

pidémie u nefrologických nemocných, je zřejmé, že vedle úpravy dávků či záměny jednotlivých imunosupresivních léků je nepochybná i role genového polymorfismu v odpovědi na léčebná opatření.

#### Literatura

- K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–IV,S1–S91.
- Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, et al. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246–1261.
- Ritz E, Wanner C. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S226–S230.
- Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, et al. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2001;59:179–89.

## Klinický význam latentní hypotyreózy u nemocných s CAPD

Kang EW, Nam JY, Yoo TH, et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 2008;28:908–913.

Konečné stadium chronického selhání ledvin (CKD) je často spojeno s poruchami v koncentracích tyreoidálních hormonů bez klinicky významnějších projevů hypotyreózy či hypertyreózy. Sérový trijodtyronin (T3) je u dialyzovaných nemocných často snížen, což odráží v periférii poruchu konverze z T4 (tyroxin) na T3. Tato abnormalita není spojena se zvýšenou konverzí T4 na metabolicky inaktivní reverzní T3 (rT3), neboť sérové koncentrace rT3 jsou v těchto případech normální. To představuje rozdíl od jiných chronických onemocnění, u kterých bývá jejich koncentrace zvýšena.

Subklinická hypotyreóza je biochemicky definována vysokou sérovou koncentrací tyreotropinu (TSH) a normálními hodnotami volného tyroxinu (fT4) a T3 v séru. Tento nález je zjišťován u 5–15 % pacientů. Riziko vzniku subklinické hypotyreózy je významně vyšší u žen, nemocných ve vyšších dekádách a při zvýšeném příjmu jódu v dietě.

Subklinická hypotyreóza se často projevuje sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční a její hypertrofií. Kausalitu vlivu tyreoidálních hormonů na rozvoj kardiomyopatie lze potvrdit i dobrým léčebným účinkem s reverzí myopatie po léčbě L-tyroxinem. Subklinická hypotyreóza je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje kardiovaskulárních komplikací. Systolická dysfunkce a hypertrofie levé komory srdeční jsou silnými prediktory kardiálního úmrtí.

Klinické projevy onemocnění nejsou často příliš zřejmé a často se na endokrinopatii tohoto typu vůbec nepomýšlí. Proto autoři sdělení připravili průřezovou studii zaměřenou na nemocné v kontinuální peritoneální dialýze (CAPD). Vyřadili nemocné s interkurentním onemocněním a anamnézou onemocnění štítné žlázy. Dále nemocné, kteří byli v CAPD programu kratší dobu než tři měsíce nebo užívali léky interferující s tyreoidální funkcí (kortikoidy, rifadin, amiodaron, litium, beta-blokátory). Po této selekci zbylo z celkem 82 nemocných pouze 51. Výměna CAPD roztoků byla 3–4 litry, roztoky byly standardního složení obsahující glukózu. Rozpis dialyzační léčby vedl k průměrné hodnotě týdenního Kt/V 1,7. Všichni nemocní byli vyšetřeni echokardiograficky a hmota levé komory srdeční byla počítána dle doporučeného vzorce Americké společnosti pro echokardiografii. Hypertrofie levé komory byla definována hodnotou LVMI > 100 g/m<sup>3</sup> u žen a > 120 g/m<sup>3</sup> u mužů. Ejekční frakce levé komory pak byla vypočítána dle 2D metody. Ejekční frakce levé komory < 50 % byla považována za známku systolické dysfunkce. Dále byly vyšetřeny standardní laboratorní parametry včetně T3, fT4 a TSH a tyreoidálních protilátek: tyreoidální mikrosomální Ab a tyreoglobulin Ab pomocí

chemoluminiscenční imunoanalýzy. Subklinická hypotyreóza byla definována hodnotou TSH < 5 mIU/l s normálním fT4 a vlastní hypotyreóza hodnotou TSH > 5 mIU/l se sníženým fT4.

Nemocní byli rozděleni do dvou skupin dle hodnot TSH (normální vs. vyšší než 5 mIU/l). Při statistickém hodnocení byla detekována subklinická hypotyreóza u 14 nemocných (27,5 %). Z nich čtyři nemocní měli též zjištěnou autoimunitní tyreoiditidu. Echokardiografické nálezy potvrdily, že nemocní se subklinickou hypotyreózou měli nižší průměrnou hodnotu ejekční frakce levé komory srdeční (EF LK) (62 % vs. 70 %,  $p = 0,002$ ). Dvourozměrová korelační analýza ukázala, že log TSH negativně koreloval s ejekční frakcí levé komory ( $p = 0,009$ ) a věkem ( $p = 0,026$ ). Mnohorozměrová lineární regrese ukázala, že pouze ejekční frakce levé komory srdeční měla signifikantní korelaci s log TSH při adjustaci na věk, diabetes, sérový albumin, log CRP a log TSH.

Prevalence hypotyreózy dle dat získaných z dat NHANES III souvisela úzce se stupněm snížení renálních funkcí. Také byl vysoký výskyt antityreoidálních protilátek (40–67 %). V Kapteinově studii byl prokázán výskyt subklinické hypotyreózy u 27,5 % nemocných v CAPD programu. Výskyt autoimunitní formy hypotyreózy byl výrazně nižší.

Studie má pochopitelně svoje limity. Jedná se o průřezovou studii relativně malého souboru nemocných. Jak je tomu u průřezových studií, všechna data byla získána ve stejnou dobu, což nemusí být ekvivalentní u všech pacientů. Na druhé straně, přes uvedené limity studie, byly zjištěny velmi významné nálezy hypertrofie levé komory srdeční a snížené hodnoty ejekční frakce. Dle názorů autorů se jedná o ojedinělé nálezy dosud podrobněji v literatuře nepublikované.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Příčina a výskyt poruch funkce štítné žlázy u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD), v dialyzačním programu a po transplantaci ledviny nebyly dosud ve velkých studiích podrobněji analyzovány. Autoři se ve své studii zaměřili na velmi významnou poruchu funkce štítné žlázy: hypotyreózu spojenou se zvýšenou hodnotou TSH u nemocných v CAPD programu. Ačkoli nerozebírají všechny metabolické důsledky hypotyreózy, jako jsou např. svalová adynamie, porucha termoregulace či metabolismu lipidů, zabývají se komplikacemi velice závažnými, a to poruchou funkce levé komory srdeční (hypertrofií, sníženou ejekční frakcí). Tyto formy kardiomyopatie jsou přímým prediktorem kardiálního úmrtí nemocných. Důvod zvýšení hladiny TSH u nemocných v CAPD není zcela jasný.

Některé studie uvažují o intermitentním či déletrvajícím nadbytku jódu při jeho porušené renální exkreci a dokládají významnou úpravu hypotyreózy po dietním omezení příjmu jódu. Další možnou příčinou jsou ztráty tyreoidálních hormonů při CAPD, což však jiní autoři, např. Robey, nepovažují za významné. Ve studii navíc nebyl zjištěn rozdíl mezi pacienty s hypotyreózou a bez ní z hlediska Kt/V, reziduální glomerulární filtrace a délky CAPD. Je tedy zřejmé, že přesná etiologie dosud není jasná a že zatím souhrnně hovoříme o vlivu retinovaných látek při renálním selhání (organické kyseliny a další „uremické toxiny“).

Endokrinní funkce u nemocných s CKD mohou být obecně porušeny v důsledku nedostatečné koncentrace cirkulujících hormonů či přímo v důsledku poruchy účinku hormonů na cílovou tkáň. Ledviny jsou místem katabolismu řady polypeptidických hormonů, které se při ledvinovém selhání kumulují. Porucha metabolické clearance cirkulujících hormonů je většinou způsobena

na porušenou intrarenální degradací. Ta se může uskutečnit na třech úrovních:

1. Bezprostředně po filtraci v glomerulu mohou být hormony katabolizovány intraluminálními peptidázami kartáčového lemu (malé peptidové molekuly – angiotensin I, II, glukagon, bradykinin).
2. Hormony se dostávají až do tubulárních buněk. Středně velké či velké molekuly (inzulin) jsou reabsorbovány a katabolizovány cytosolickými či lysosomálními enzymy.
3. Uplatňují se i receptory na bazolaterální peritubulární membráně (např. pro parathormon, kalcitonin, ADH, inzulin). Rozštěpené části hormonů mohou být resorbovány různými mechanismy.

S rozvojem renální insuficience renální clearance hormonů klesá a vede k disproportionálnímu vzrůstu jejich sérových koncentrací. Současně může klesat i extrarenální eliminace (např. ve svalu). Také biodegradace některých hormonů probíhající v játrech může být u těchto pacientů redukována. Může být naopak přítomna hyperprodukce hormonů v důsledku nadměrné stimulace (PTH).

Prevalence hypotyreózy u nemocných s CKD 4 a 5 se pohybuje kolem 10 %. Primární hypotyreóza je zjišťována 20krát častěji u dialyzovaných pacientů než u nemocných s jiným onemocněním. Vzhledem k tomu, že anorganický jód je fyziologicky vylučován ledvinami, plazmatická koncentrace jódu stoupá s poklesem renální funkce. Řada studií prokázala pokles celkového tyroxinu (T<sub>4</sub>) a trijodtyroninu (T<sub>3</sub>) v plazmě nemocných s poklesem renální funkce pod 50 %. Trijodtyronin bývá suprimován více než T<sub>4</sub>. Koncentrace reverzního T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>), inaktivního metabolitu T<sub>4</sub> je obvykle snížena. Tyreoidální hormony jsou v plazmě vázány na globuliny, albumin a prealbumin. Jejich koncentrace závisejí na metabolicko-nutričním stavu nemocných. Často jsou sníženy při malnutrici, někdy i při zvýšených ztrátách peritoneem při CAPD. Přestože je koncentrace celkových a také volných T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> (biologicky aktivních) snížena, může být koncentrace TSH i normální (při poruše hypothalamo-pituitárně-tyreoidální osy při chronickém selhání ledvin). Ve většině případů je však zvýšena. Tento náález byl zjištěn i v uvedené studii, jejíž největší závažnost tkví v průvodné kardiomyopatii významně zhoršující dlouhodobou prognózu nemocných.

#### Literatura

Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996;17:45–63.

Robey C, Shreedhar K, Batuman V. Effects of chronic peritoneal dialysis on thyroid function tests. *Am J Kidney Dis* 1989;13:99–103.

Sato K, Okamura K, Yoshinari M, et al. Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol* 1992;126:253–259.

Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, et al. Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2789–2795.