

## Syndrom nízkého trijodthyroninu a dlouhodobé kardiovaskulární komplikace u peritoneálně dialyzovaných pacientů

Chang TI, Nam JY, Shin SK, Kang EW. Low triiodothyronine syndrome and long-term cardiovascular outcome in incident peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:975–982.

Chronické onemocnění ledvin je častou příčinou změn hormonů štítné žlázy bez vlastního postižení štítné žlázy známých jako syndrom nethyreoidálního onemocnění. Nejčastější změnou je syndrom nízkého trijodthyroninu (T3), který je charakterizován nízkou koncentrací celkového T3 a volného T3 s normálním nebo lehce sníženým TSH a thyroxinem (T4). Příčinný mechanismus těchto odchylek je vysvětlován multifaktoriálními příčinami včetně centrální hypothyreózy, snížením vazebné kapacity, změněným vstupem thyreoidálních (T) hormonů do tkáně, modifikovanou expresí dejodináz a změnami v expresi receptorů nebo v jejich funkci.

Podle nedávné studie vykazují pacienti s chronickým onemocněním ledvin vysokou prevalenci nízkých koncentrací T3, které pozitivně korelovaly s odhadovanou glomerulární filtrací nezávisle na věku a sérovém albuminu. V několika studiích bylo demonstrováno, že syndrom nízkého T3 je asociován s nutričním stavem, zánetem a kardiomyopatií, stejně jako s tuhostí stěny aorty u hemodialyzovaných. Navíc byl nalezen přímý vztah mezi syndromem nízkého T3 a mortalitou kardiovaskulární i celkovou u nemocných s chronickým onemocněním ledvin a hemodialyzovaných (Carrero, 2007; Zoccali, 2006; Meuwese, 2012).

U peritoneálně dialyzovaných (PD) pacientů nebyl význam syndromu nízkého T3 zatím studován, přestože PD pacienti také často vykazují nízké koncentrace T3.

Nejčastější kardiovaskulární příčinou úmrtí u dialyzovaných je náhlá srdeční smrt, zatímco u obecné populace je to infarkt myokardu. Prokázanými rizikovými faktory náhlé srdeční smrti je hypertrofie levé srdeční komory, systolická dysfunkce levé srdeční komory a tuhost aorty a všechny tyto faktory jsou také významně asociovány se syndromem nízkého T3 u dialyzovaných. Přímý vztah mezi náhlou smrtí a syndromem nízkého T3 nebyl zatím u PD pacientů prokázán. Cílem předkládané studie bylo tento vztah objasnit.

Do studie bylo zařazeno 447 pacientů nově vstupujících do peritoneálního dialyzačního programu v letech 2000–2009. Pacienti, kteří ve vstupním testu měli zřejmou hypothyreózu nebo hyperfunkci štítné žlázy, do studie zařazeni nebyli. Sledovanými klinickými výsledky byly primárně celková mortalita a specifická mortalita, v jejím rámci byly separovaně sledovány úmrtí z kardiovaskulárních příčin, náhlá smrt a úmrtí podmíněná infekcí. Náhlá smrt byla definována jako neočekávané úmrtí mimo nemocnici do jedné hodiny od začátku symptomů. Úmrtí ve spánku a úmrtí beze svědků, ke kterému došlo v domácím prostředí, bylo považováno za náhlé úmrtí.

**Výsledky:** Sledovaných 44 pacientů mělo průměrný věk 58 let, 54,3 % z nich tvořili muži, a pacienti byli léčeni PD průměrně 46 měsíců. Prevalence diabetu byla 50,2 % a předchozích kardiovaskulárních příhod 30,7 %. Průměrná koncentrace T3 byla  $97,6 \pm 27,2$  ng/dl. Pacienti s nižší koncentrací T3 byli statisticky významně starší a měli vyšší pravděpodobnost výskytu diabetu nebo předchozí kardiovaskulární příhodu, vykazovali též nižší hodnoty hemoglobinu, albuminu, nižší reziduální renální funkce, rychlost katabolismu proteinů a tukuprostou tělesnou hmotu a vyšší CRP. Koncentrace T3 korelovala s věkem, s přítomností

diabetu a předchozích kardiovaskulárních příhod, s hodnotou albuminu, s CRP, peritoneální Kt/V, reziduální renální funkcí, antropometrickými parametry a s fT4. Mnohorozměrová analýza prokázala vztah mezi T3 a předchozími kardiovaskulárními údaly, hemoglobinem a reziduální renální funkcí.

V průběhu sledování došlo ke 162 úmrtím, jejichž nejčastější příčinou bylo kardiovaskulární onemocnění (63 %), následované infekčním onemocněním (31,5 %). Riziko úmrtí se zvyšovalo postupně s klesající hodnotou T3. Trijodthyronin byl významným prediktorem mortality ze všech příčin (HR 0,86; 95% interval spolehlivosti [IS] 0,78–0,94;  $p = 0,002$ ), kardiovaskulárního úmrtí (HR 0,84; 95% IS 0,75–0,98;  $p = 0,01$ ) a náhlé smrti (HR 0,69; 95% IS 0,56–0,86;  $p = 0,001$ ) po adjustaci na rizikové faktory včetně zánětu a malnutrice.

Autoři závěrem uvádějí, že koncentrace T3 při zahajování PD programu je silným nezávislým prediktorem dlouhodobé kardiovaskulární mortality, zejména náhlé srdeční smrti, a to i po adjustaci na známé rizikové faktory – demografické ukazatele, předchozí kardiovaskulární anamnézu, zánět a nutriční faktory. Trijodthyronin je obzvláště důležitý pro kontrolu kontraktility myokardu, cévního tonu a růstu myocytů, protože tyto nemohou konvertovat T4 na T3. U pacientů s chronickým srdečním selháním byl pozorován signifikantní pokles hodnot T3 a suplementace T3 měla u těchto pacientů příznivý vliv (Klein, 2001; Hamilton, 1998). I v experimentálních studiích bylo prokázáno, že léčení pomocí T3 významně zlepšuje srdeční funkce, s normalizací některých, přestože ne všech změn genové exprese v modelu akutního infarktu myokardu. Trijodthyronin tudíž nemusí být jen prognostickým ukazatelem, ale může být přímo zodpovědný za vznik a zhoršování srdečního onemocnění u dialyzovaných pacientů.

Nejčastější příčinou úmrtí z kardiovaskulárních příčin je u dialyzovaných náhlá smrt, na rozdíl od obecné populace, kde je to srdeční selhání a ischemická choroba srdeční. Předkládané výsledky mohou vysvětlovat asociaci mezi syndromem nízkého T3 a náhlé srdeční smrti, protože nízká koncentrace T3 je spojena s dysfunkcí levé srdeční komory, hypertrofií levé srdeční komory, pozdními potenciály z levé srdeční komory a rizikem komorové tachyarytmie – všechny tyto faktory mohou přispívat k náhlé srdeční smrti.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.**

*Deficit T hormonů je u nemocných s chronickým onemocněním ledvin včetně dialyzovaných velmi častou, ale nedostatečně rozpoznanou endokrinní poruchou (Rhee, 2014). Nejčastěji se vyskytuje subklinická a manifestní hypothyreóza, snížené koncentrace thyroxinu (T4) a cirkulujícího trijodthyroninu (T3). U pacientů s chronickým onemocněním ledvin v predialýze s normálními hodnotami TSH byl pozorován vztah mezi sníženým T3 a snižující se renální funkcí.*

*Štítná žláza produkuje pod vlivem TSH dva biologicky aktivní hormony: T3 a T4. Thyroxin je produkován pouze ve štítné žláze, zatímco T3 je produkován ve štítné žláze pouze v malém množství, většina (80 %) vzniká v periferních tkáních po dejodinaci.*

*U nemocných s renální dysfunkcí v predialýze s mírným deficitem T hormonů (včetně subklinické hypothyreózy) vedlo podání T hormonů k nižšímu poklesu glomerulární filtrace než u nesubstituovaných pacientů (Shin, 2012). Naopak snížená funkce ledvin může vést k poruchám hormonů štítné žlázy v důsledku zadržování jódu (Wolffův-Chiakoffův efekt při expozici jodovým kontrastním látkám, jodovým dezinfekcím při peritoneální dialýze), dále v důsledku metabolické acidózy, deficitu selenu, hypoproteinémie (snížení koncentrace transportních proteinů) aj.*

*Měření koncentrací cirkulujícího T3 získalo na důležitosti, protože je to biologicky důležitý T hormon ve tkáních, jako například v srdci. Srdce je obzvláště náchylné k poškození při deficitu T3, protože myocyty nemají schopnost lokálně vytvářet T3 z jeho prekurzoru T4. Deficit T3 může způsobovat celou řadu nežádoucích kardiovaskulárních účinků, včetně zhoršení systolické a diastolické funkce, zvýšení cévní systémové rezistence, hypertenze, ischemické choroby srdeční, prodloužení srdečních potenciálů a prodloužení QT intervalu vedoucího ke komorovým arytmiím (Rhee, 2015). Snížená koncentrace T3 může však také odrážet celkově horší zdravotní stav, akutní nebo chronický, i při absenci poruch štítné žlázy (Rhee, 2014).*

*Prezentovaná studie má některé metodické nedostatky. Především, koncentrace T3 byla měřena pouze jedenkrát, při vstupu do studie, a nelze tak posoudit, zda a jak by klinické výsledky byly ovlivněny změnami koncentrací T hormonů. Dalším omezením této studie je, že se vycházelo z předpokladu, že cirkulující koncentrace T3 odráží koncentraci ve tkáních srdce, bohužel však senzitivní a specifické měření intrakardiálních T hormonů nebylo zatím zjištěno.*

*Z metodického hlediska je výhodou této studie dlouhodobé sledování a nezařazování prevalentních pacientů, nýbrž zařazení pouze incidentních pacientů.*

*Lze uzavřít, že nízká hodnota T3 může být faktorem přímo vyvolávajícím kardiální komplikace u PD pacientů včetně náhlé smrti. Nefrologové by si těchto vztahů měli být vědomi. Navíc nezávislá asociace mezi T3 a reziduální renální funkcí popsána v této studii, stejně tak jako data prokazující asociaci obou těchto faktorů s kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, podporují představu, že by měly být provedeny studie zkoumající efekt udržení reziduální renální funkce na změny T3 a klinické výsledky u dialyzovaných pacientů.*

## Literatura

- Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2007;262:690–701.
- Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;81:443–447.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501–509.
- Meuwese CL, Dekker FW, Lindhol B, et al. Baseline levels and trimestral variation of triiodothyronine and thyroxine and their association with mortality, in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:131–138.
- Rhee CM. Low-T3 syndrome in peritoneal dialysis: metabolic adaptation, marker of illness, or mortality mediator? *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:917–919.
- Rhee CM, Brent GA, Kovesdy CP, et al. Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:724–737.
- Shin DH, Lee MJ, Kim S, et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2732–2740.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006;70:523–528.