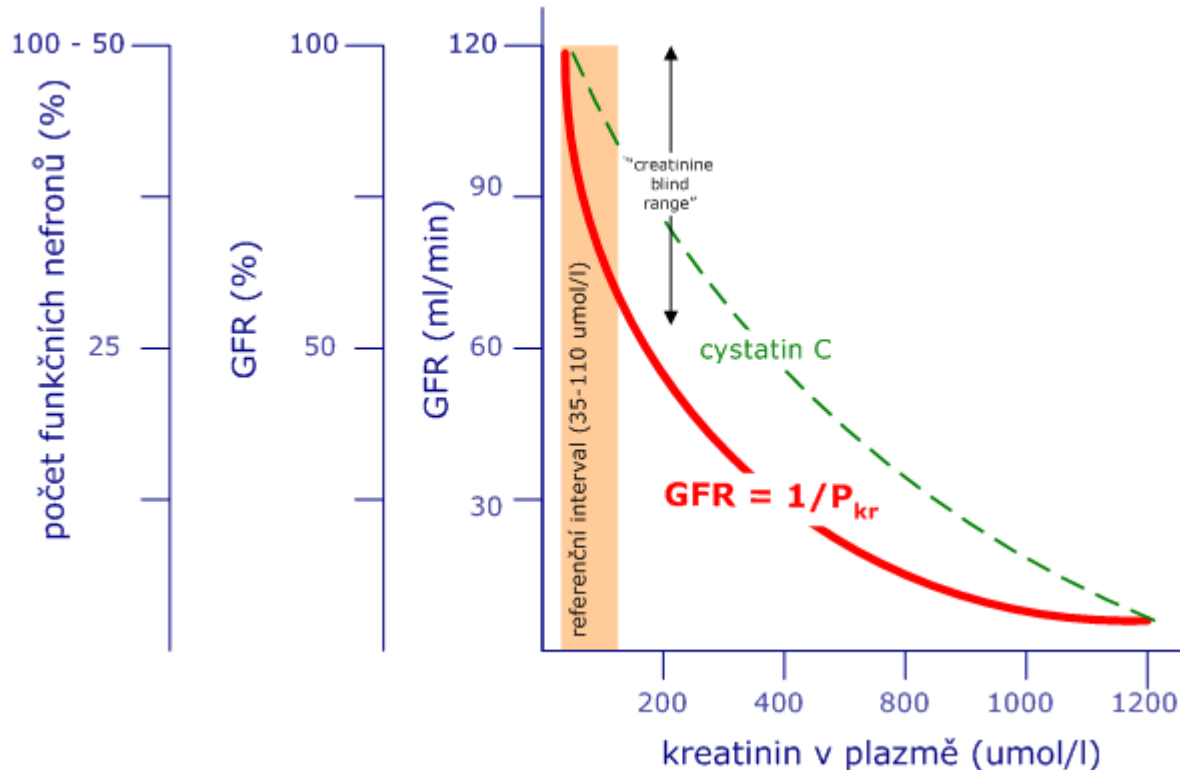


Kreatinin

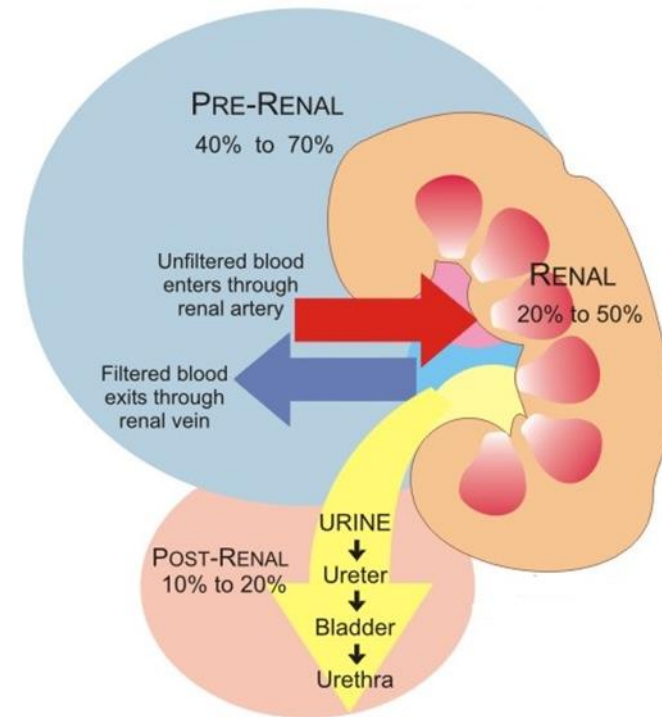
- vzniká ve svalech z kreatinu (a ten z kreatinfosfátu)
- při průchodu ledvinou je z 90% filtrován, z 10% secernován do moči tubuly
 - tzn. clearance kreatininu nadhodnocuje GFR
 - podíl tubulární sekrece roste při poklesu flitrace (pokles počtu fungujících nefronů)
 - tzn. čím menší GFR, tím méně přesné stanovení GFR pomocí Ckr, ale i přesto je kreatinin nejlepším endogenním ukazatelem GFR
- možný problém s kvantitativním sběrem moči
 - nedostatečná spolupráce pacienta
- koncentrace S-kreatininu je přímo úměrná svalové hmotě organismu (a tedy nepřímo závislá na věku a pohlaví)
 - plazmatický kreatinin = 35 – 100 $\mu\text{mol/l}$, produkce 1.2mg/min
 - proto často korekce na stand. 1.73m²
 - ale ani to nemusí odstranit diskrepanci
 - 25-letý atlet x 60-letý obézní muž = stejná váha a povrch
- intraindividuální kolísání nepřesahuje 10 - 15%
 - hladiny rostou po fyzické námaze
 - při příjmu exogenního kreatininu (maso)
 - zejména smažené



Vztah plazmatické hladiny kreatininu a GFR!!!



- CAVE – GFR významně neklesá při ztrátě do cca 50% funkčních glomerulů
 - můžu se s jednou ledvinou narodit, přijít o ni nebo ji darovat pro Tx
- při progresivním postižení ledvin (>50% dalších funkčních glomerulů, tj. téměř $\frac{3}{4}$ fyziologické kapacity) není iniciální pokles GFR (do cca 50% výchozí hodnoty) provázen významnějším vzestupem [Kr]
 - nelineární (hyperbolická) závislost [Kr] a GFR
 - při dalším poklesu začnou plazm. hladiny růst strměji
 - teprve tehdy má hodnocení plazmatických hladin nějakou výpovědní hodnotu
- teprve při poklesu GFR >50% roste [Kr] (a projevují se také další lab. a klin. příznaky)
 - v iniciálních stadiích renálních chorob je [Kr] neinformativní
 - při normální [Kr] nelze vyloučit pokles GFR a musím znát buď mGFR nebo eGFR
 - v pokročilejších je naopak [Kr] velmi citlivý ukazatel
- odhadnutý (estimated) GFR (eGFR)
 - při znalosti hyperbolického vztahu výpočet GFR podle plazmatických hladin kreatininu, věku, pohlaví, BMI, etnika, ...
 - Cockcroft-Gault a jiné rovnice (MDRD, CKD-EPI) → matematicky zohledňují hyperbolickou závislost



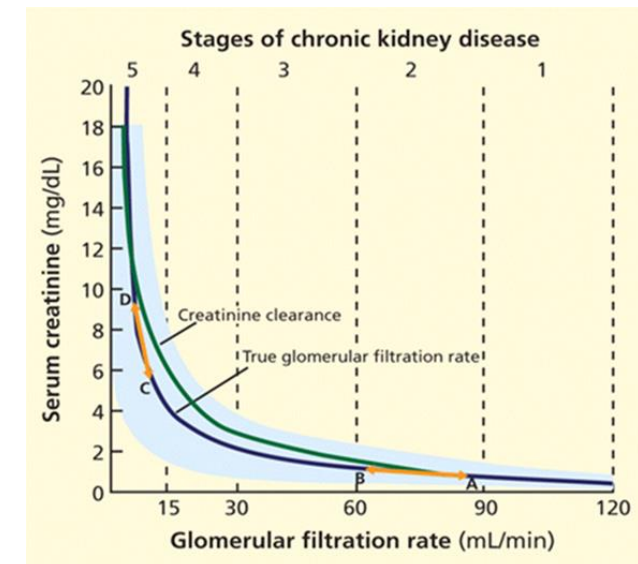
AKUTNÍ SELHÁNÍ LEDVIN (ASL) RESP. ACUTE KIDNEY INJURY (AKI)

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

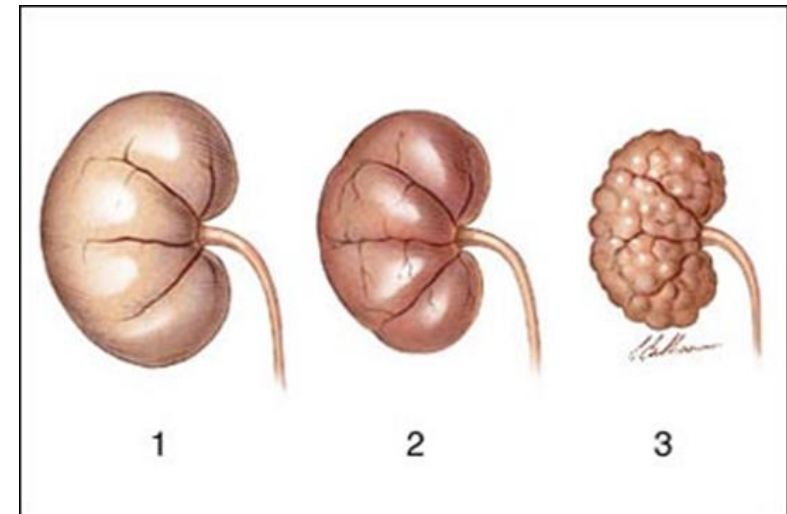
Stages of CKD

Stage	Description	GFR ml/min/1.73m ²	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 ++



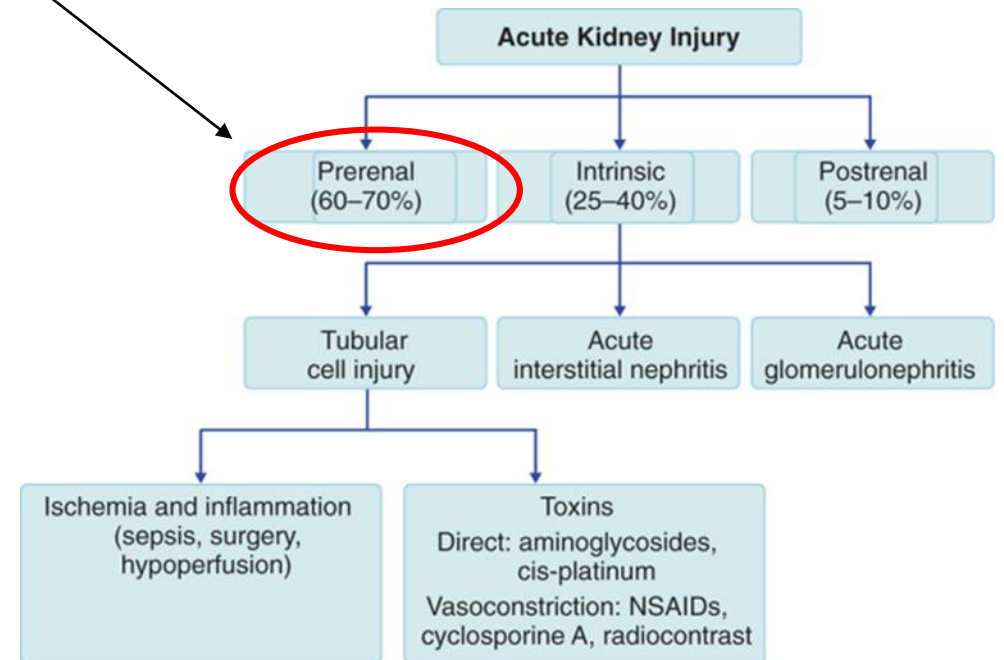
Terminologie - selhání ledvin

- 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**



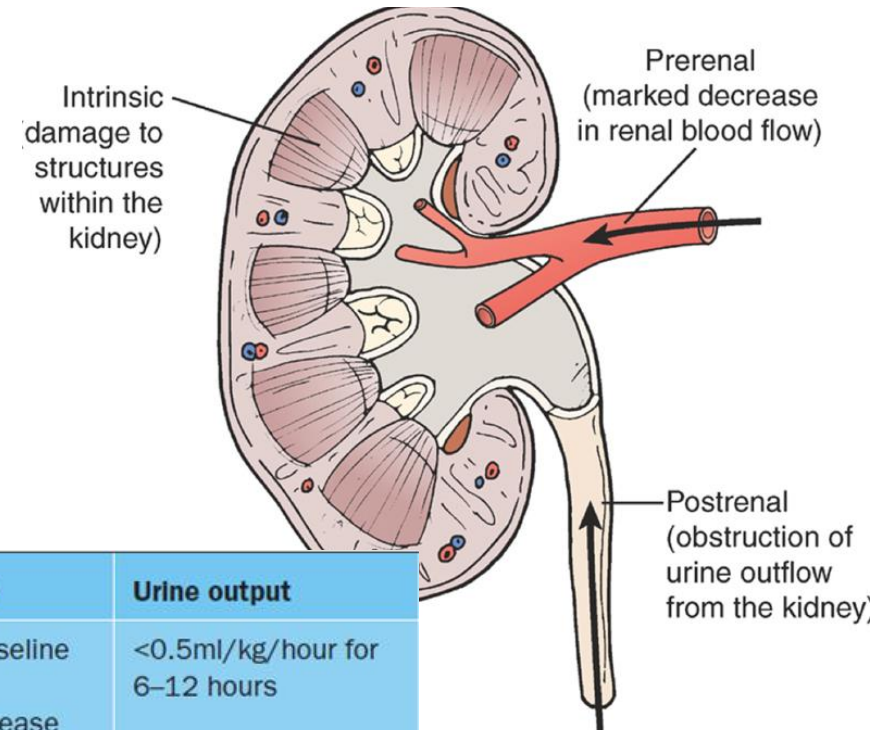
Kdo je postižen resp. ohrožen AKI

- u **5–20% kriticky nemocných pacientů** dojde k episodě AKI, 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 $\mu\text{mol/l}$)
 - **mnohočetnými komorbiditami** (zejm. onemocnění srdce a jater)
 - renovaskulární onemocnění nalézáno u 34% starých lidí se srd. selháním!
 - pacienti léčení **NSAID a ACEIs/ARBs**
- 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

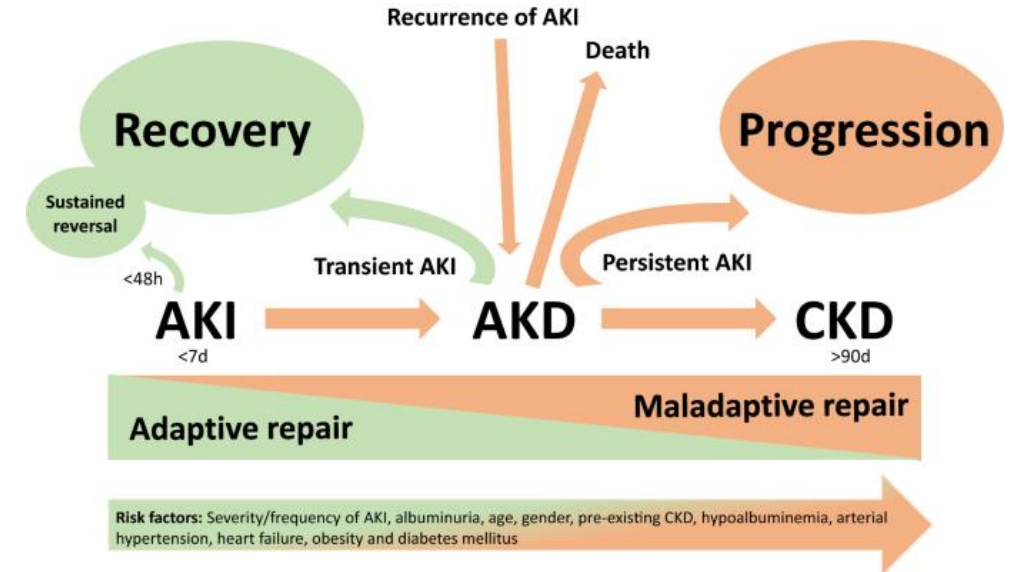
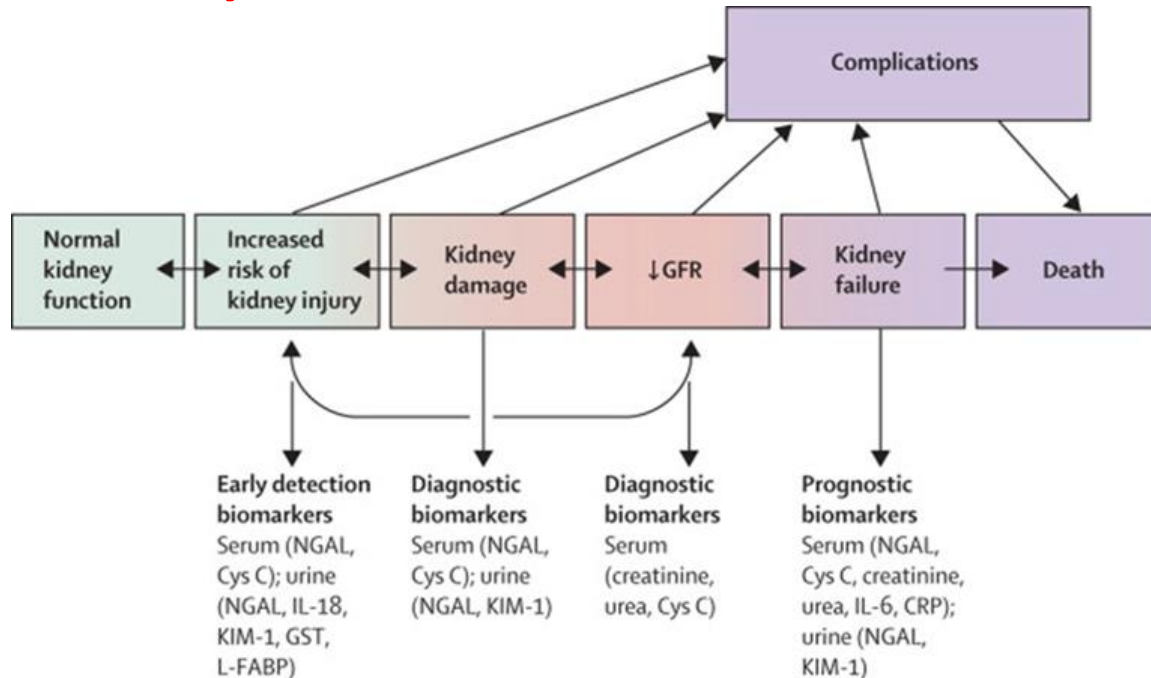
- náhle (v horizontu **hodin až dní**) vzniklý významný pokles glomerulární filtrace a exkrečních funkcí obou ledvin
- klasifikace do 3 stádií AKI na základě sCr hodnot a diurézy resp. potřeby náhrady funkce ledvin (renal replacement therapies, RRT)
 - oligurie < 500 ml/den
 - anurie < 100 ml/den
 - 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



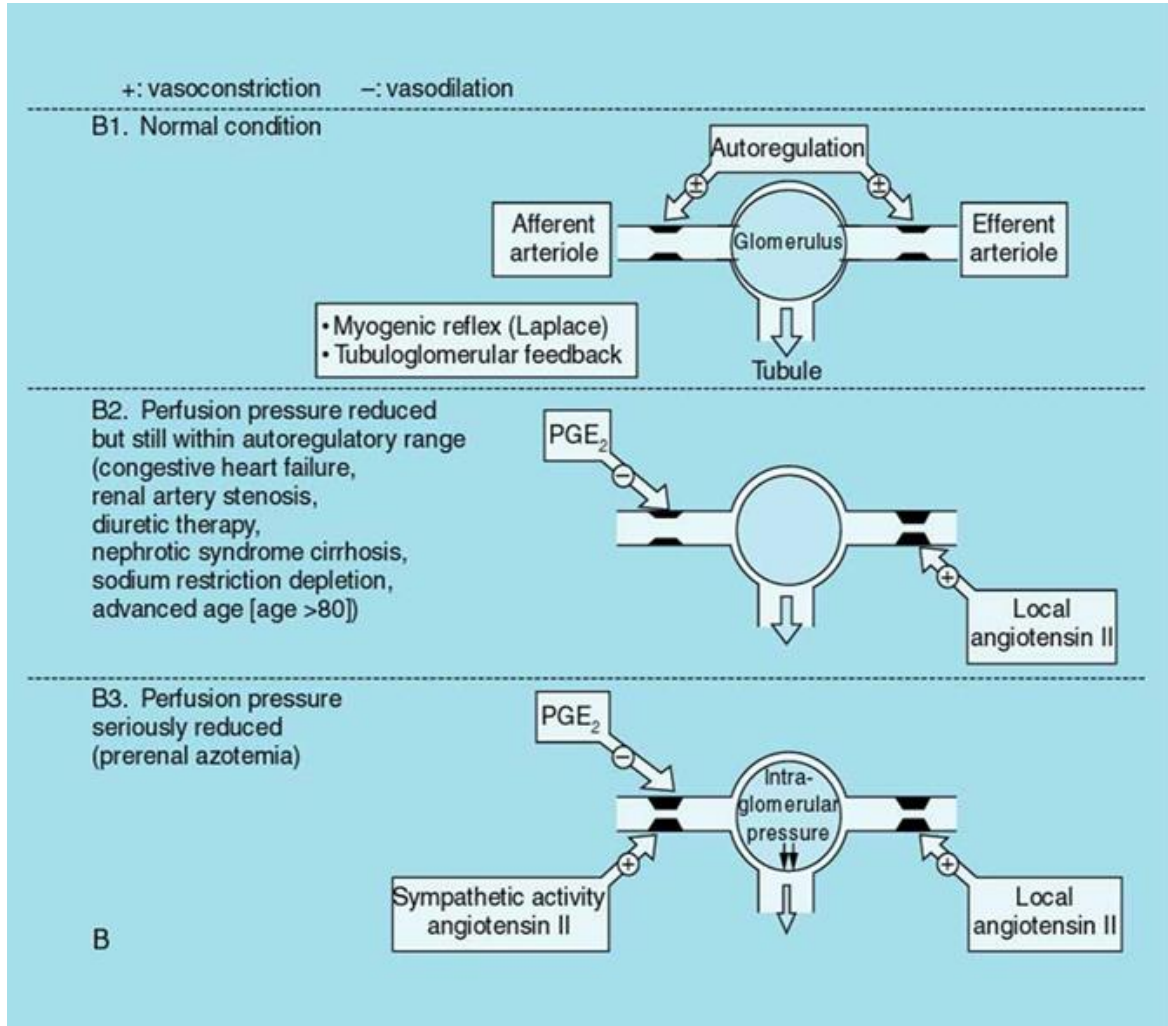
Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥26.5 μmol/L increase	<0.5 ml/kg/hour for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/hour for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥353.6 μmol/L OR Initiation of renal replacement therapy	<0.3 ml/kg/hour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

Dynamika AKI

- ačkoliv AKI **může být reverzibilní, ale kompletní normalizace funkce ledvin není běžná**
 - každá epizoda AKI je spojena s významnou mortalitou a trvalými následky vč. CVD, CKD a příp. ESRD
- pro odhad prognózy a monitoraci vzniku a průběhu AKI by bylo s výhodou sledovat dynamiku poškození ledvin citlivěji než jen pomocí GFR a diurézy = **biomarkery**



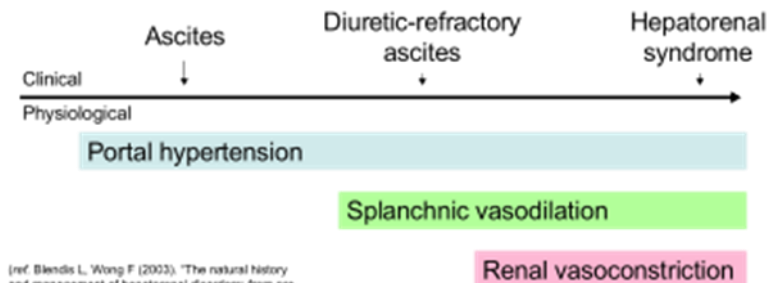
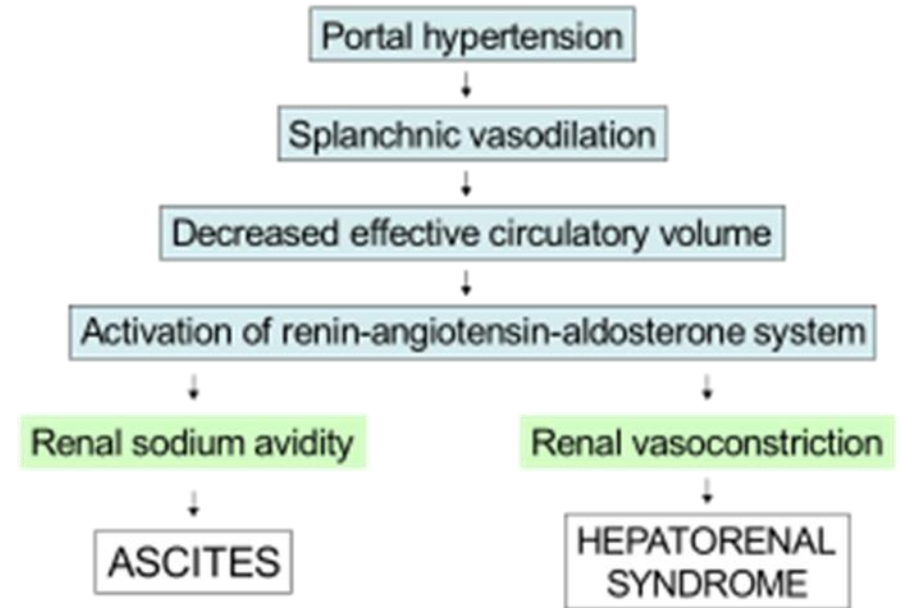
(A) pre-renální AKI



- pokles TK s následným snížením perfuze jinak normálních ledvin **pod pásmo autoregulace**
 - (i) selhání srdce jako čerpadla (akutní srdeční selhání & kardiogenní šok)
 - akutní infarkt myokardu
 - arytmie s velmi nízkým srdečním výdejem
 - perikardiální tamponáda
 - (ii) systémová hypovolemie resp. deplece intravaskulárního objemu a násl. hypotenze
 - ztráta celé krve (hemoragie)
 - ztráty tekutiny GIT či plazmy tělním povrchem (popáleniny)
 - (iii) snížení efektivního cirkulujícího objemu (se zadržením celk. tekutiny mimo oběh)
 - kongestivní srdeční selhání
 - jaterní cirhóza (ascites)
 - peritonitis
 - (iv) pokles odporu v systémové cirkulaci (systémové vazodilatace) a násl. renální vazokonstrikce (při centralizaci oběhu)
 - sepsa
 - nepřiměřená antihypertenzní terapie
 - (v) při vzniku **akutní tubulární nekrózy** přechází v **renální AKI**

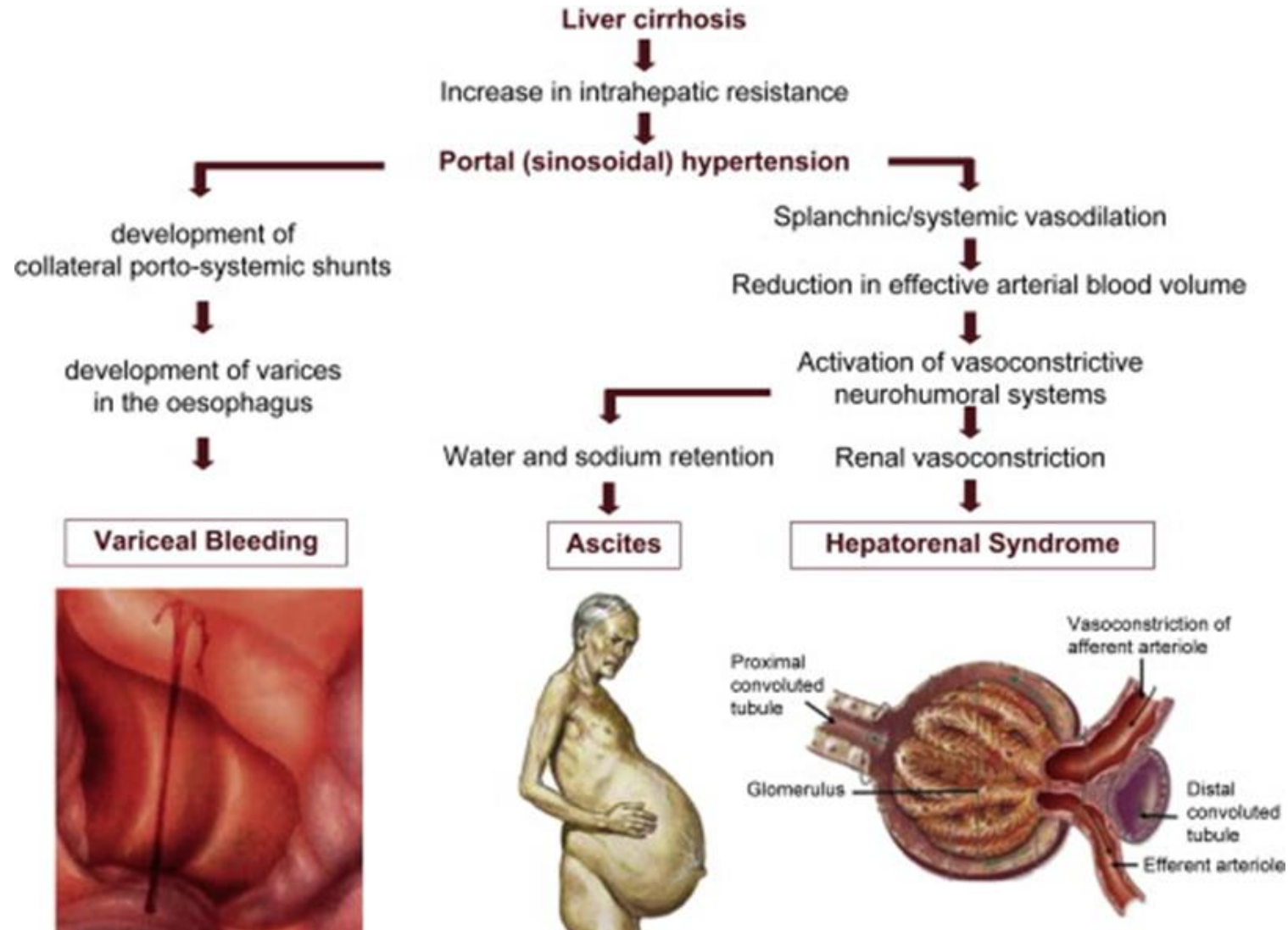
Pre-rAKI příklad (1): Hepatorenální syndrom

- pre-renální forma ASL 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



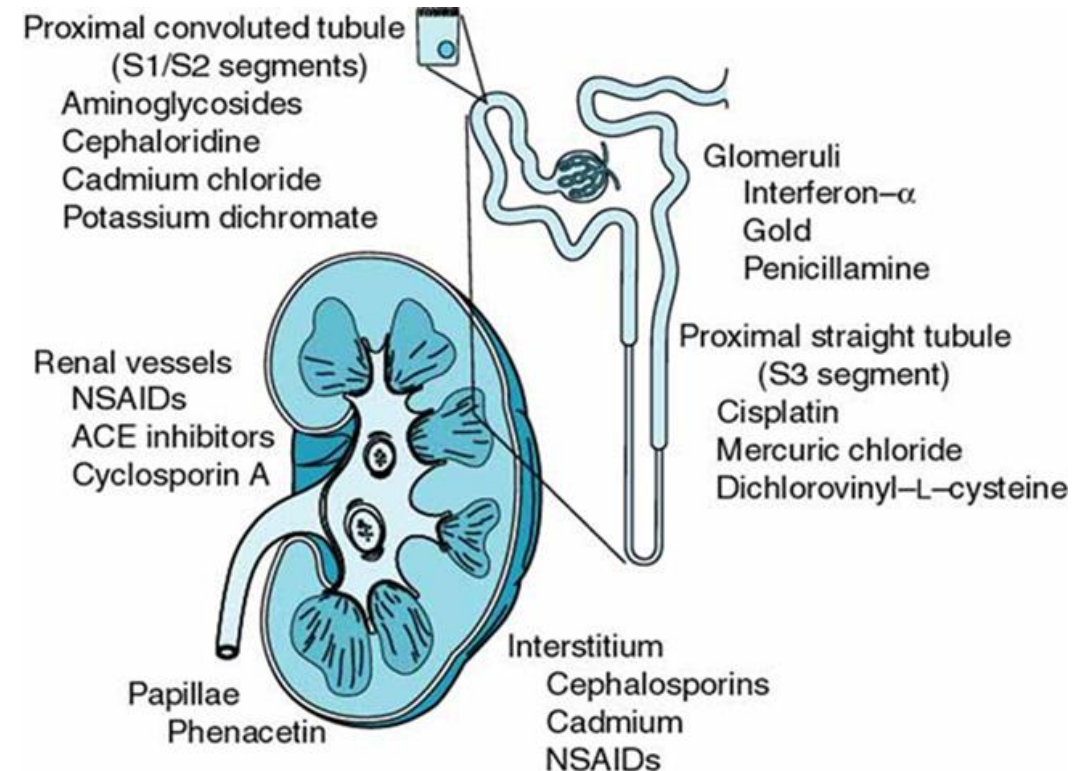
[ref. Blendis L, Wong F (2003). "The natural history and management of hepatorenal disorders: from pre-ascites to hepatorenal syndrome". Clin Med 3 (2): 154-9. PMID 12737373.]

Cirkulační abnormality u jaterní cirhózy

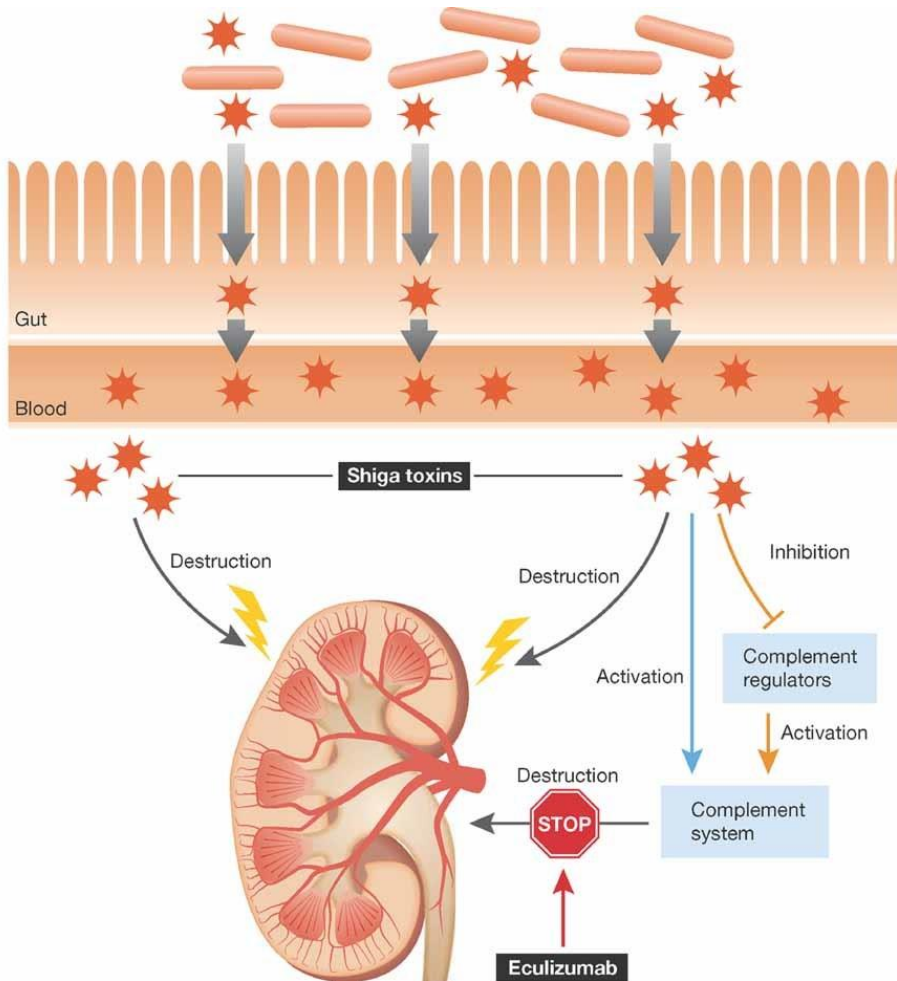


(B) renální (intrinsické) AKI

- primárně postižena určitá strukturní součást ledviny (glomerulus nebo tubulointersticiium) anebo následek pre-renálního AKI (ischemie)
- (i) postižení ledvinných cév
 - obstrukce ledvinných cév
 - embolie do renální arterie
 - bilaterální stenóza či trombóza ren. arterie
 - trombóza renálních vén (viz trombofilie při nefrotickém syndromu)
 - změněný odpor ledvinných cév
 - ↓ postglomerulárního odporu (**ACEi/ARBs**)
 - ↑ preglomerulární odpor (intrarenální vazokonstrikce)
 - **inhibitory COX1/antiflogistika**, ...
 - neznámý mechanismus (reakce na **RTG kontrastní látky**...)
 - alergické/autoimunitní poškození ledvinných cév
 - vaskulitidy
 - hemolyticko-uremický syndrom
- (ii) glomerulární nemoci – akutní glomerulonefritidy
 - rychle progredující glomerulonefritidy (viz srpkovitá RPGN)
- (iii) ak. tubulární poškození (akutní tubulární nekróza)
 - ischemie
 - **toxiny/léky**
 - obstrukce válci (hemolýza, rhabdomyolýza, paraprotein)
- (iv) akutní nemoci intersticia
 - **toxo-alergické** (léky!!)
 - infekční (hematogenní nebo ak. pyelonefritida)
 - idiopatické

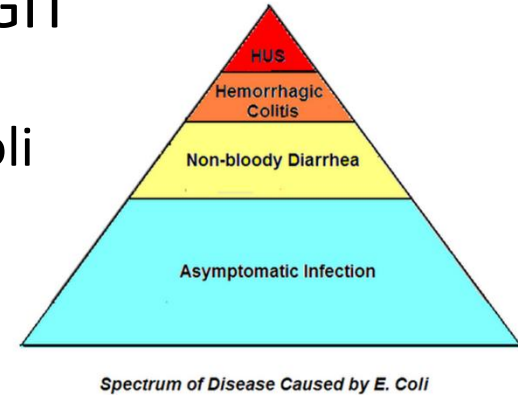


RenAKI příklad (1): Hemolyticko-uremický



Upon infection, EHEC bacteria stay in the gut, but the released Shiga toxin is taken up and circulates in the blood affecting several organs, primarily the kidney. Apart from the direct toxic effect on cells, Shiga toxin activates the alternative pathway of complement (blue arrow) and this activation is enhanced by binding of the toxin to the major fluid phase complement inhibitor, factor H, debilitating its protective function (orange arrow).

- nejčastější příčina AKI u dětí
- způsobený nejčastěji bakteriálním „shiga“ toxinem při některých GIT infekcích (ale i jinak)
 - enterohemoragická forma E. coli
 - shigellové dyzenterie
 - pneumokokové infekce
- toxin způsobí
 - poškození erytrocytů = hemolytická anémie
 - zdroj hemoglobinurie → precipitace v tubulech a jejich obstrukce
 - také trombocytopenii
 - krvácivé projevy
 - AKI
 - přímo a aktivací komplementu

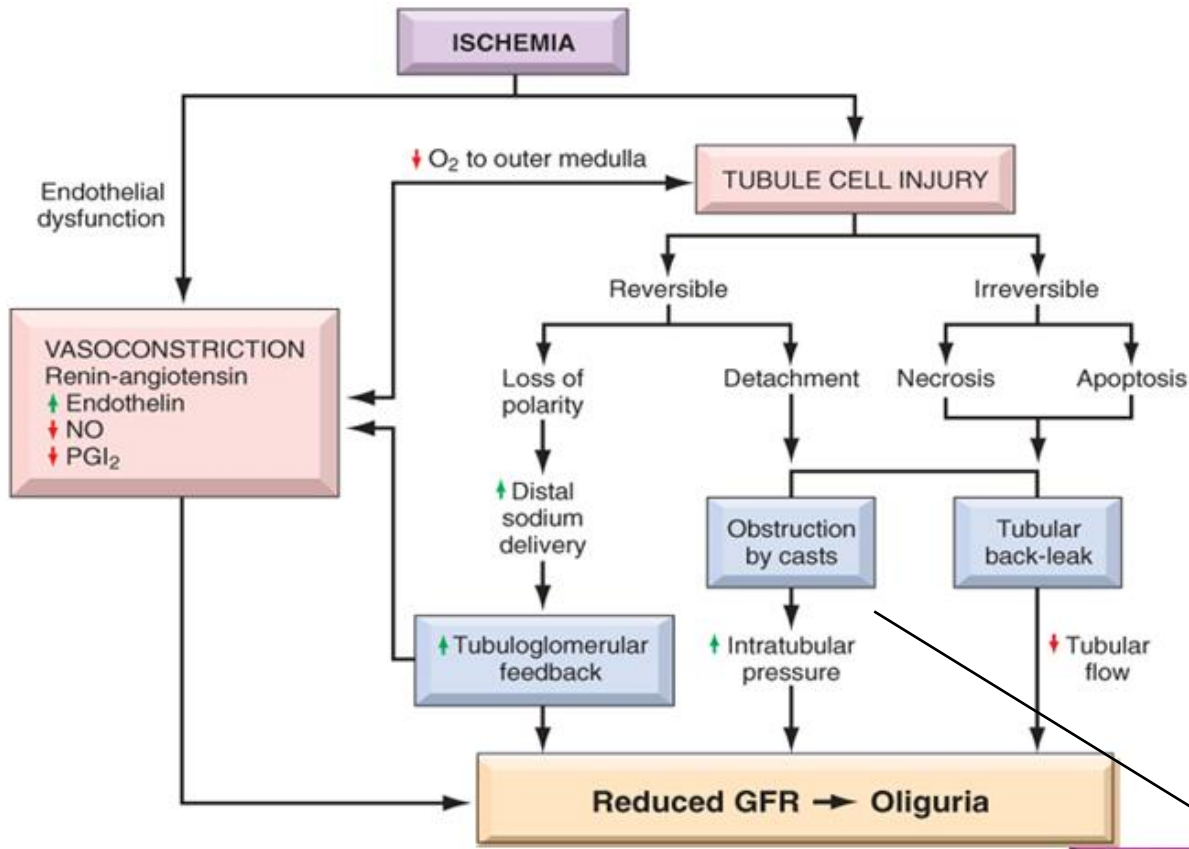


RenAKI příklad (2): Akutní tubulární nekróza (ATN)

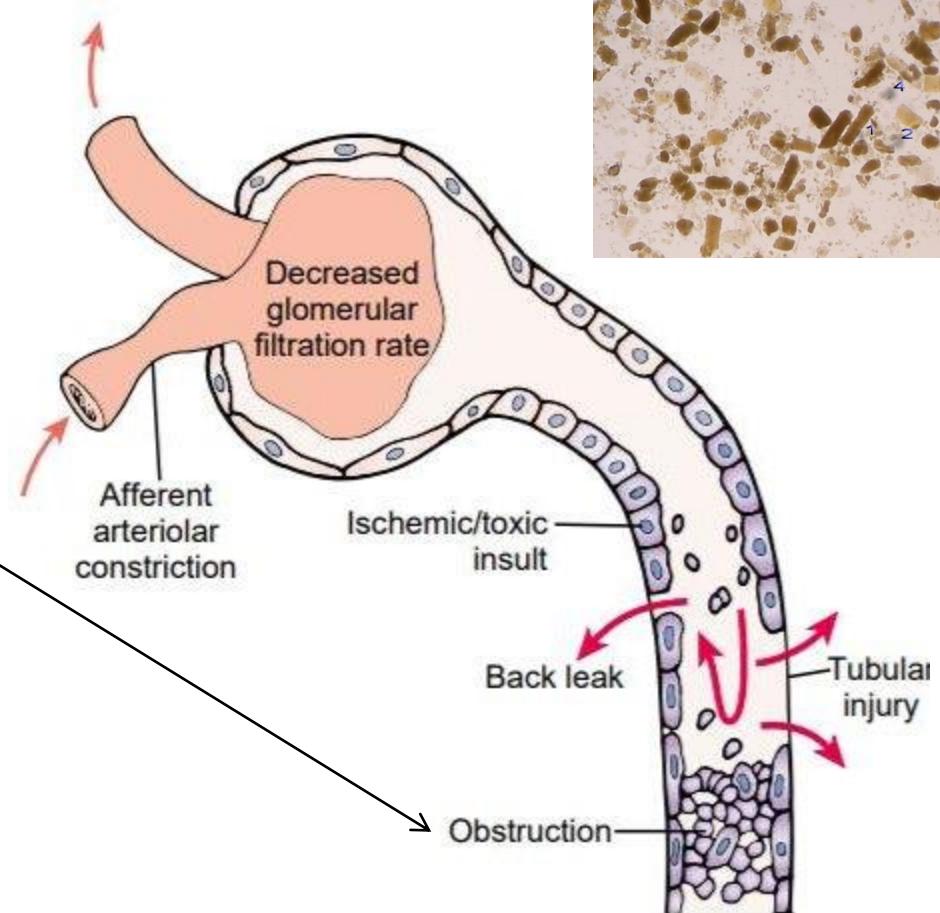
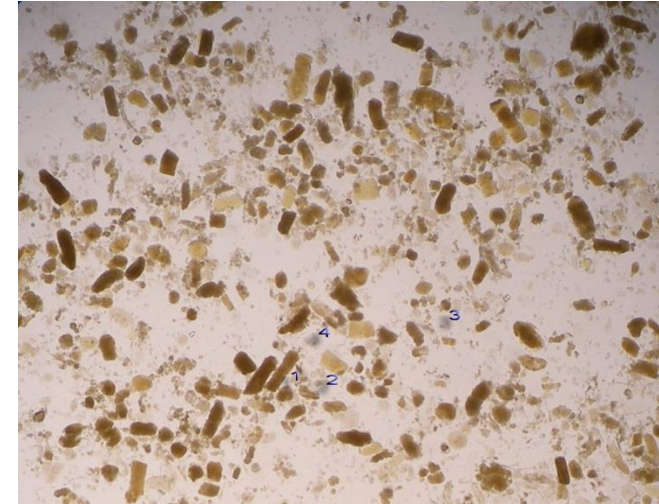


- etiologie
 - (1) ischemická – viz obrázek dále
 - (2) toxická
 - léky
 - antibiotika, antivirotika, antifungicida, cytostatika
 - toxiny (bakteriální) a metabolity (myoglobin, hemoglobin)
 - radiokontrastní nefropatie
 - toxiny z prostředí (těžké kovy jako rtuť či arsen)
- příčiny vulnerability tubulů 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**

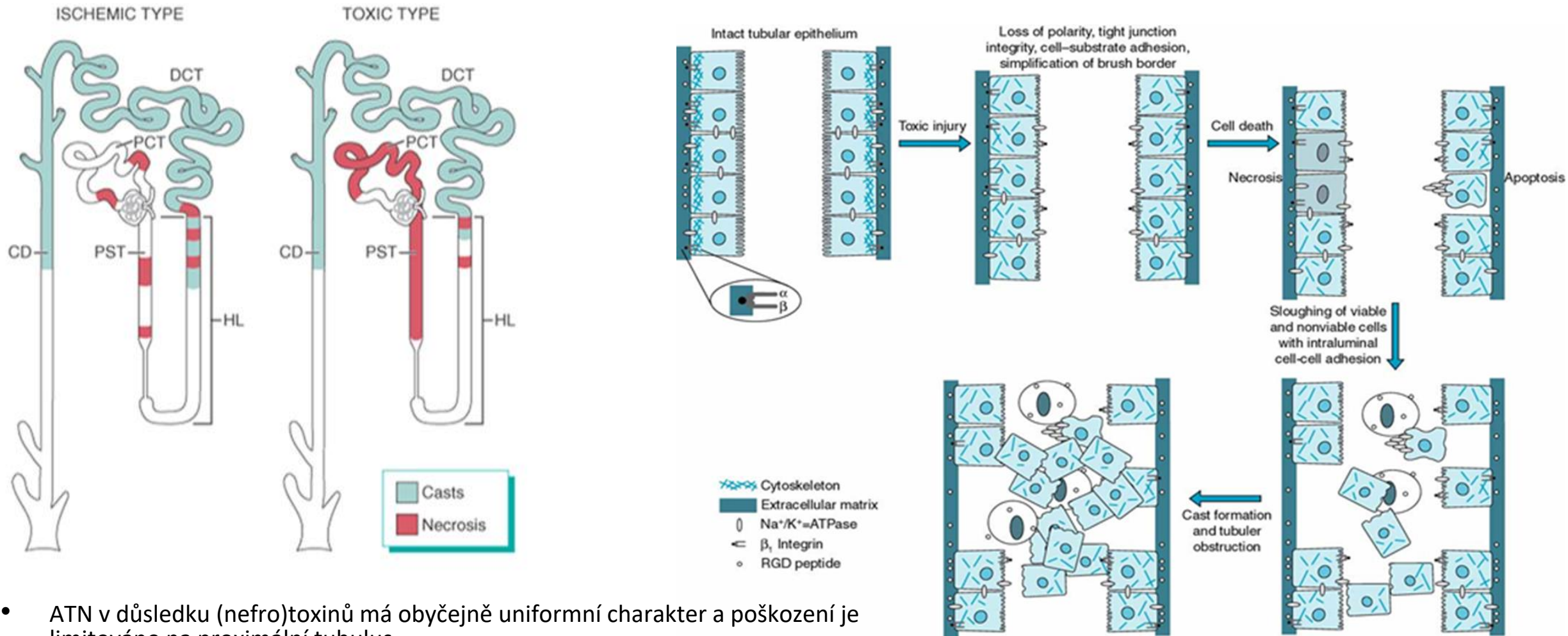
Patogeneze a mechanismus oligurie při ATN



pigmented granular ("muddy brown") casts in urinary sediment

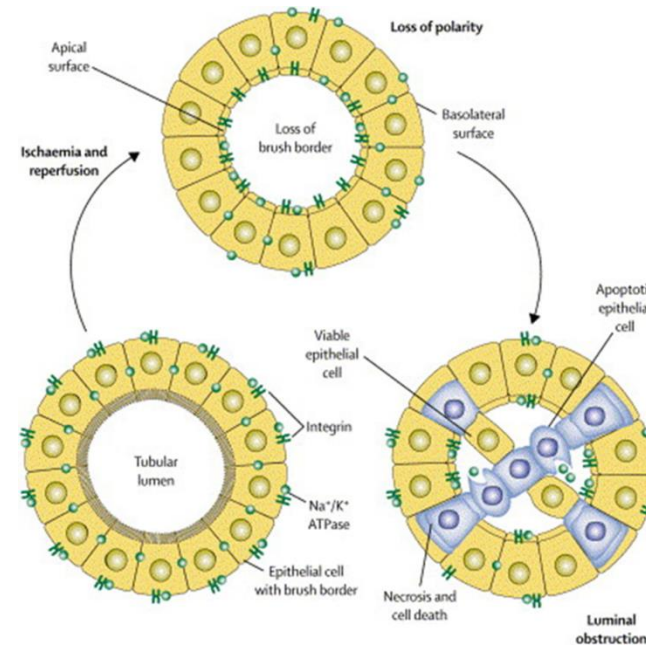
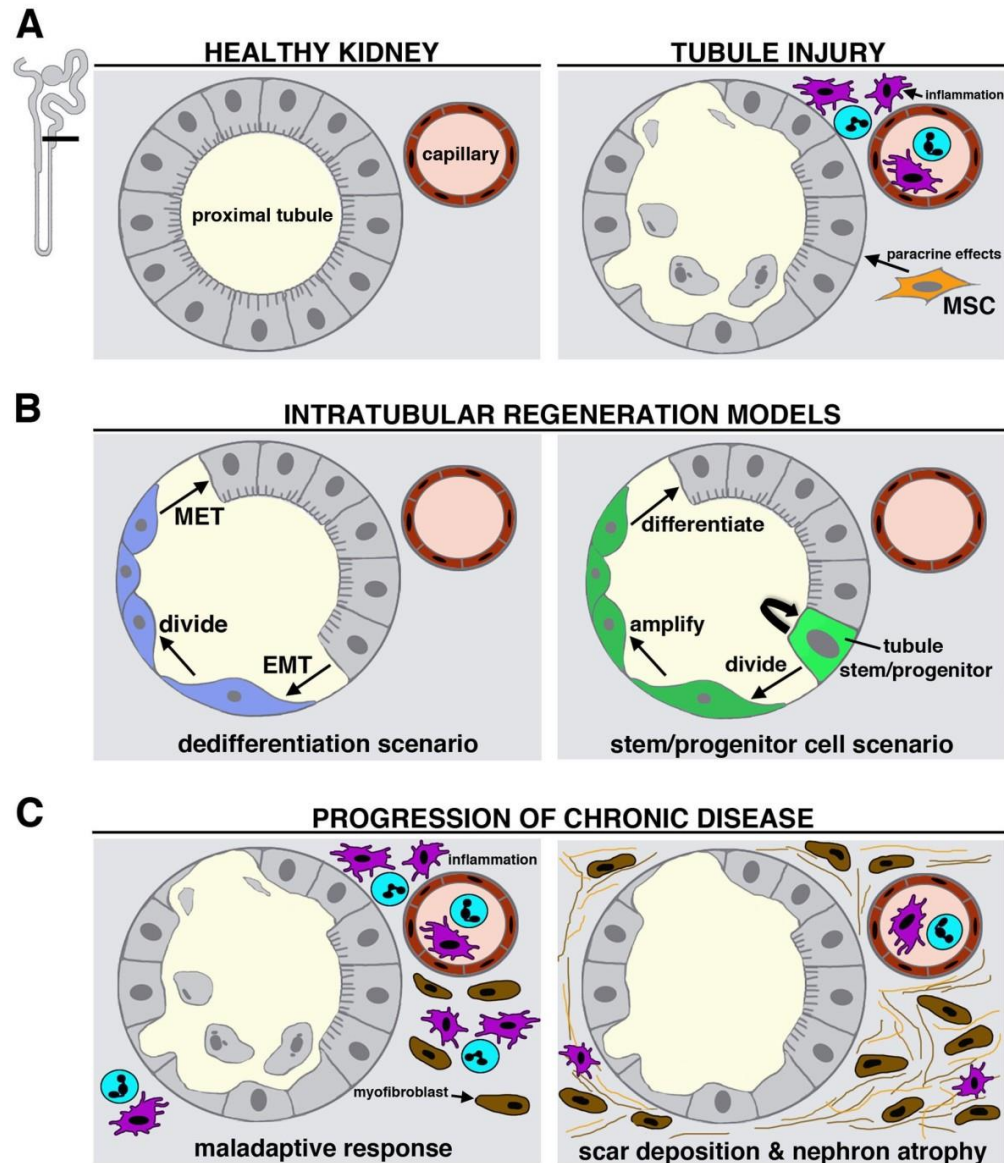


Typy tub. poškození při ATN a tvorba válců



- ATN v důsledku (nefro)toxinů má obvyčně uniformní charakter a poškození je limitováno na proximální tubulus
- ischemická ATN má tendenci k difuznějšímu (segmentálnímu) poškození zahrnujícím jakoukoliv část nefronu

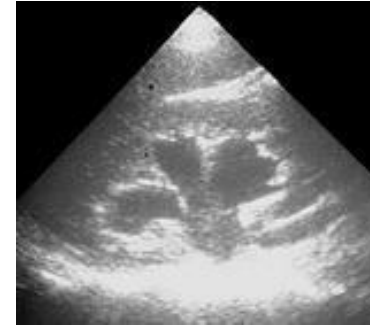
Tubular changes in ATN pathophysiology and reversibility of ATN



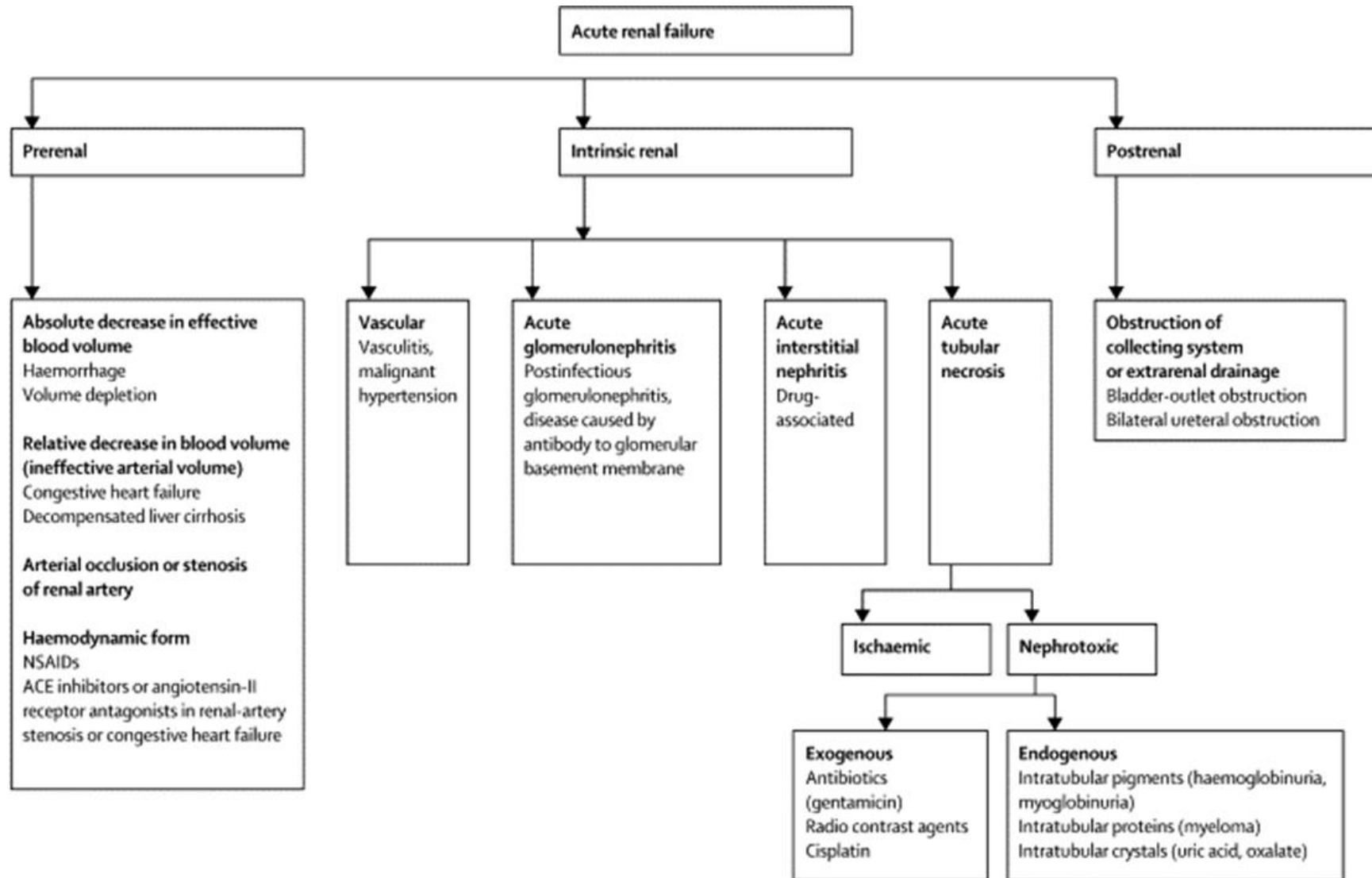
- morphological changes occur in the proximal tubules, including loss of polarity, loss of the brush border, and redistribution of integrins and sodium/potassium ATPase to the apical surface. Calcium and reactive oxygen species also have roles in these morphological changes, in addition to subsequent 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

(C) post-renální AKI

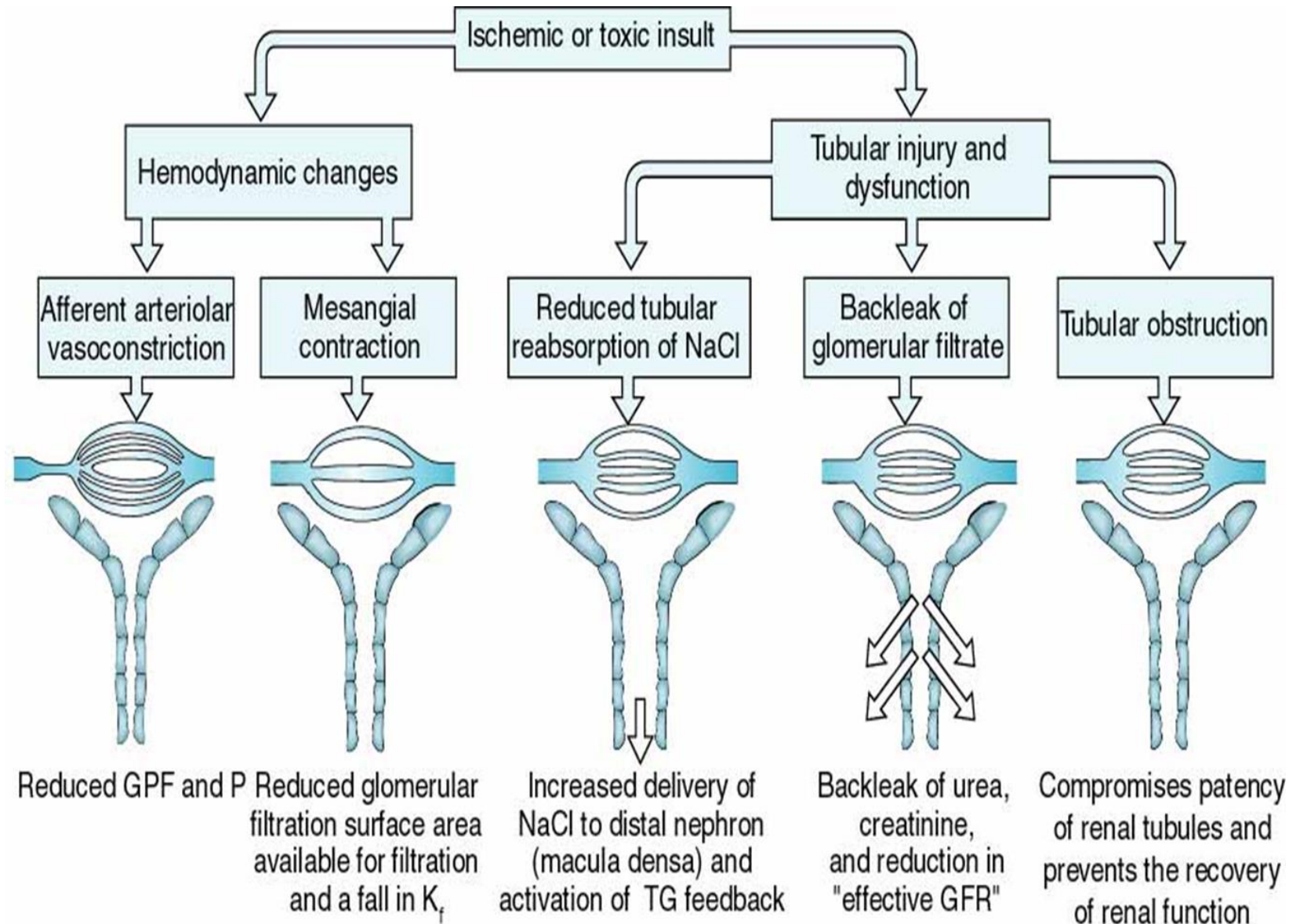
- obstrukce vývodných cest močových
 - bilaterální
 - unilaterální u solitární ledviny nebo při současné reflexní anurii
 - i při jednostranné obstrukci v důsledku bolesti při renální kolice
 - močové kameny
 - benigní hypertrofie prostaty
 - tumory prostaty, měchýře, střeva, ovaria...
 - retroperitoneální fibróza nebo hematom
 - neurogenní 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**



Shrnutí etiologie jednotl. typů ASL/AKI

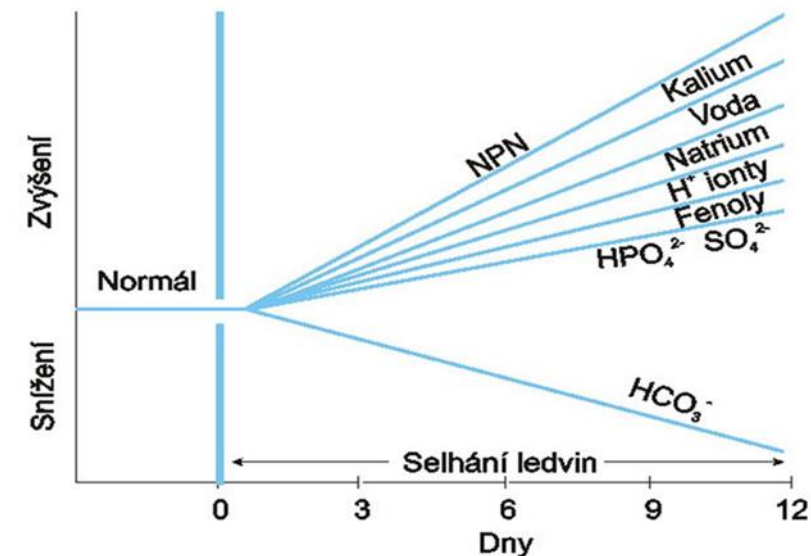
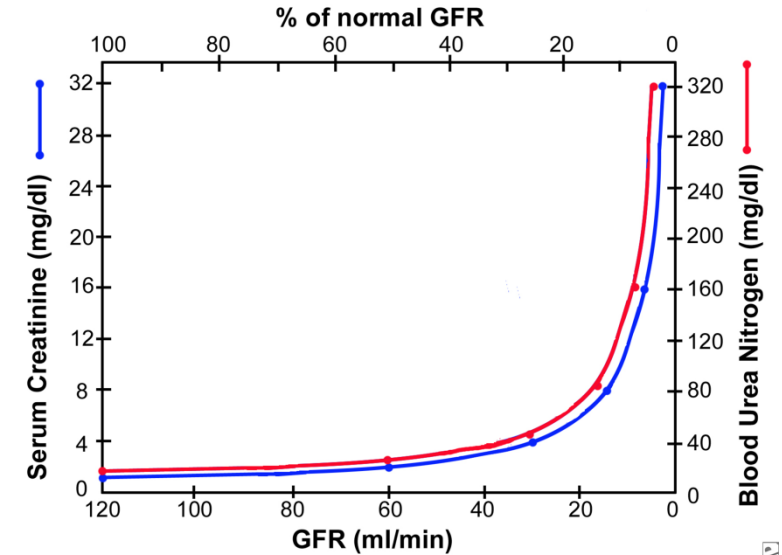


Shrnutí patogenetických mechanismů ASL/AKI



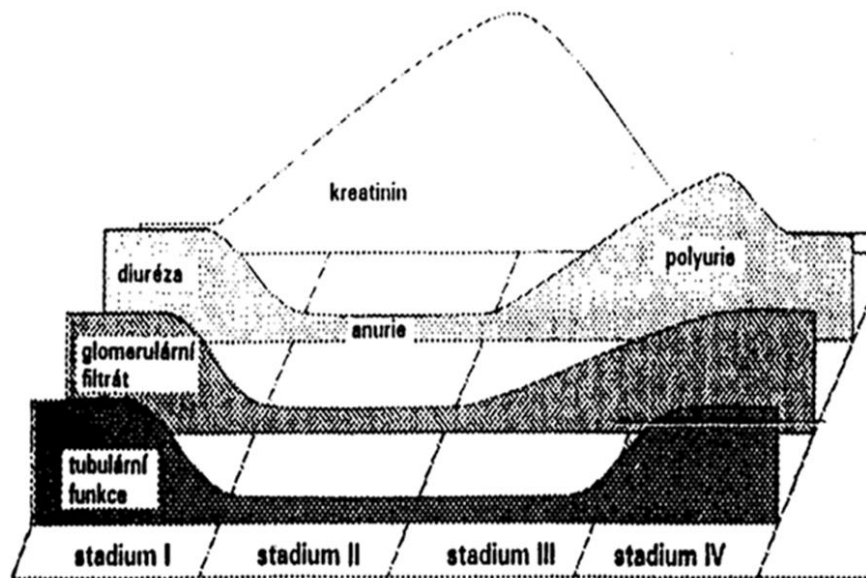
Změny vnitřního prostředí u ASL/AKI (+ dg.)

- 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 $P_{\text{urea}}/P_{\text{kreat}}$
 - 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**



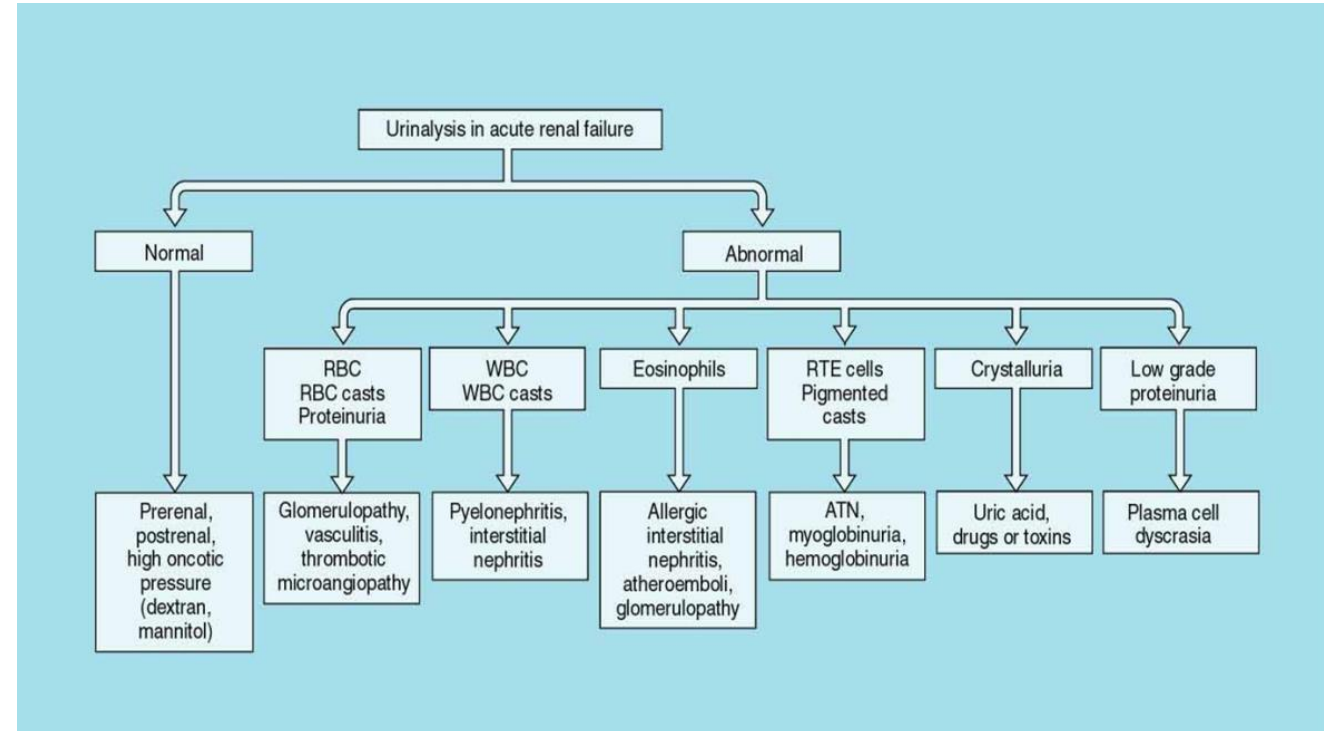
Fáze a rizika spojená s ASL/AKI

- 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

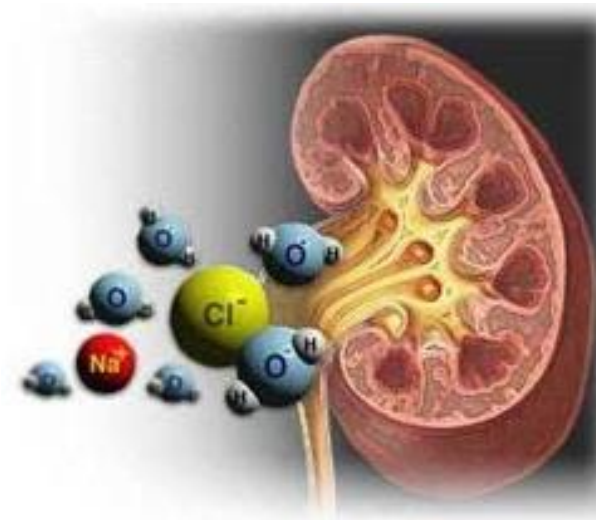


- nebezpečí ak. stadia
 - **hyperkalemie** (>7mmol/l)
 - arytmie, srdeční zástava
 - **hypervolemie** (hyperhydratace)
 - isoosmolární
 - posléze dilucí hypoosmolární
 - hyponatremie → **edém mozku** → zvýšený intrakraniální tlak → ischemie a hypoxie mozku → subjektivní projevy (bolest hlavy, nauzea, 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 μ mol/l, urea >35mmol/l)
 - hyperkalcemie (> 4mmol/l), hyperurikemie
 - přetrvávající oligurie (>3 dny)

Analýza moči u ASL



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



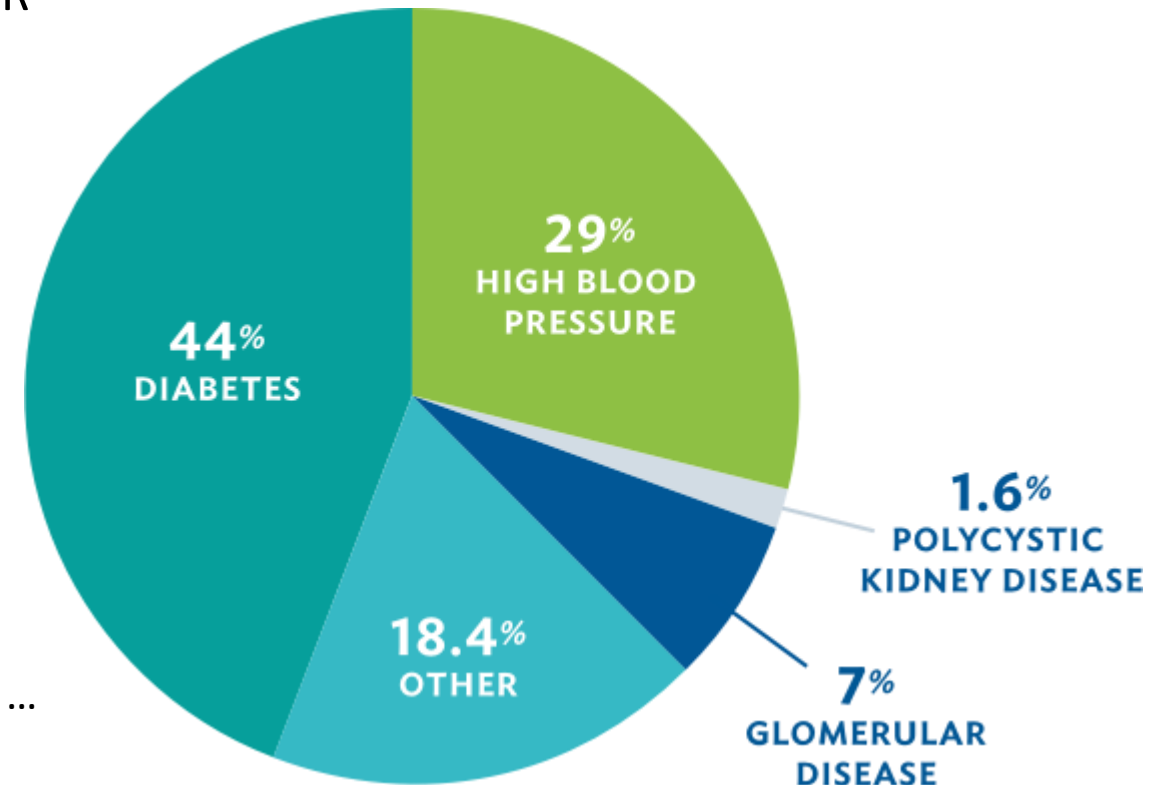
CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVINNÉ / chronic kidney disease (CKD)

Chronické onemocnění ledvin (CKD)

- progresivní, typicky roky trvající pokles funkce ledvin
 - definováno bez ohledu na příčinu podle stupně ↓ GFR a příp. přítomnosti proteinu v moči
- etiologie různá, takřka všechny nemoci ledvin

- až 50% - diabetická nefropatie
- až 30% - hypertenzní nefropatie
- 10 - 20% - glomerulonefritidy

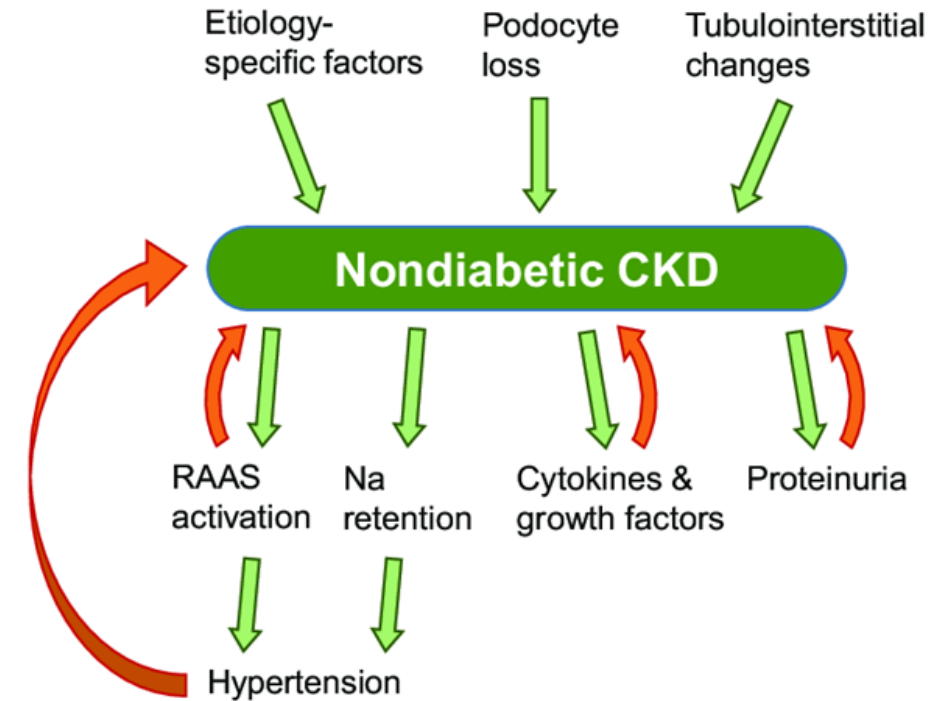
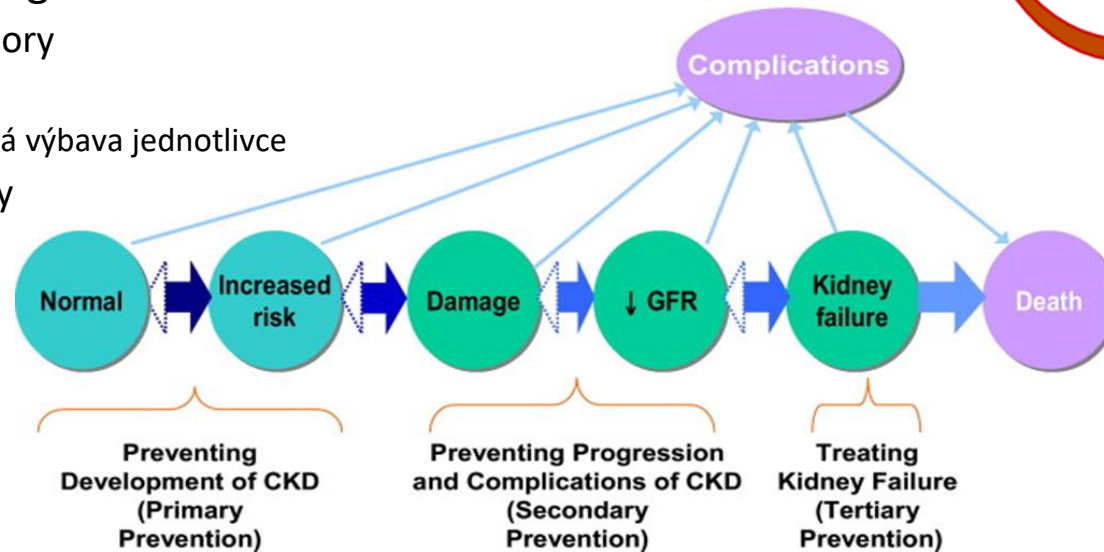
- jiné příčiny
 - polycystická choroba ledvin
 - tubulointerstiální nefritida
 - léky, toxiny, chron. pyelonefritida, urátová nefropatie, ...
 - myelomová ledvina
 - vzácnější hereditární nemoci ledvin
 - další sekundární postižení



Progrese CKD je perpetuace zákl. onemocnění

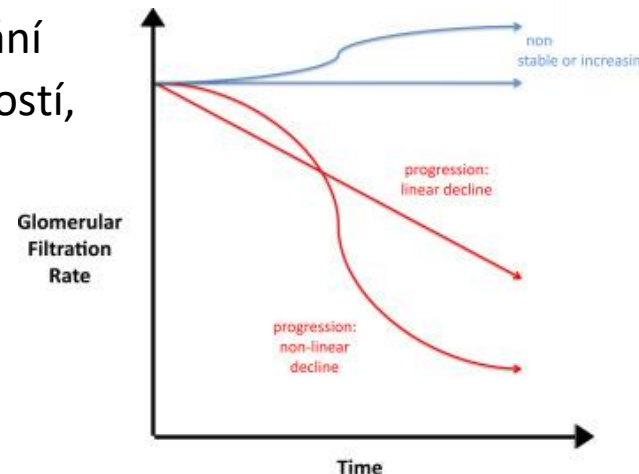
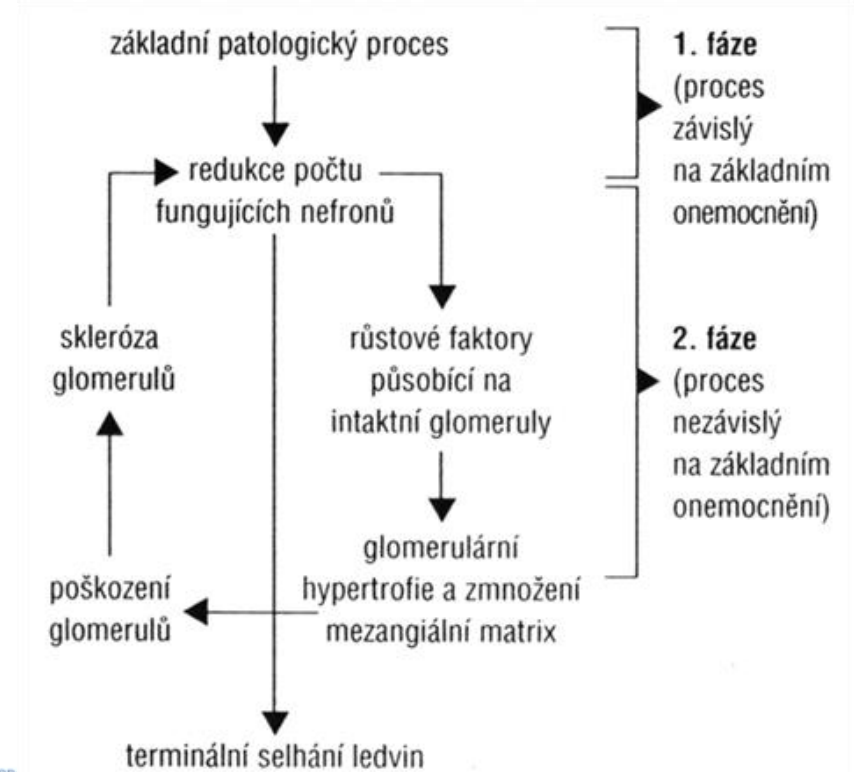
- (1) iniciální zánik nefronů podmíněný **základním patologickým procesem**
 - (2) zánik nefronů způsobený **funkční a morfologickou adaptací reziduálních nefronů**
 - (3) zánik nefronů podmíněný **reno-parenchymatózními změnami a sekundární arteriální hypertenzí**
- tedy při určitém poklesu počtu nefronů podmíněném základním onemocněním dochází k progresi CKD nezávisle na primárním patologickém procesu
- faktory určující rychlost progrese

- neovlivnitelné rizikové faktory
 - základní onemocnění
 - věk, pohlaví, rasa, genetická výbava jednotlivce
- ovlivnitelné rizikové faktory
 - proteinurie
 - art. hypertenze
 - glykémie
 - hyperlipidémie
 - obesita
 - hyperurikémie
 - kouření



Patogeneze CKD – perpetuace poškození

- základním patogenetickým mechanismem je snižující se počet fungujících nefronů v důsledku iniciálního onemocnění / postižení
 - 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 nicméně vede k jejich mechanické zátěži a poškození
 - aktivace růstových faktorů (PDGF, IL-1, AT-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 renální mortalitu

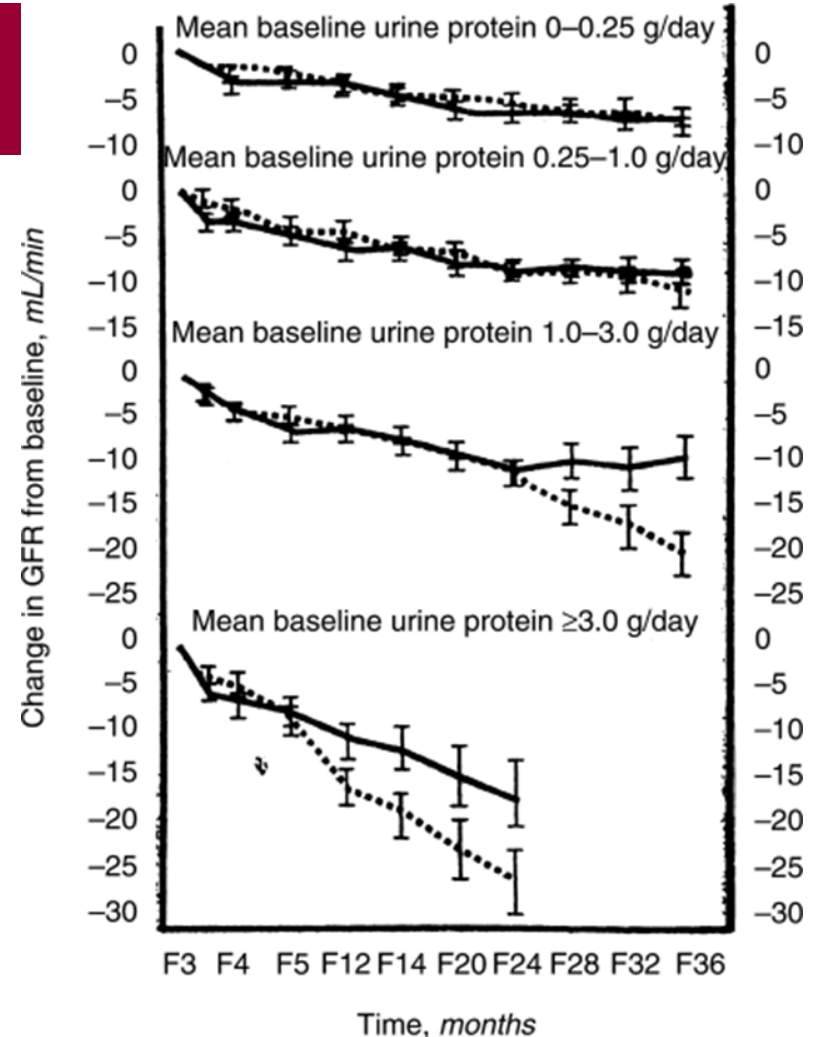


CKD stádia

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories

				Albuminuria categories		
				Description and range		
				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 categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high
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				

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.
KDIGO 2012



- 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)

CKD příklad 1: diabetická nefropatie/diabetic kidney disease (DKD)

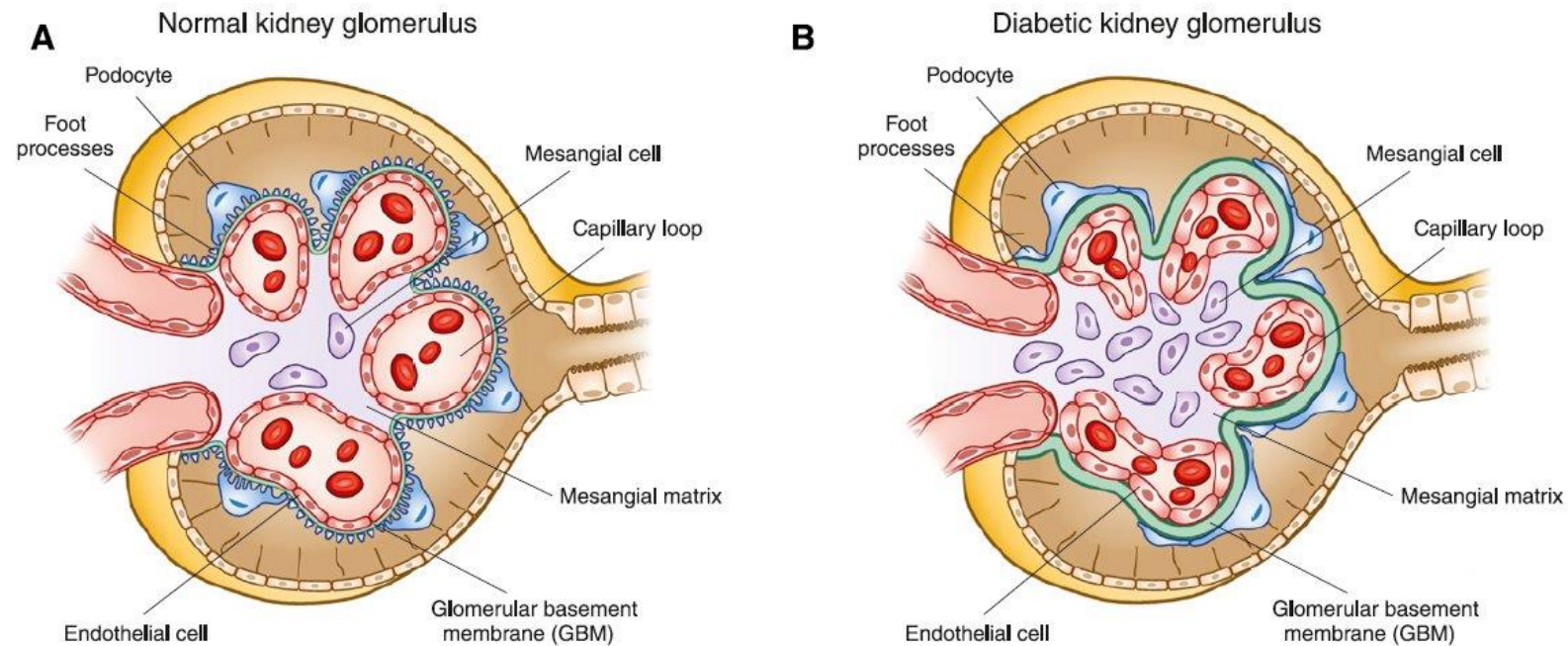


Figure 2. | Normal kidney morphology and structural changes in diabetes mellitus. Diabetic kidney disease induces structural changes, including thickening of the glomerular basement membrane, fusion of foot processes, loss of podocytes with denuding of the glomerular basement membrane, and mesangial matrix expansion.

- DKD progrese ve stádiích:
 - zpočátku (s odstupem od propuknutí T1DM cca 10 let a T2DM cca 5 let) začíná klinické manifestace zpravidla echograficky viditelnou hypertrofií ledviny, malou selektivní exkrecí proteinů do moče (mikroalbuminurie) a glomerulární hyperfiltrací (↑ GFR)
 - toto jsou funkční a plně reverzibilní změny
 - DKD může progredovat do vyšší proteinurie (macroalbuminurie nebo neselektivní proteinurie, výjimečně nefrotický stupěň) a postupně může klesat (různě rychle) GFR
 - progrese je velmi variabilní a je ovlivněna mnoha ne a ovlivnitelnými faktory a léčbou

CKD příklad 2: polycystic kidney disease (PKD)

— autosomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD)

- mutace v genech kódujících transmembránový protein

- polycystin 1 (PKD1, ch. 16) ~85%
- polycystin 2 (PKD2, ch. 4) ~15% případů

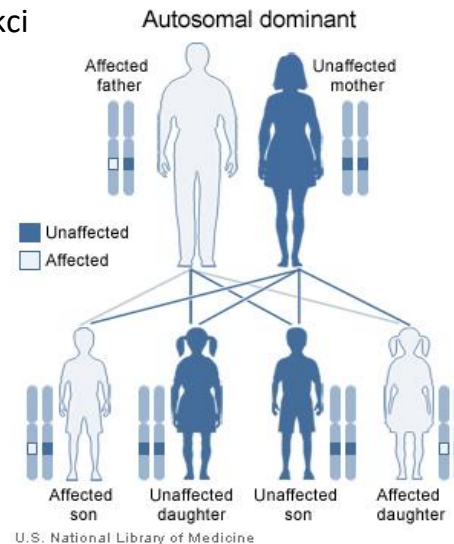
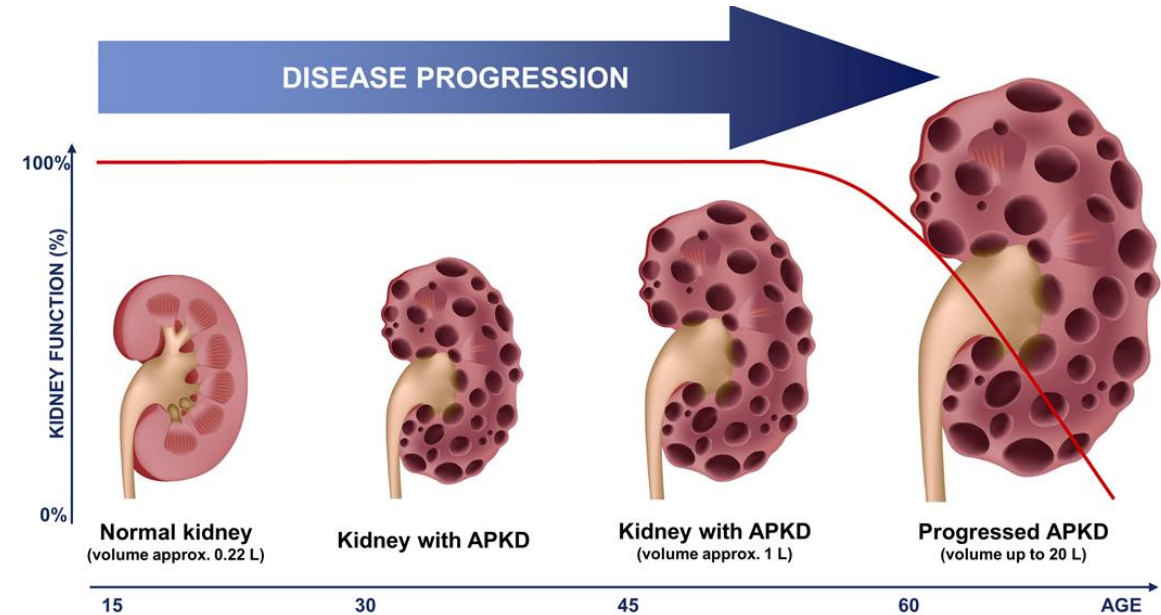
- progresivní tvorba mnohočetných cyst bilaterálně v ledvině

- hypertenze

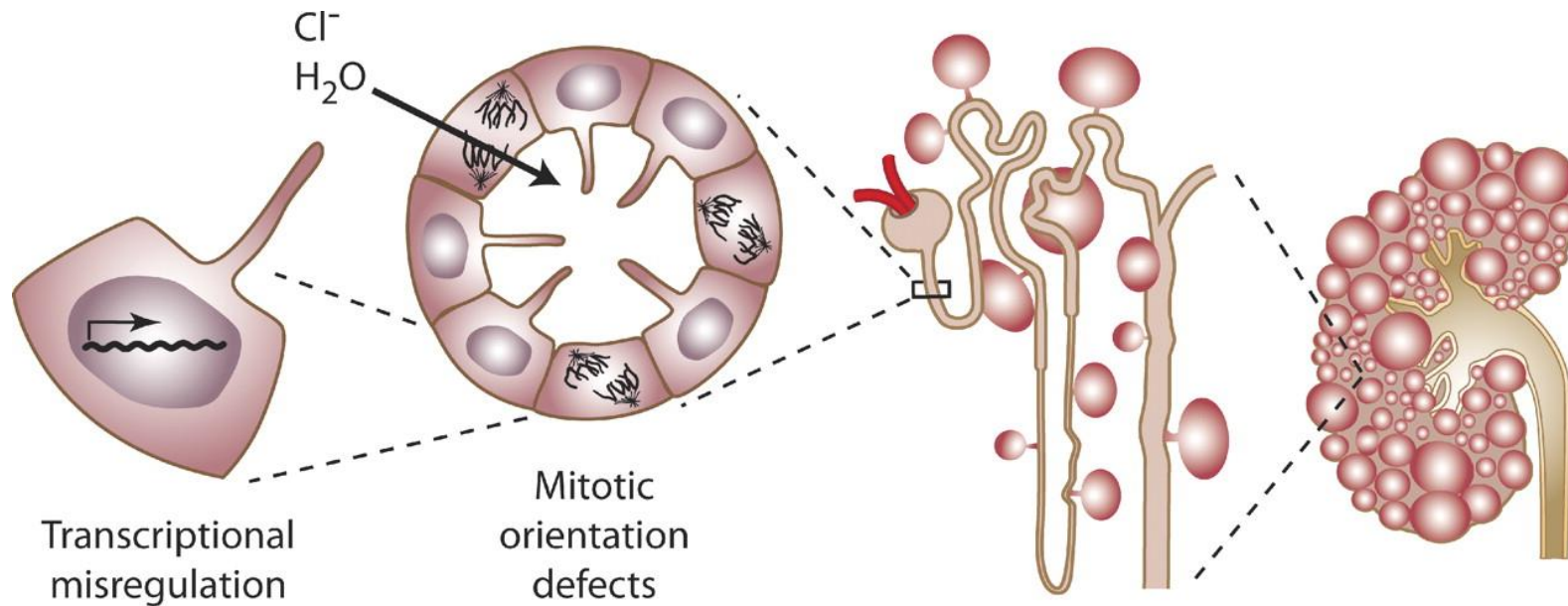
- CKD

- typicky bezpříznaková 4. dekády života
- zvětšení ledvin může působit bolest ve slabínách, bocích a břicha
- krvácení do cyst může vést k hematurii nebo moč. infekci (až pyelonephritis)
- častá je tvorba močových kamenů (urátových)
- mohou být rovněž extra-renální manifestace
 - cysty v játrech (častěji ženy - estrogény)
 - ovaria/testes
 - divertikulóza
 - thyroideální cysty
- ~50% případů progresuje do ESRD (častěji muži)

— recesivní forma vzácná, závažnější



CKD příklad 2: polycystic kidney disease (PKD)

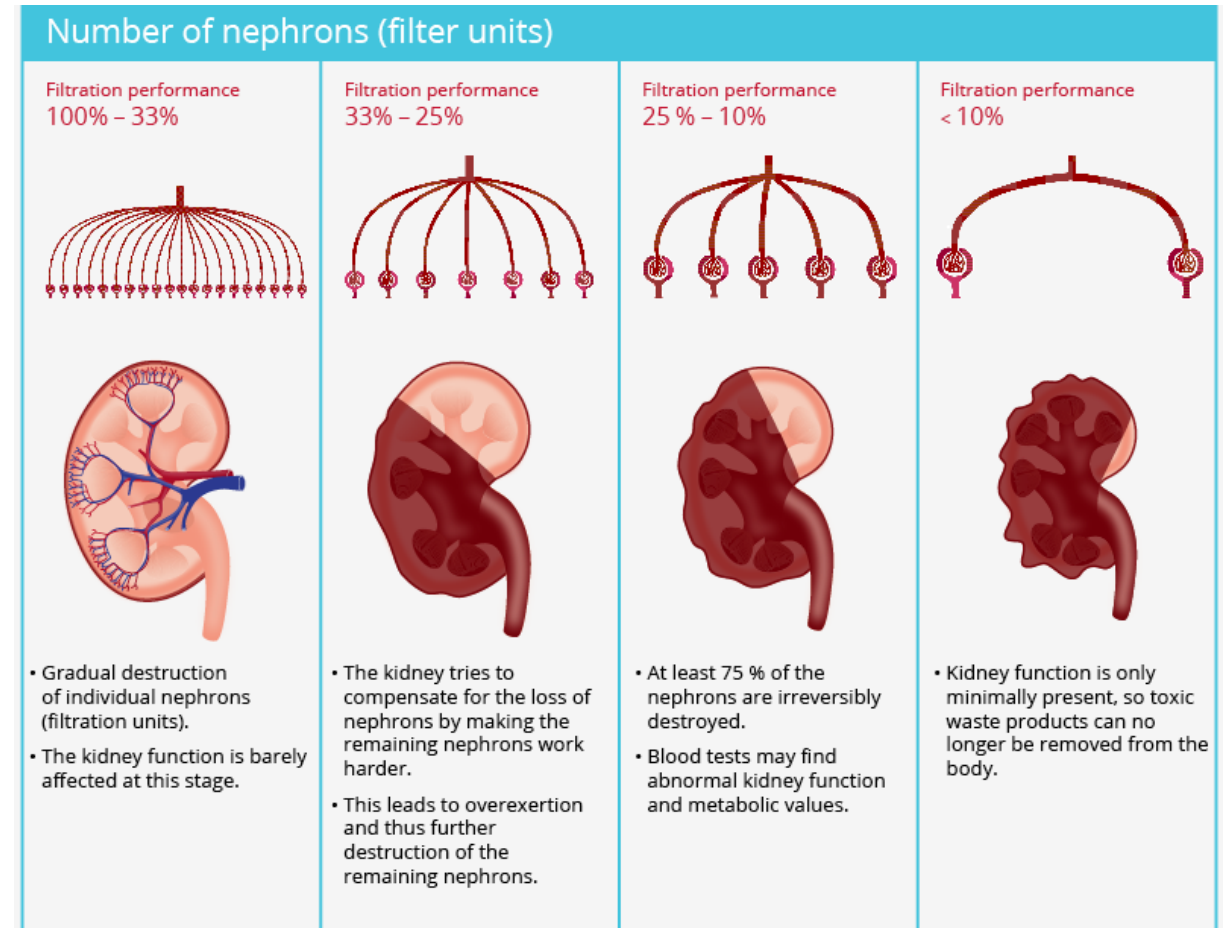


- Defects in the genes encoding PC1 or PC2 lead to aberrant gene transcription, cell proliferation, and ion secretion, which in turn result in the formation of fluid-filled cysts.
- As cysts balloon out from individual nephrons, their collective effect leads to the displacement of the normal renal parenchyma and the formation of a cyst-filled kidney with reduced functional capacity.

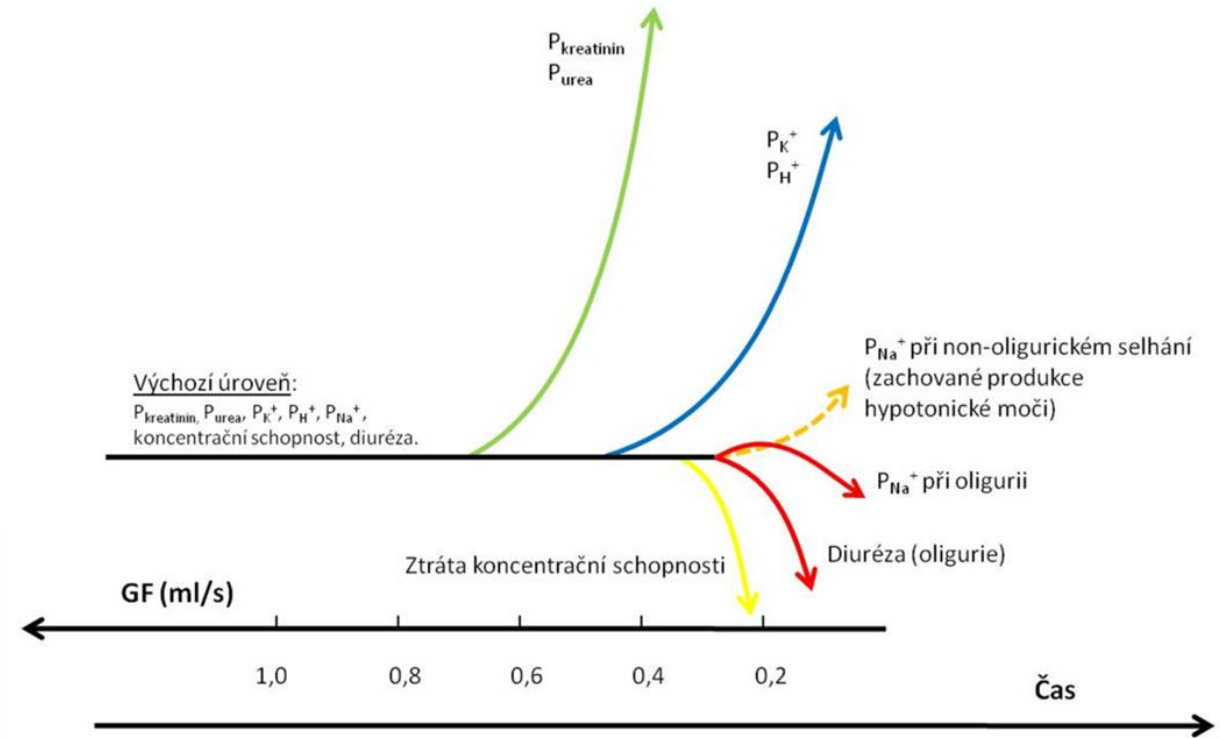
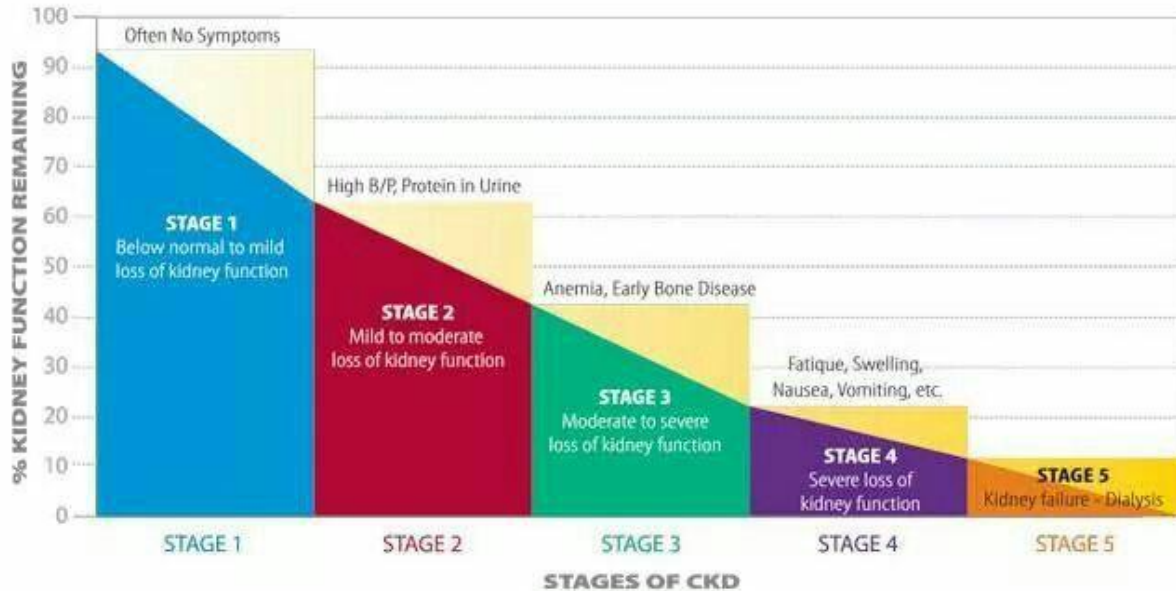


Časová dynamika změn při CKD a jejich závislost na GFR

- pokles GFR o cca $\frac{1}{2}$ nevede ke změně vnitřního prostředí (**renální funkční rezerva**)
 - funkční adaptace tubulů na snížení GFR (viz výše)
- ve stadiu poklesu $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ fyziologické GFR se rozvíjí **renální insuficience**
 - postupný mírný vzrůst plazmatické koncentrace odpadních látek
 - kreatinin, močovina
 - urea méně příkře (tub. reabsorpce a osmotická diuréza)
 - retence fosfátů a nutnost normalizace sérového calcia
 - 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, hyperfosfatemie, hypervolemie
 - a navíc
 - anemie
 - kostní nemoc
 - hypertenze
 - uremická toxicita (např. polyneuropatie, encefalopatie, pleuritida, ...)



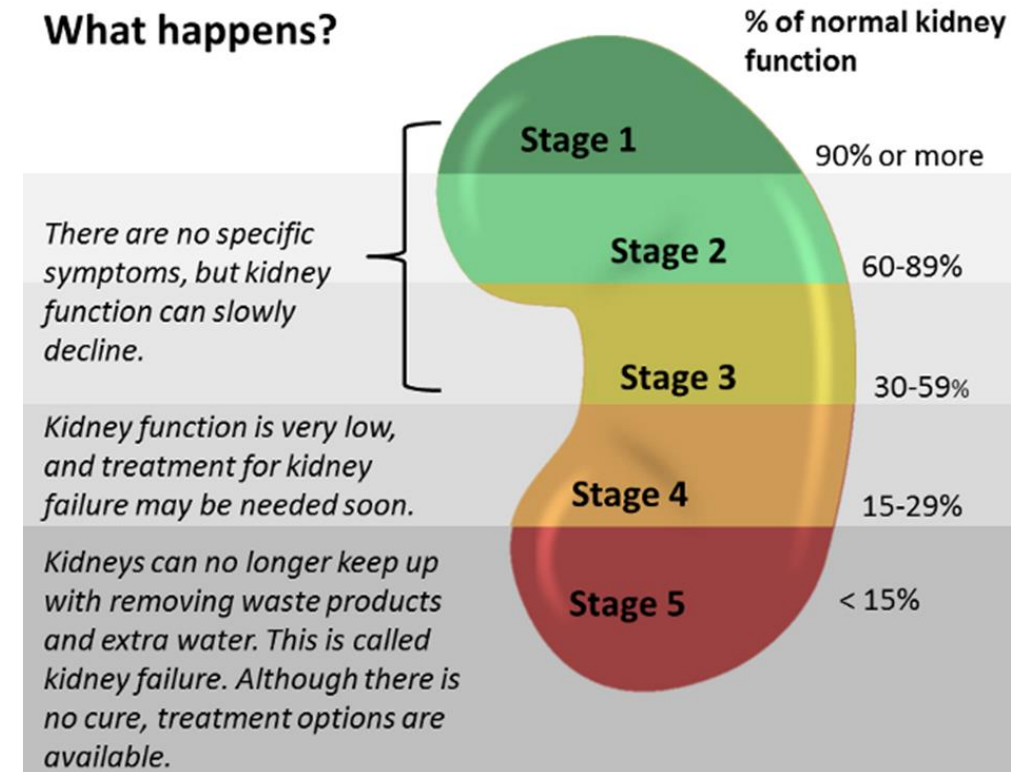
Časová dynamika změn při CKD



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 ~1%
 - při ↓ GFR se musí ↓ 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 → 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)
- zvýšená **acidifikace moči** a další mechanismy

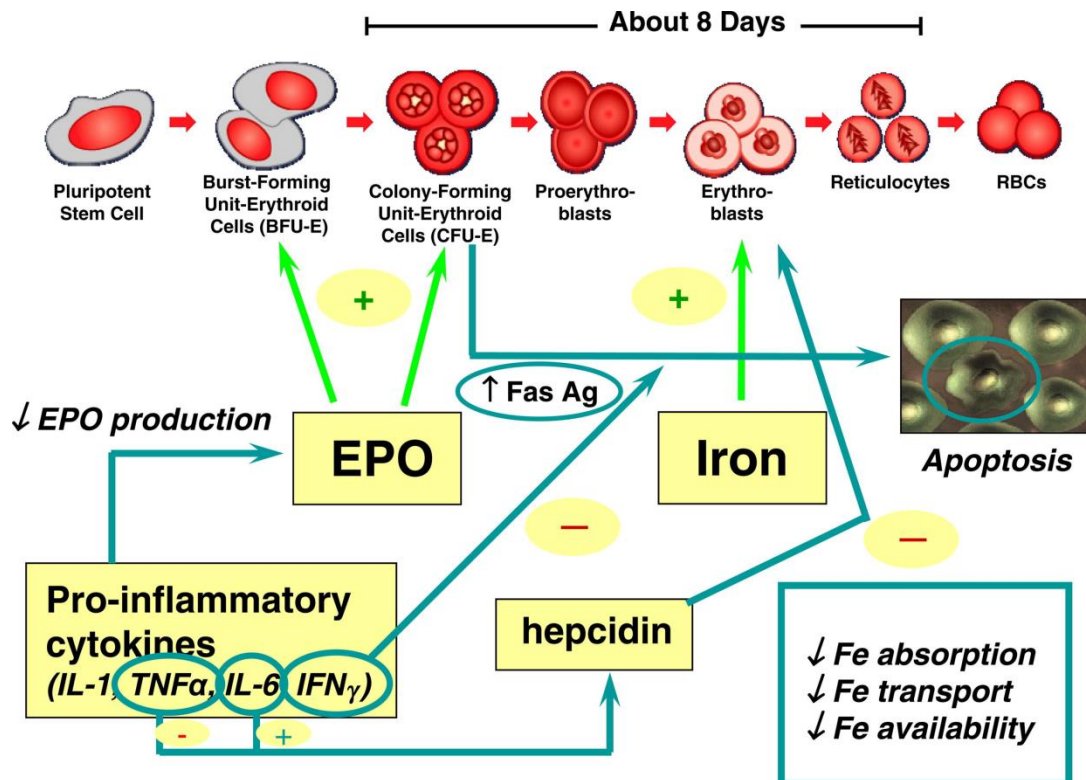
What happens?



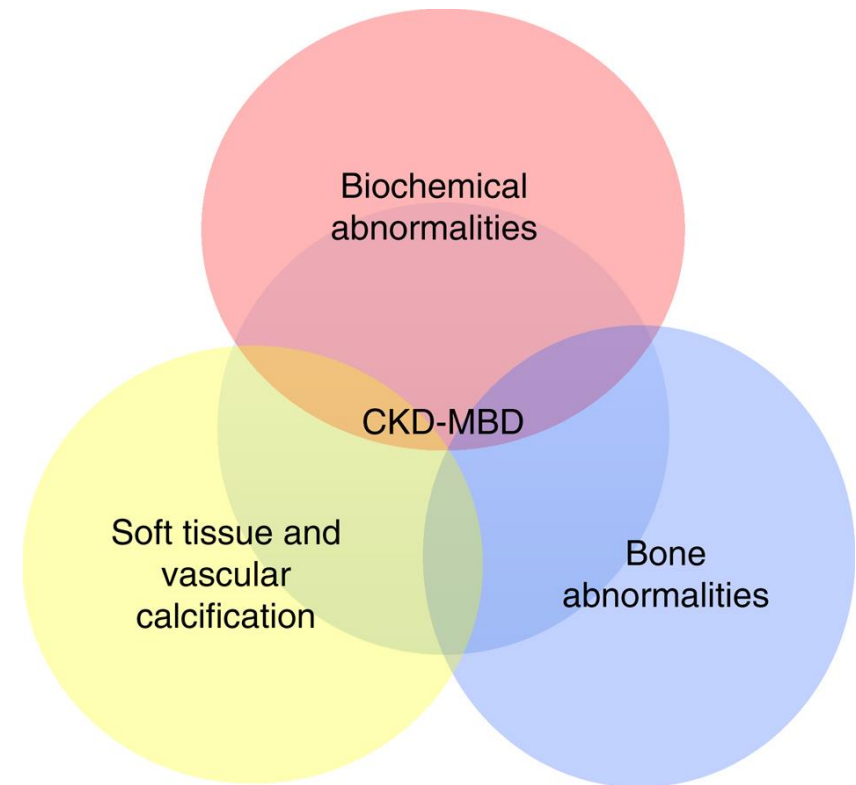
Porucha hormonů a metabolismu u CKD

- 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



- Příčina anemie je u pacientů s CKD **multifaktoriální**
- Etiologicky zásadní pro vznik anemie je nedostatečná produkce **erythropoetinu** (EPO) v ledvině
 - EPO je produkováno endotelovými bb. peritubulárních kapilár v závislosti na zpětnovazebném mechanismu detekujícím celkovou kapacitu pro přenos kyslíku
 - následná produkce hypoxia inducible factor (HIF) a exprese EPO
 - EPO se váže na receptory erytroidních progenitorů v kostní dřeni (BFU-E and CFU-E). Za přítomnosti EPO tyto progenitory diferencují v retikulocyty a zralé erytrocyty
 - Při absenci EPO nastává programovaná apoptóza zprostředkovaná Fas antigenem
- Nicméně suplementace EPO neřeší problém anemie při CKD kompletně, tudíž podílí se i ostatní faktory
 - **pro-zánětlivé cytokiny** snižující EPO produkci a indukující apoptózu CFU-E
 - tyto cytokiny rovněž indukují produkci **hepcidinu** v játrech, který interferuje s vývojem erytrocytů protože snižuje dostupnost železa pro inkorporaci do erytroblastů.
- **Erytrocyty** vyhazují rovněž **sníženou dobu přežití** v cirkulaci u pacientů s CKD
- Také **uremické toxiny** mohou přispívat k indukci apoptózy a vzniku anemie, protože pozorujeme zlepšení po iniciaci dialýzy



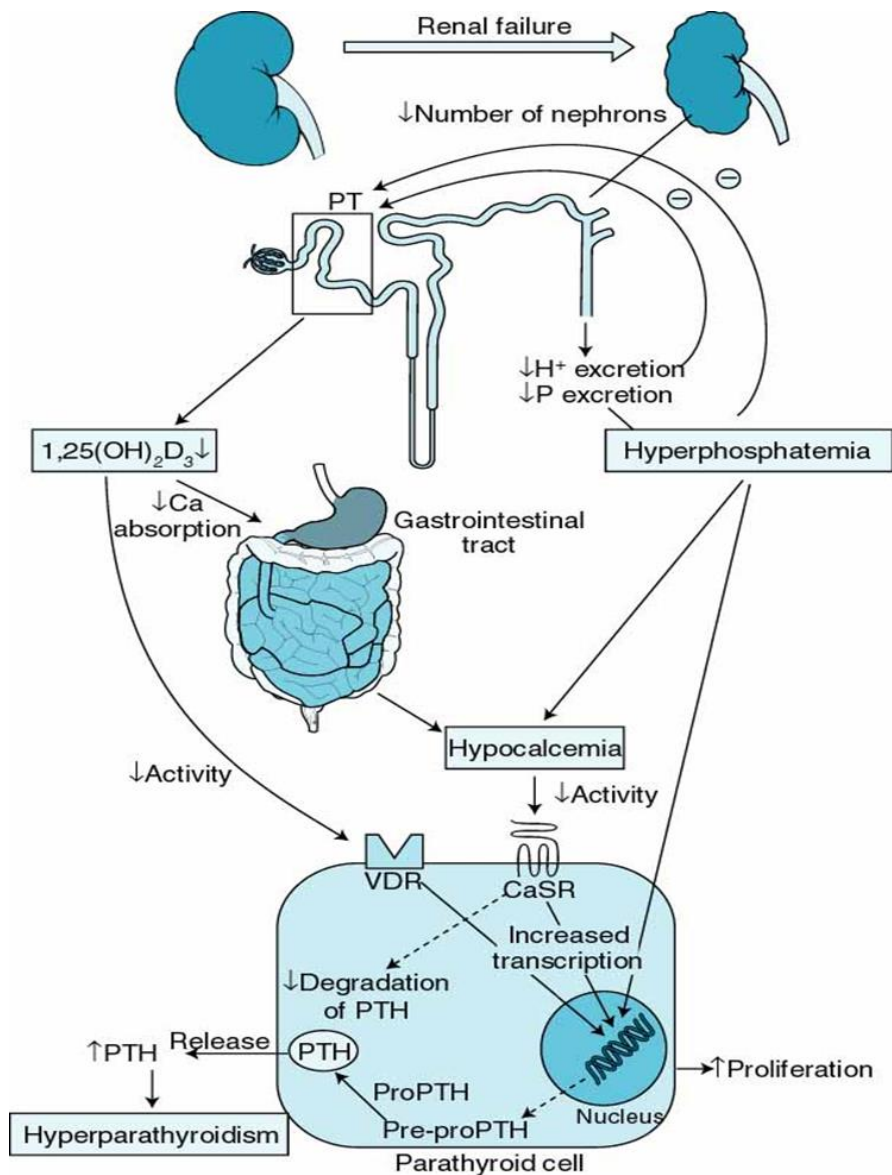
KOSTNÍ NEMOC U CKD (mineral bone disease, MBD)

Terminologie

- **(renální) osteodystrofie**
 - následek sekundárního hyperparathyreodismu
 - primární HPTH: \uparrow PTH \rightarrow \uparrow kalcémie ale \downarrow fosfatémie
 - sekundární HPTH (renální osteodystrofie): \uparrow fosfatémie \rightarrow \downarrow kalcémie \rightarrow \uparrow PTH
 - v pokročilém stavu vede k terciálnímu HPT a provází ji **osteitis fibrosa**
- **osteomalacie**
 - neadekvátní mineralizace osteoidu
 - příčiny: hypovitaminóza D nebo hypofosfatemie
 - nedostatek kalcia nebo fosfátu v těle
 - poměr kalcium : fosfát neumožňující mineralizaci
 - \downarrow vitamin D \rightarrow hypokalcémie \rightarrow \uparrow PTH \rightarrow \uparrow kalcémie ale \downarrow fosfatémie
 - u CKD mnoho faktorů přítomno
 - porucha hydroxylace vit. D v ledvině
 - efekt FGF23
- **osteoporóza**
 - převažuje resorbce kosti a zejm. organické
 - nízká kostní denzita a zhoršením mikroarchitektury kostní tkáně s následným zvýšením fragility
 - příčiny: stáří, inaktivita, menopauza
 - \downarrow pohlavní steroidy (zejm. estrogeny) \rightarrow \downarrow syntéza kolagenu (nemůže probíhat mineralizace)
 - u CKD mnoho faktorů přítomno
 - např. adynamie, uremická toxicita, nízký příjem proteinů (renální dieta) aj.

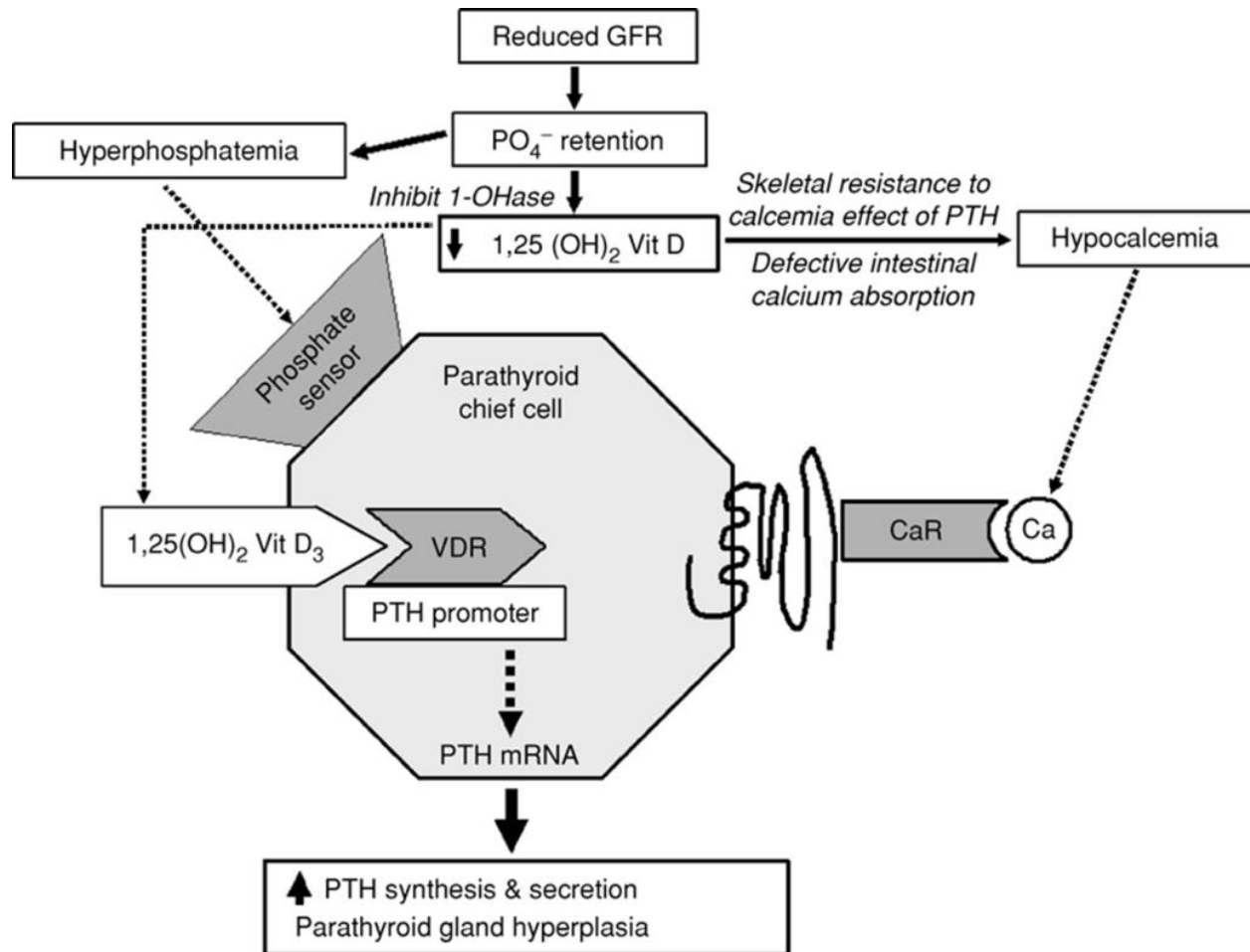


Hyperfosfatemie/hypokalcemie u CKD



- u CKD je abnormální metabolismus kalcia, fosforu, parathormonu a vitaminu D
- snížené vylučování fosforu ledvinami v důsledku poklesu GFR vede k **hyperfosfatémii** a bludnému kruhu
- a) přímo snižuje hladinu ionizovaného kalcia, **hypokalcemie** stimuluje produkci PTH
 - součin kalcia a fosfátů – hydroxyapatit se neztrácí → extraoseální depozice (zejm. vaskulární) kalcifikace a ektopická kalcifylaxe (v měkkých tkáních)
- b) PTH aktivuje, ale CKD přímo a i fosfát inhibuje 1 α -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 dalšímu zvýšení sekrece PTH
- c) blokuje inhibiční vliv kalcitriolu na buňky příštítných tělísek
- d) má přímý stimulační vliv na buňky příštítných tělísek
- e) met. acidóza při CKD zvyšuje resorpci kosti a tím fosfatémii
- rozvíjí se **sekundární a později terciální hyperparathyreóza**

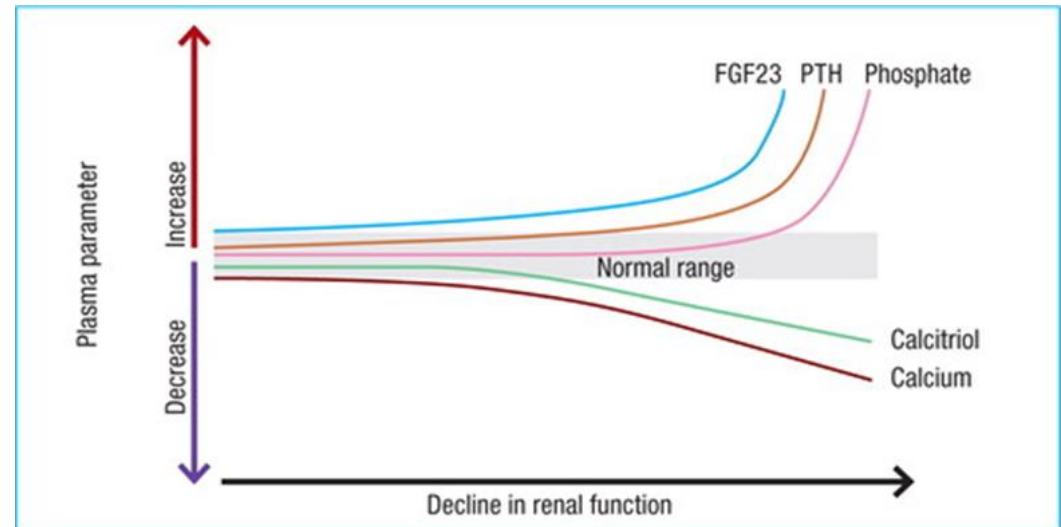
Pathophysiology of secondary hyperparathyroidism in CKD



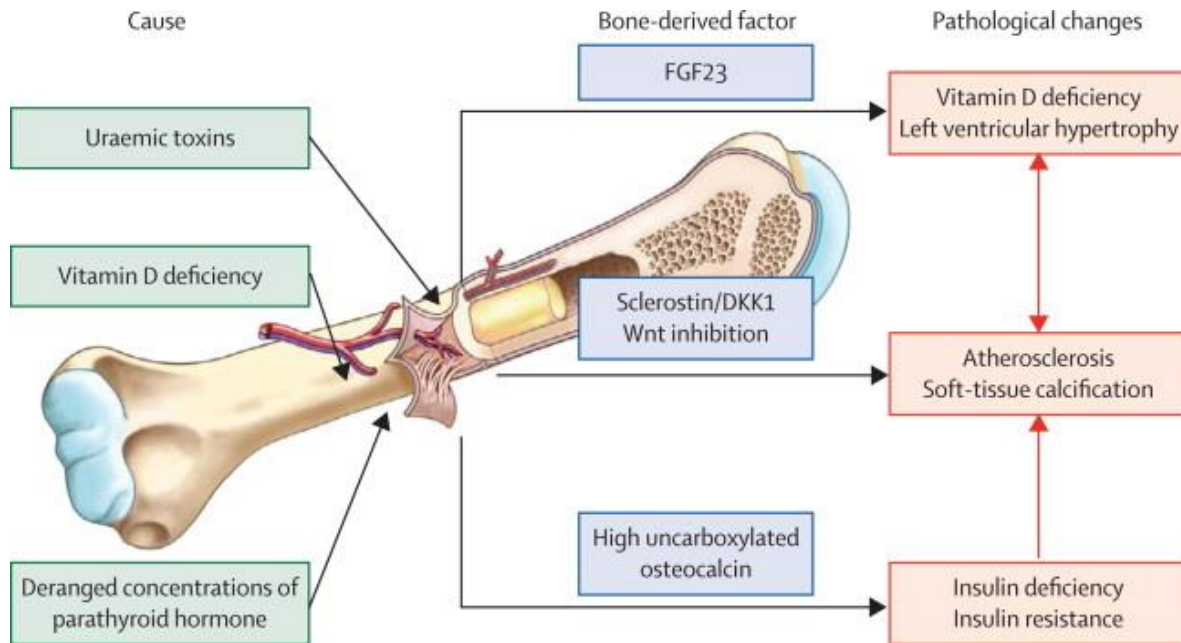
- consequence of phosphate retention and reduced renal production of active vitamin D, resulting in hyperphosphatemia and hypocalcemia. With GFR <70 mL/min, renal excretion of phosphate can no longer keep pace with GIT absorption, and phosphorus retention occurs. Hyperphosphatemia inhibits the renal 1- α -hydroxylase, so that production of active 1,25 dihydroxy vitamin D₃ 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

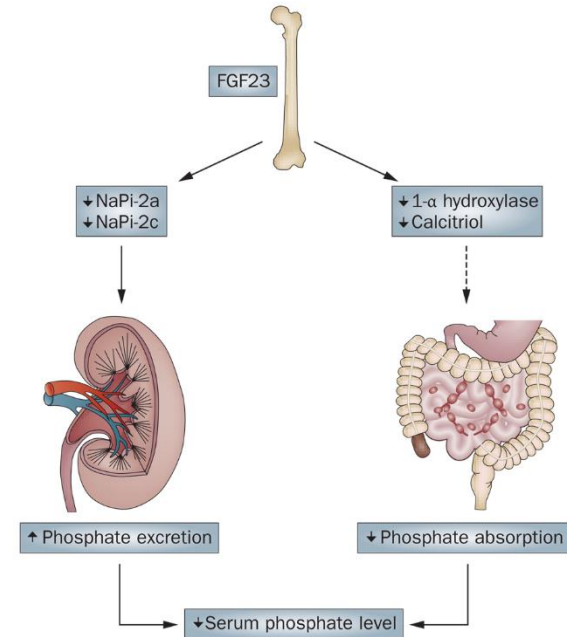
- = **minerální a kostní nemoc u CKD** (angl. mineral bone disease, CKD-MBD)
- závažná doprovodná komplikace selhávání ledvin
- hl. poruchy
 - abnormální minerál metabolismus
 - zvýšená fragilita kostí a porušená remodelace
 - fraktury, bolest, omezená pohyblivost
 - kalcifikace v cévách, chlopních a 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



Kost není jen oběť ale aktivní hráč – FGF23 a Klotho



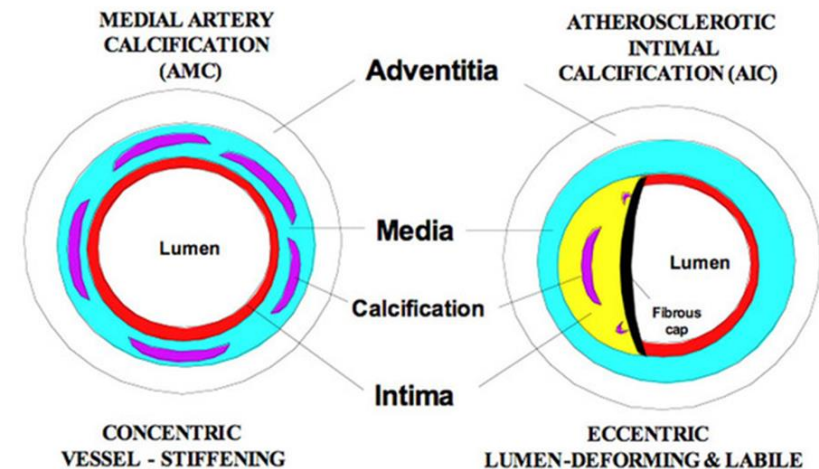
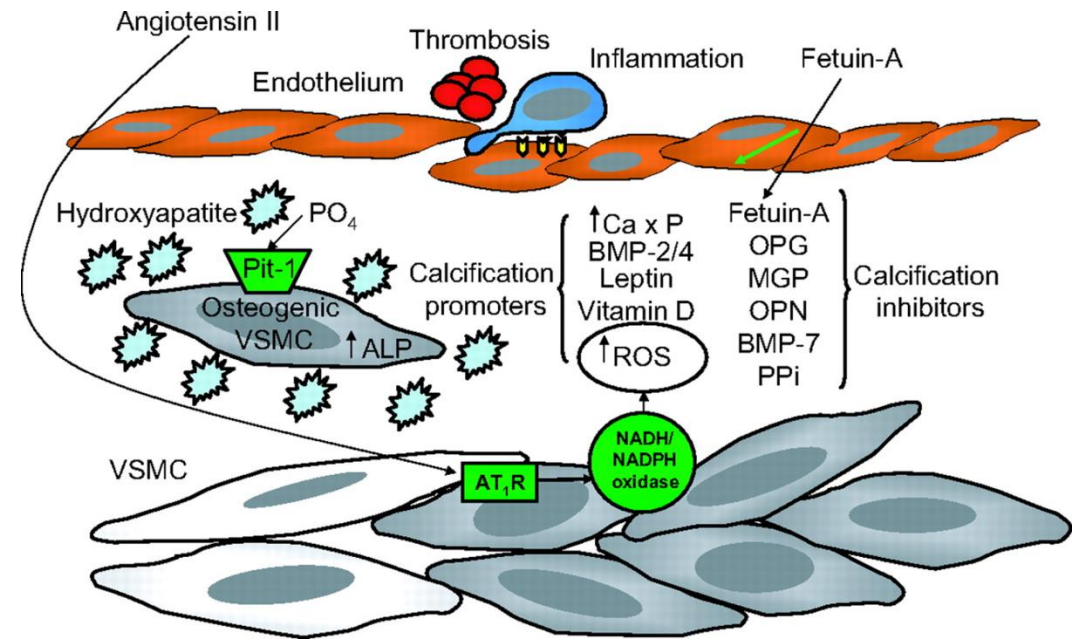
- Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a recently characterized peptide hormone produced mainly in the bone
- It is secreted in response to dietary phosphorus load, and its main function is the promotion of urinary phosphate excretion and the suppression of active vitamin D (1,25D) production in the kidney



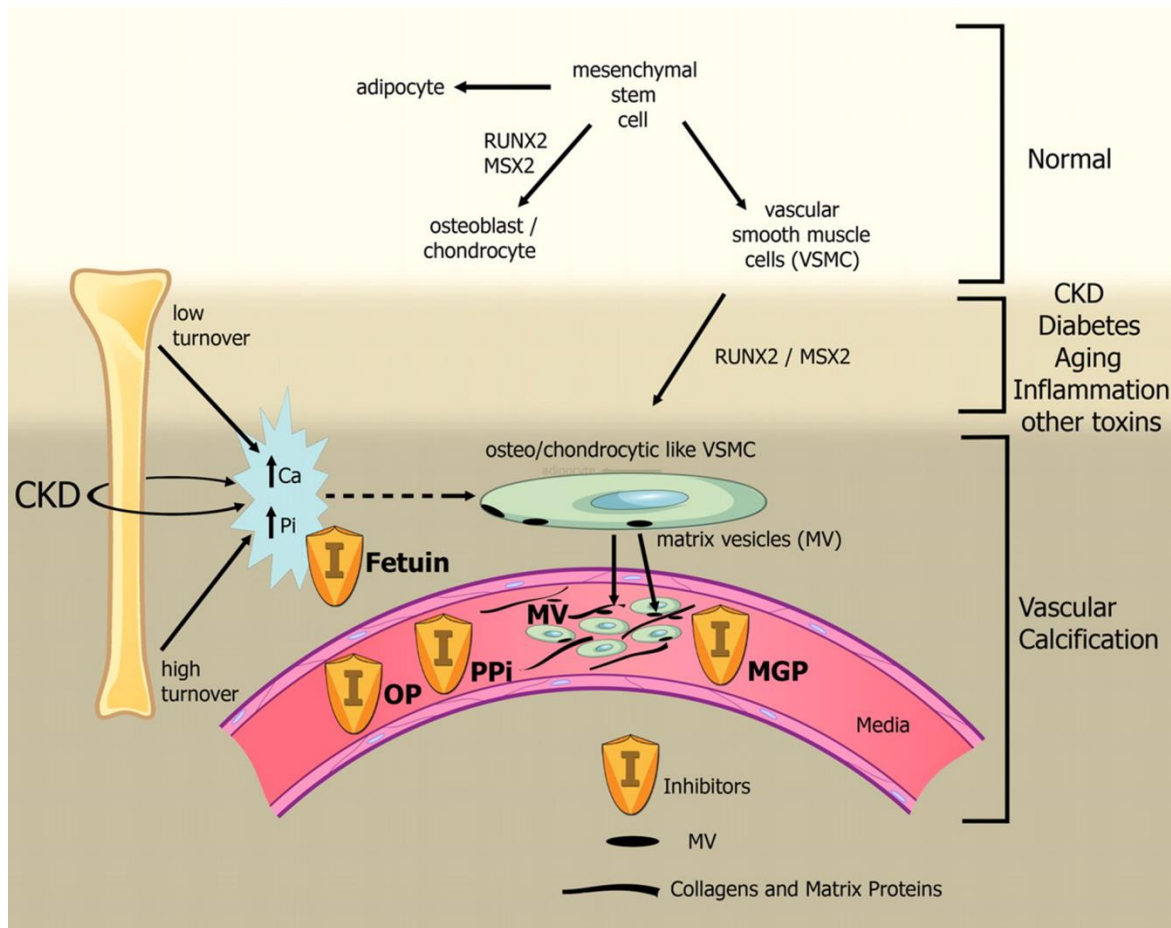
- In patients with CKD, circulating FGF23 levels are progressively elevated to compensate for persistent phosphate retention, which result in reduced renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D and thereby stimulate secretion of parathyroid hormone, suggesting its critical role in the pathogenesis of altered mineral homeostasis in CKD
- Furthermore, it has recently been shown that FGF23 directly acts on parathyroid gland and mediate secretion of parathyroid hormone in the presence of Klotho as a cofactor
- FGF23 can also be used as a predictor of mortality as well as future development of refractory hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis therapy, where FGF23 levels are markedly elevated in response to hyperphosphatemia and active vitamin D treatment

Kardiovaskulární dopady CKD a MBD

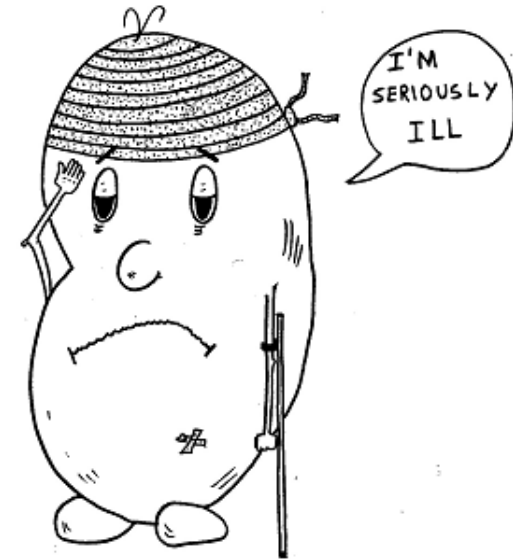
- kauzální abnormality
 - arteriální hypertenze (90% nemocných)
 - hyperlipidemie, diabetes
 - sekundární anemie (anemická hypoxie)
 - hyperhydratace (objemové přetížení)
 - kalcifikace cév (arterií) a chlopní
 - uremické toxiny
 - další
 - oxidační stres, hypofibrinolýza (= trombofilie), homocystein
- 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



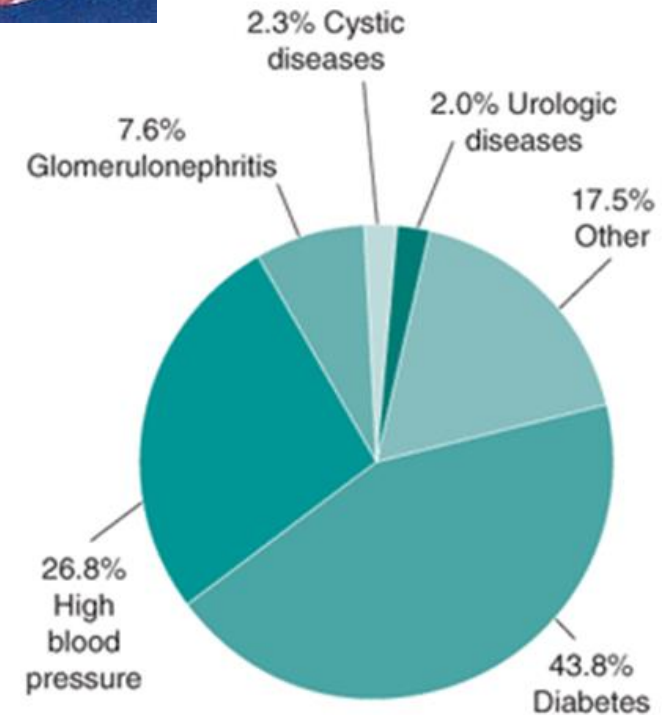
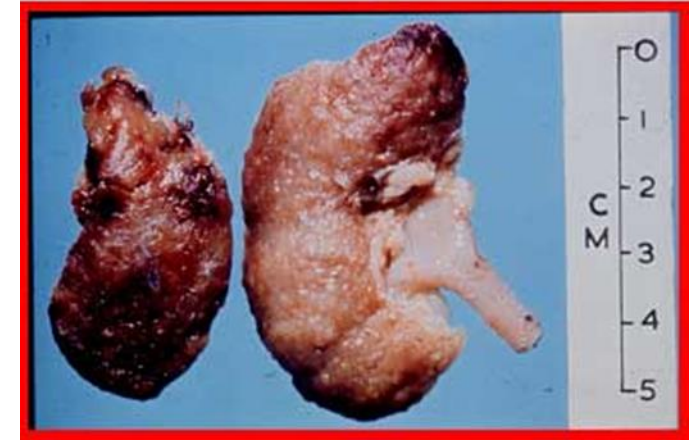
- Normally, mesenchymal stem cells differentiate into adipocytes, osteoblasts, chondrocytes, and vascular smooth muscle cells (VSMCs). In the setting of chronic kidney disease (CKD), diabetes, aging, inflammation and multiple other toxins, these VSMCs can de-differentiate or transform into chondrocyte/osteoblast-like 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



KONEČNÉ STADIUM SELHÁNÍ LEDVIN (ESRD)

Chron. selhání ledvin = CKD stadium 5 = ESRD

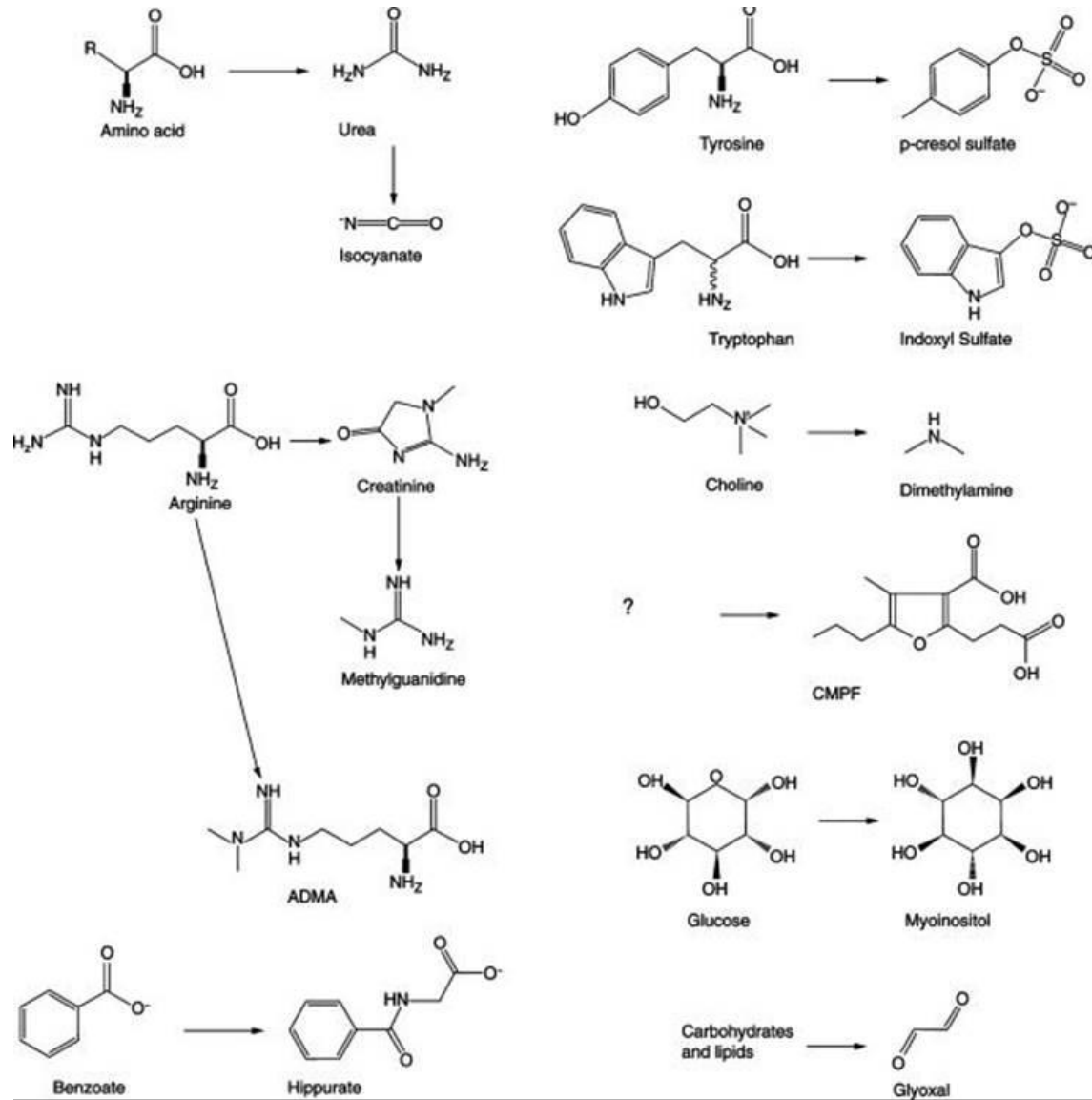
- konečným stavem je **svraštělá ledvina**
- v tomto konečném stadiu s symptomatologií **uremie**
- nutná
 - velmi intenzivní konzervativní léčba
 - teď již jen symptomatická
 - ↓ příjmu tekutin
 - ↓ příjem Na⁺, K⁺
 - ↓ příjem bílkovin
 - léčba komplikací
 - anemie, kostních, hypertenze, infekcí...
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



Uremický syndrom – symptomy a lab. poruchy

- 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**

Uremické toxiny



Small Water-Soluble Compounds (<500 Da)

ADMA
 Carbamylated compounds
 Creatinine
 SDMA
 TMAO
 Urea
 Uric acid

Middle Molecule (≥ 500 Da)

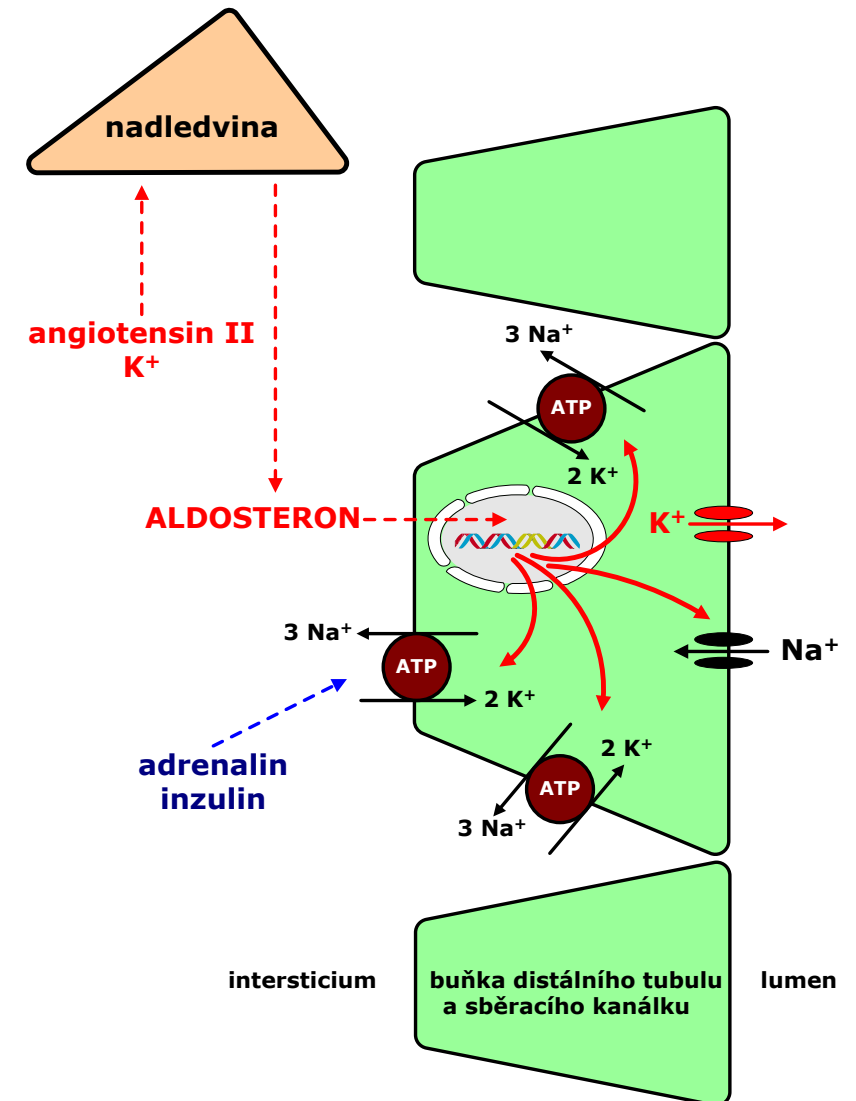
ANP
 β_2 -microglobulin
 Endothelin
 FGF23
 Ghrelin
 Immunoglobulin light chains
 Interleukin-6
 Interleukin-8
 Interleukin-18
 Lipids and lipoproteins
 Neuropeptide Y
 PTH
 Retinol binding protein
 TNF- α

Protein Bound Compounds (Mostly < 500 Da)

AGEs
 Homocysteine
 Indoxyl sulfate
 Indole acetic acid
 Kynurenines
 p-cresylsulfate
 Phenyl acetic acid

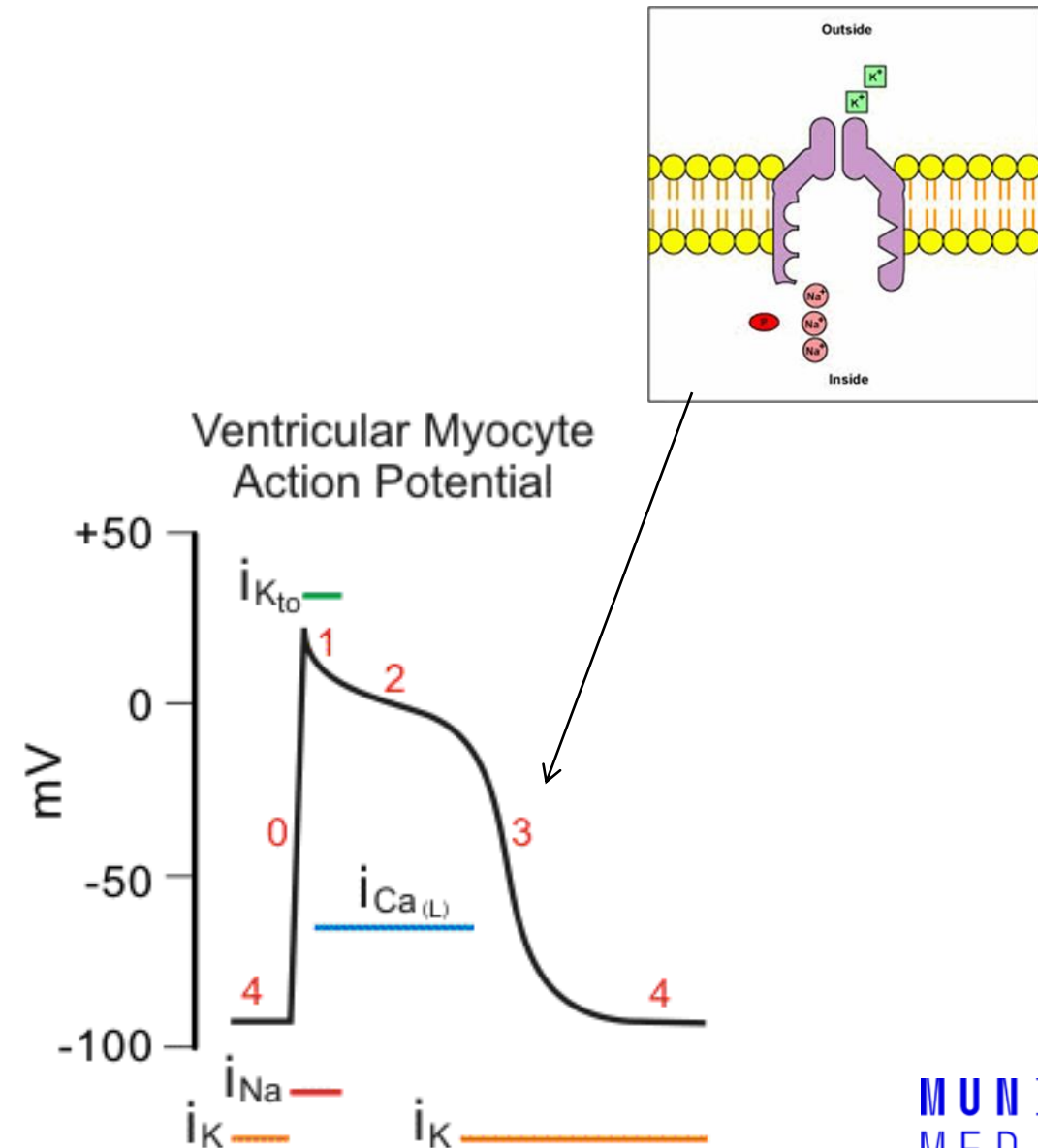
Hyper- a hypokalemie

- 98% K⁺ v ICF
 - 35-50x více než v ECF (3.8 – 5.5 mmol/l)
 - Na⁺/K⁺ ATP-áza
- vyšší permeabilita membrány pro K⁺ 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⁺]v ECF
 - (1) změny distribuce K⁺ (přesuny z ECF do ICF)
 - pH, inzulin, adrenalin
 - (2) exkrece ledvinami
 - aldosteron, [K⁺]



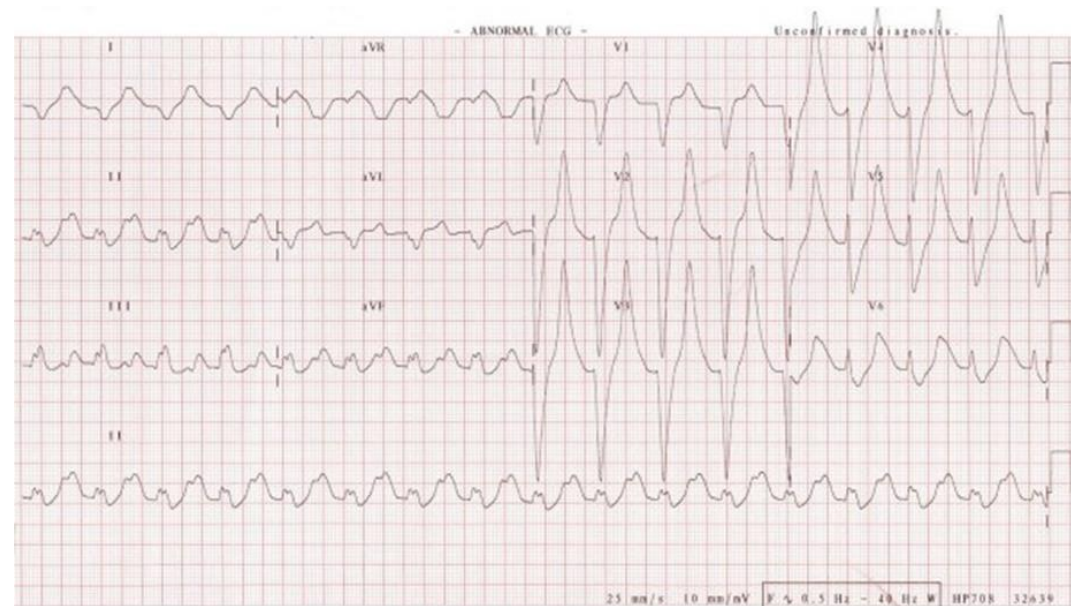
Efekt hyper-/hypokalemie na srdce

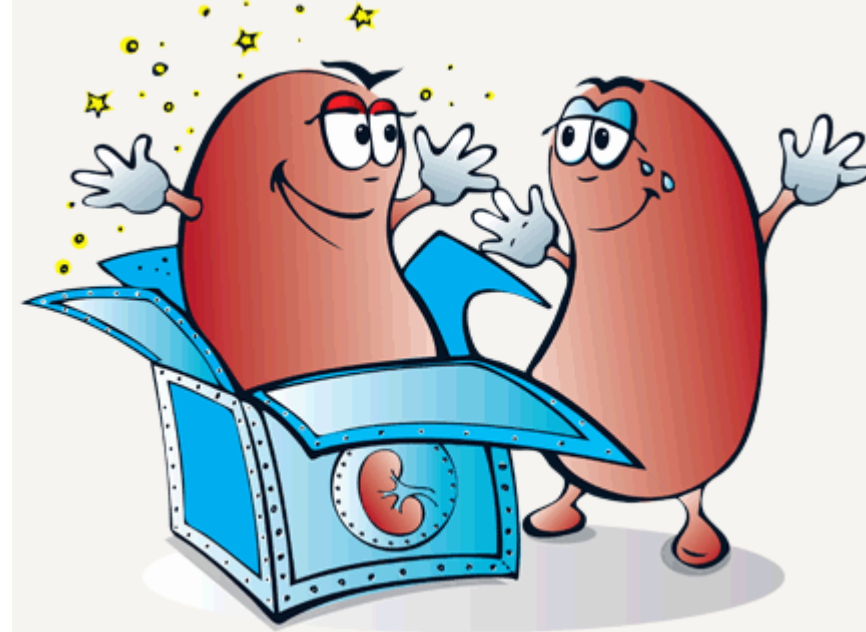
- **efekt závisí na absolutní velikosti odchylky (= o kolik) a rychlosti s jakou ke změně došlo (= jak rychle)!!!!**
 - tedy velký rozdíl mezi rizikem u akutního a chronického selhání ledvin
- hyperkalemie
 - zvyšuje excitabilitu posunem klid. membránového potenciálu k prahovému
 - pasivní tok K z buňky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



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

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

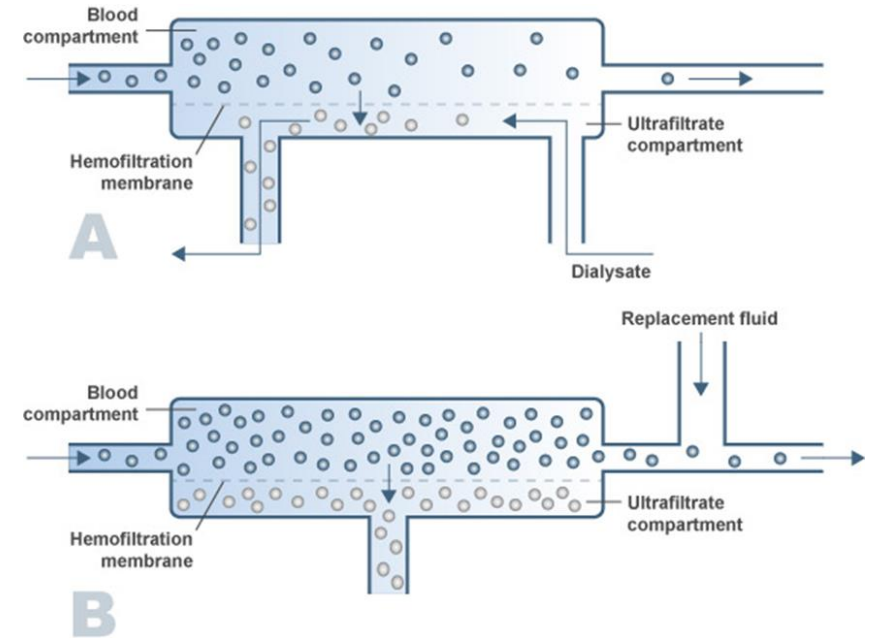




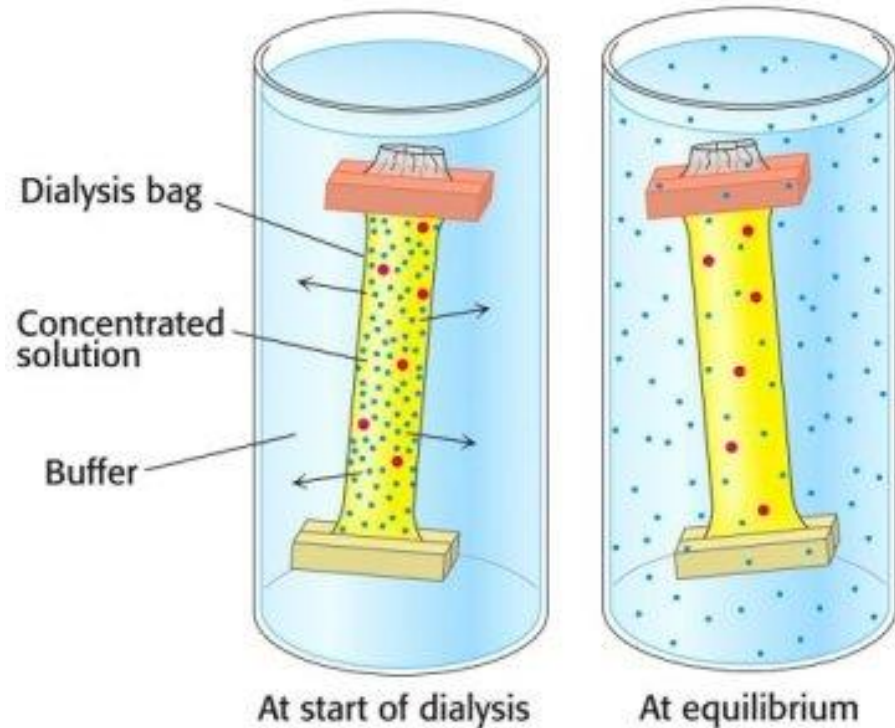
NÁHRADA FUNKCE LEDVIN - METODY

Metody náhrady funkce ledvin

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

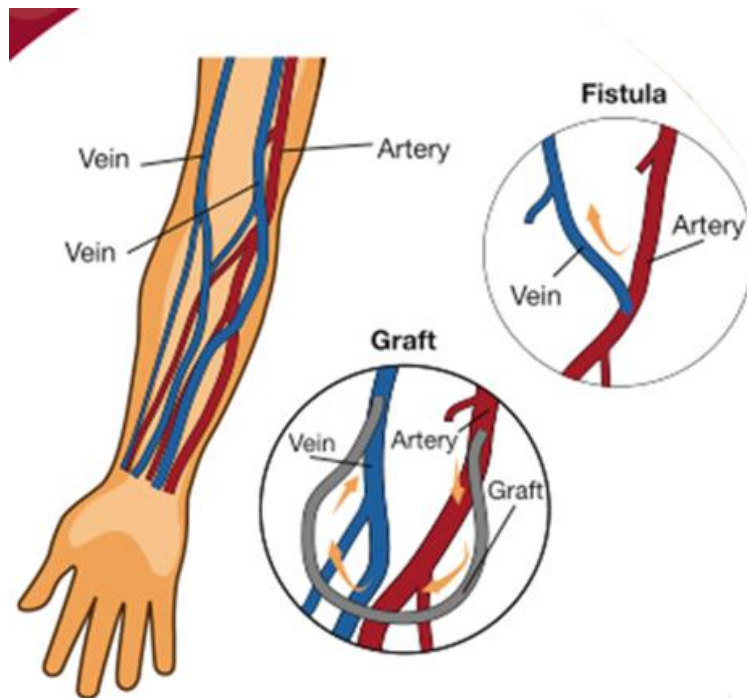
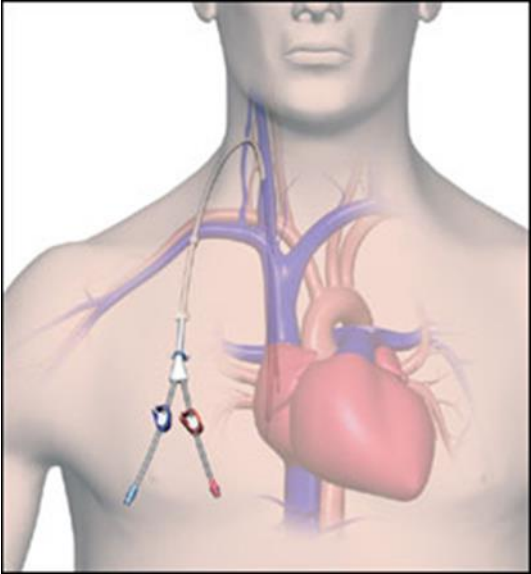


Princip hemodialýzy



- 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 (HCO_3^-) level rapidly increases, but bicarbonate cannot readily pass across the BBB, whereas carbon dioxide (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)

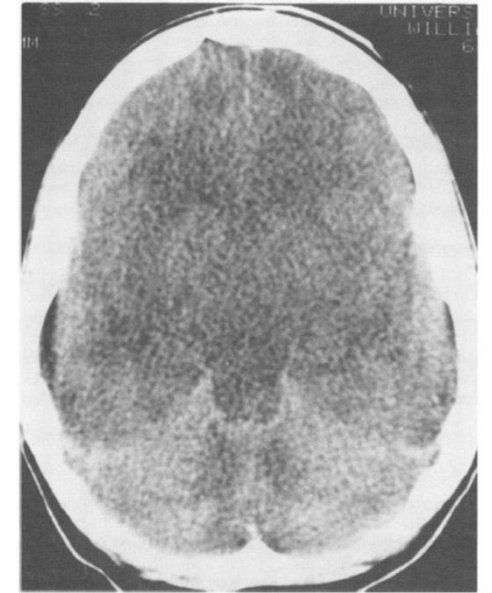


Figure 1.—An enhanced computed tomographic scan of the head shows diffuse cerebral edema.

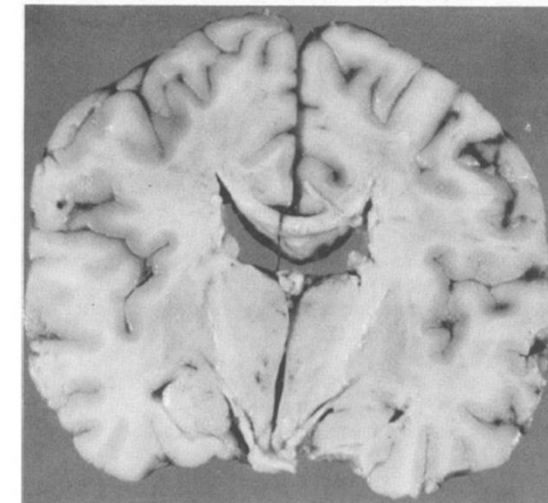
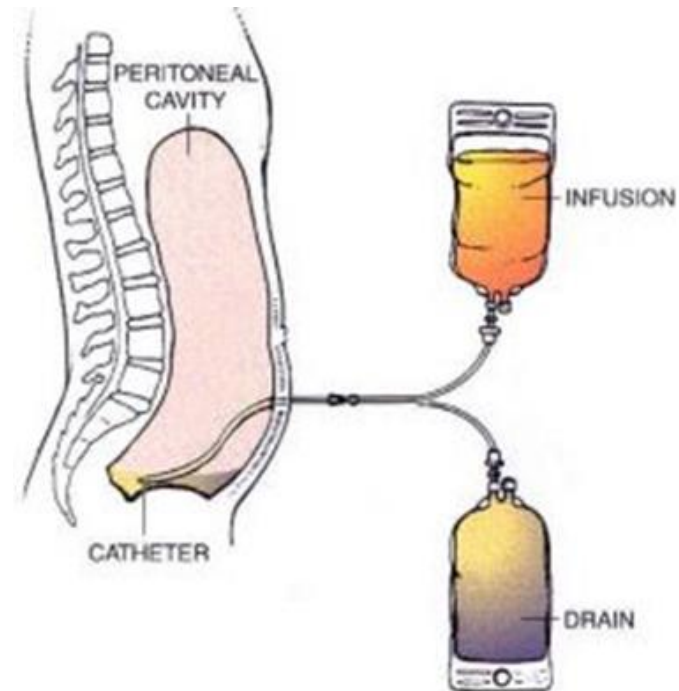
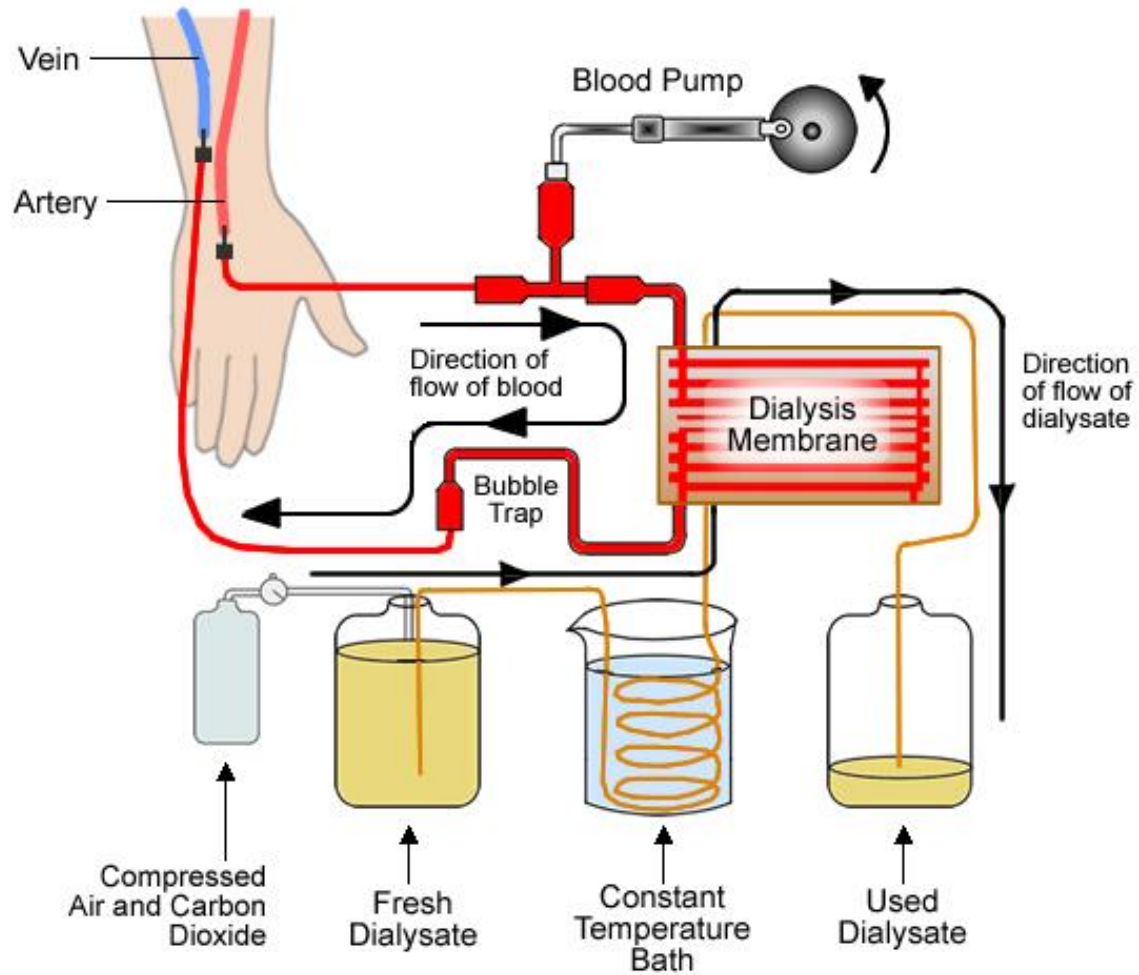


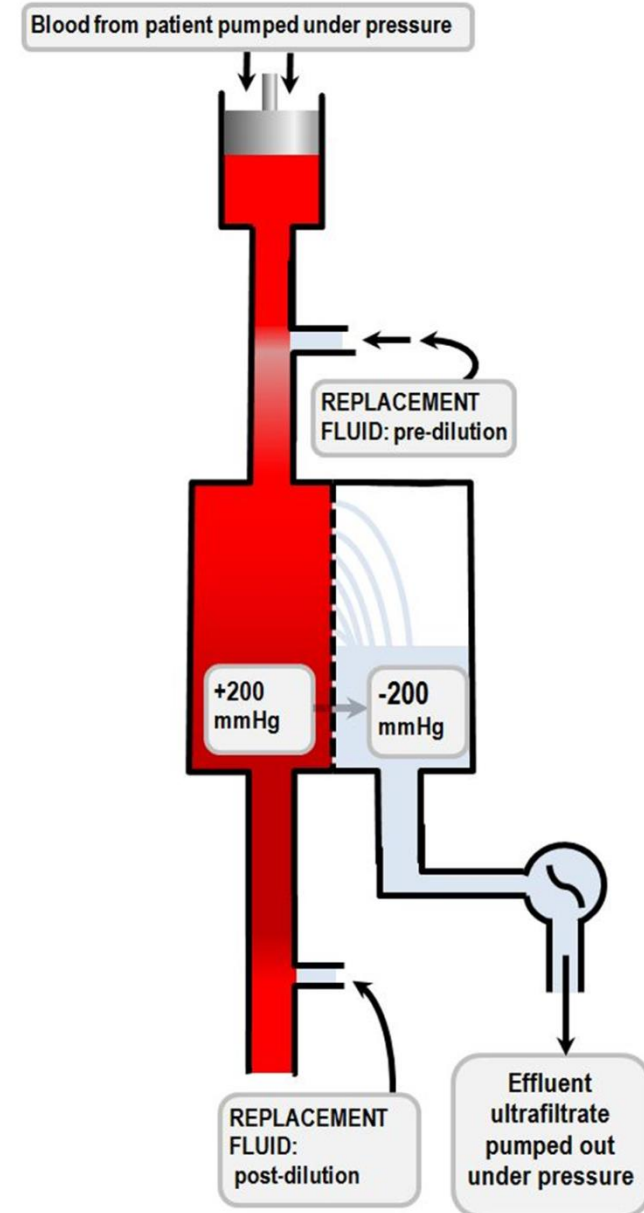
Figure 2.—A coronal section of the brain shows severe cerebral edema.

Princip náhrady funkce ledvin (HD vs. PD)



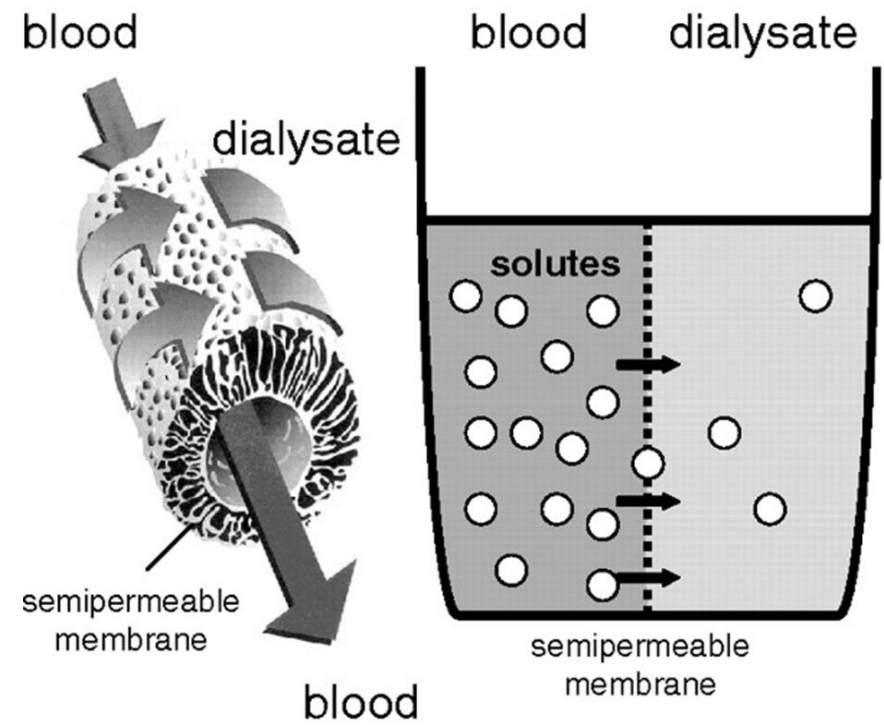
Hemofiltrace (HF)

- 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



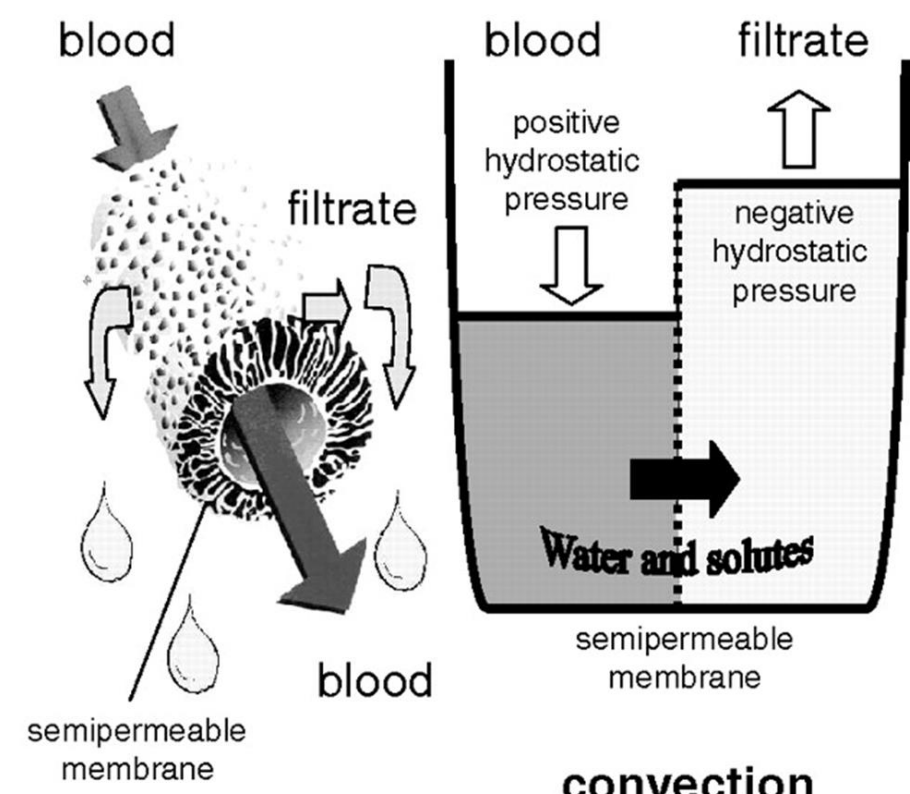
HD vs. HF

Hemodialysis



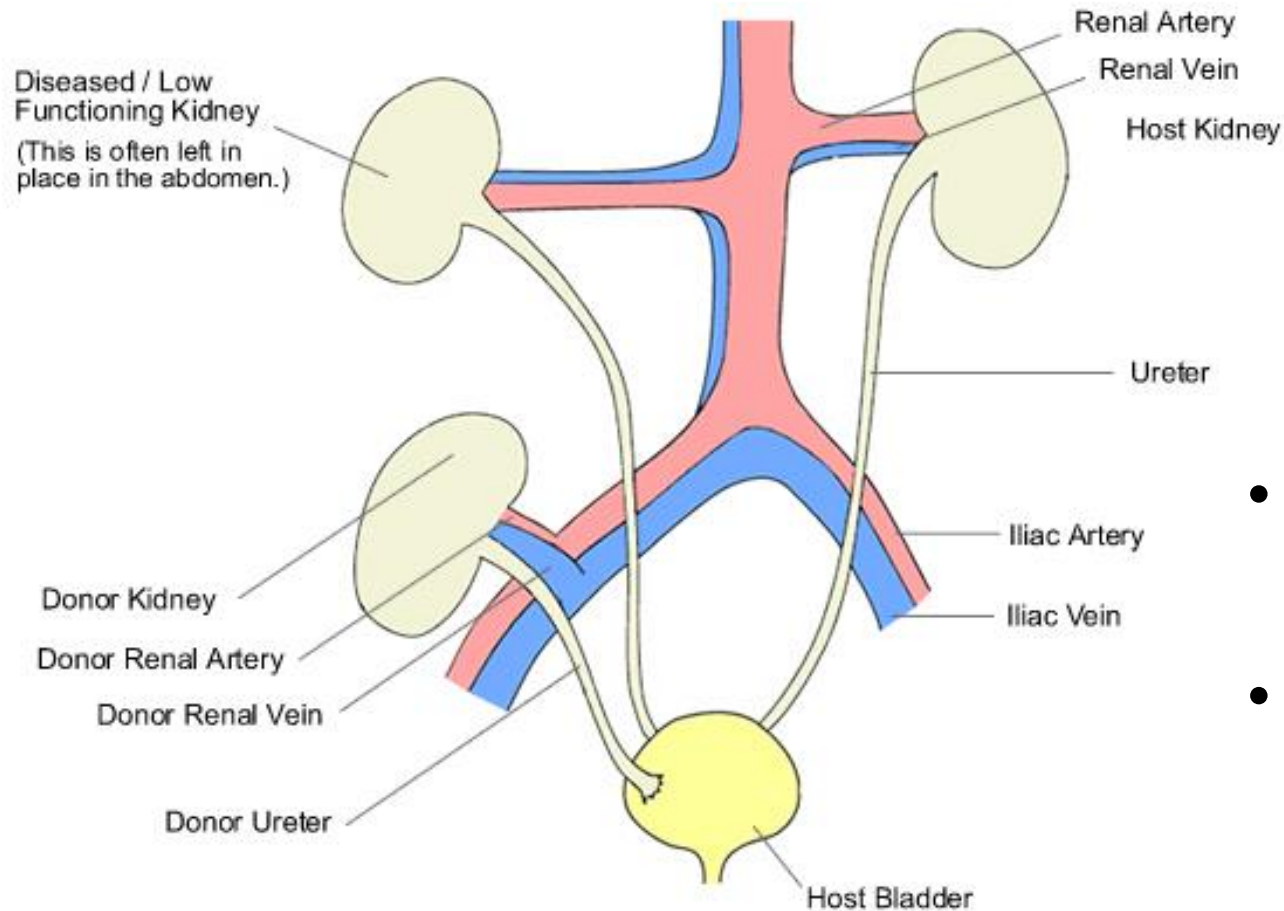
diffusion

Hemofiltration



convection

Transplantace ledvin



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

