

# Porucha cirkadiánní hemodynamiky a funkce ledvin u jaterní cirhózy

Liangpunsakul S, Agarwal R.

*Altered circadian hemodynamic and renal function in cirrhosis. Nephrol Dial Transplant 2017;32:333–342.*

Již dlouho je známo, že při jaterní cirhóze s portální hypertenzí dochází k celému komplexu cirkulačních změn. V důsledku vazodilatace ve splanchnickém řečišti a ve většině periferního řečiště vzniká hyperkinetická cirkulace se zvýšením srdečního výdeje a tepové frekvence, jež představuje kompenzační mechanismus k udržení krevního tlaku. Protrahovaná vazodilatace pak vede k vyčerpání kompenzačních mechanismů s následným navozením vazokonstrikce v některých orgánech, např. v ledvinách, se všemi funkčními důsledky. Změny v cirkadiánním rytmu krevního tlaku a tepové frekvence jsou u zdravé populace velmi dobře známy, s typickým vzestupem v denních hodinách, a naopak s poklesem ve spánku. Podobné změny lze však sledovat také u perfuze krve ledvinami, glomerulární filtrace, funkce ledvinných tubulů a exkrece moči, opět v závislosti na denní době. Přestože mají poruchy v systémové hemodynamice klíčovou roli v ovlivnění renální funkce, nebyly změny v cirkadiánním rytmu krevního tlaku a ve vylučování elektrolytů ledvinami u nemocných s jaterní cirhózou dosud detailně prozkoumány.

Endotoxiny jsou lipopolysacharidy, které tvoří součást buněčné membrány některých bakterií. V systémovém krevním řečišti vyvolávají stimulaci produkce oxidu dusnatého (NO) vazodilataci s následnou hypotenzí, v ledvinách převažuje vazokonstrikční účinek. Endotoxemie je velmi často prokazována u pacientů s jaterní cirhózou, dosud však není objasněna role endotoxinu v patogenezi funkčního selhání ledvin a hepatorenálního syndromu.

Cílem studie amerických autorů bylo definovat vztah profilu 24hodinového ambulantního měření krevního tlaku (ABPM) s tubulárními funkcemi ledvin, dále určit vliv koncentrace endotoxinu na výši krevního tlaku a na parametry močové analýzy (vylučování sodíku, draslíku, chloridů, kreatininu). Kontrolní skupina 40 veteránů bez závažných přidružených onemocnění (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, chronické onemocnění jater či ledvin, jiné kardiovaskulární onemocnění) byla porovnána se skupinou 20 nemocných s jaterní cirhózou. Všichni účastníci studie absolvovali ABPM a 24hodinový sběr

moči. Do studie nebyli zařazeni pacienti s jaterní cirhózou, kteří měli anamnézu krvácení do gastrointestinálního systému, spontánní bakteriální peritonitidy, jaterní encefalopatie vyššího stupně a hospitalizace z jakéhokoli důvodu v období šesti týdnů před zahájením studie. Dále byli vyloučeni nemocní s akutním renálním selháním nebo se známkami onemocnění ledvin s pozitivním močovým nálezem (pozitivita bílkoviny, erytrocytů či krve testacním proužkem), pacienti se známou arytmií a morbidně obézní ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ). V souboru nemocných s jaterní cirhózou byli zastoupeni pacienti všech funkčních stadií (osm pacientů s Childovým–Pughovým skóre A, sedm pacientů s Childovým–Pughovým skóre B, pět pacientů s Childovým–Pughovým skóre C). S ohledem na etiologii pak bylo zastoupeno 12 nemocných s chronickou hepatitidou typu C, čtyři nemocní trpících cirhózou toxonutritivní etiologie, tři nemocní s kombinací chronické hepatitidy typu C a toxonutritivní etiologie a jeden pacient s cirhózou na podkladě autoimunitní hepatitidy. Užívání diuretik ve stabilním dávkování nebylo překážkou k zařazení do studie, většina nemocných užívala stabilní kombinaci furosemidu v dávce 40–80 mg a spironolaktону v dávce 50–200 mg denně minimálně po dobu šesti týdnů před zařazením do studie. Stejná pravidla platila pro nemocné léčené propranololem, mezi jednotlivými funkčními podskupinami nebyly rozdíly v dávkování diuretik ani betablokátoru. Pacienti s alkoholickou cirhózou abstinovali minimálně čtyři týdny před zařazením do studie. Ke stanovení endotoxinu byla využita chromogenní metoda, založená na fotometrickém sledování vzniku žlutého zbarvení lyzátu (limulus amebocyte lysate, LAL). Analýza dat s porovnáním výsledků mezi oběma skupinami byla provedena s využitím nepárového Studentova t-testu.

**Výsledek:** U nemocných s jaterní cirhózou byly v závislosti na denní době prokázány signifikantní změny ve vylučování sodíku (Na) ( $57 \mu\text{mol/min}$  ve dne versus  $87 \mu\text{mol/min}$  v noci) a kreatininu ( $826 \mu\text{g/min}$  ve dne vs.  $1202 \mu\text{g/min}$  v noci). Pokročilejší stupeň jaterní cirhózy byl asociován s významnějším poklesem systolického ( $p$  pro trend = 0,015), diastolického ( $p$  pro trend < 0,001)

a středního tlaku ( $p$  pro trend  $< 0,001$ ) v bdělém stavu. Amplituda změny krevního tlaku z bdělého stavu do spánku byla snížena u systolického tlaku (5% snížení,  $p = 0,039$ ) a tepové frekvence (2% snížení,  $p < 0,001$ ). U tepové frekvence byla amplituda navíc se sestupnou tendencí s ohledem na funkční stadium jaterní cirhózy (Childovo–Pughovo skóre A 5,3, Childovo–Pughovo skóre B 3,4, Childovo–Pughovo skóre C 1,2,  $p = 0,03$ ). V bdělém

stavu byla vyšší koncentrace endotoxinu významně asociována s nízkou natriurézou a s nízkým systolickým krevním tlakem. V nočních hodinách pak koncentrace endotoxinu významně pozitivně korelovala s vyšší tepovou frekvencí ( $p < 0,001$ ). Autoři studii uzavírají konstatováním, že nemocní s jaterní cirhózou mají zřejmě ve vztahu ke koncentraci endotoxinu alterovaný denní profil krevního tlaku a tubulární funkce ledvin.

### KOMENTÁŘ

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Nikola Mejzliková; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

O problematice změn funkce ledvin v závislosti na cirkadiálním rytmu jsou v literatuře již první zmínky v publikacích z první poloviny 20. století. Například již Goldman v roce 1951 prokázal změny v denním režimu ve vylučování vody a elektrolytů u 13 cirhotiků s ascitem, nicméně výsledky nebyly statisticky zpracovány.

V komentované studii bylo zjištěno, že u nemocných s jaterní cirhózou bylo vylučování sodíku (Na) a kreatininu v nočních hodinách zvýšeno o 51 %, resp. o 46 procent. Podobné změny byly také uváděny u nemocných s chronickým onemocněním ledvin.<sup>1</sup> Změny ve vylučování Na močí mohou být částečně způsobeny přesunem extracelulární tekutiny z vertikální do horizontální polohy v nočních hodinách.<sup>2</sup> Zvýšená natriuréza bývá zapříčiněna poklesem vstřebávání Na v nočních hodinách, nezávisle na změnách glomerulární filtrace.<sup>3</sup> Jiným vysvětlením mohou být poruchy v cirkadiálních výkyvech koncentrace řady látek u jaterní cirhózy, které hrají úlohu v regulaci tubulárních funkcí ledvin, jako např. aldosteron,<sup>4</sup> kortizol,<sup>5</sup> nebo adrenergní aktivita.<sup>6</sup> Na rozdíl od práce afrických autorů<sup>7</sup> nebyla v této komentované studii zjištěna souvislost mezi denními změnami krevního tlaku a ve vylučování Na v moči. Poměr albuminu/kreatininu, běžně používaný k hodnocení závažnosti poškození ledvin, může být u nemocných s jaterní cirhózou zkreslený vzhledem ke změnám ve vylučování kreatininu v závislosti na cirkadiálním rytmu.

V profilu 24hodinového měření krevního tlaku byly u cirhotiků během dne naměřeny signifikantně nižší tlaky ve srovnání s kontrolní skupinou, navíc se zmírněním poklesu (dipping) v nočních hodinách. Největší rozdíly byly zjištěny v tepové frekvenci, zvýšená tepová frekvence v nočních hodinách korelovala se závažností jaterní cirhózy. Tyto nálezy potvrzují a rozšiřují pohled na problematiku publikovanou již dříve než před 20 lety.<sup>8</sup> Je rovněž známo, že portální tlak dosahuje vrcholu v nočních hodinách, navíc společně s vylučováním noradrenalinu v moči. Z těchto důvodů se zdá být logické určovat dávkování betablokátoru v prevenci krvácení do zažívacího traktu v závislosti na tepové frekvenci v nočních hodinách.<sup>11</sup> Změny v cirkadiálním rytmu krevního tlaku jsou závislé na fyzické aktivitě, funkci autonomního nervového systému a na sodíkové senzitivitě.<sup>9</sup> Všechny tyto faktory jsou u cirhózy velmi pravděpodobně narušeny. Se závažností jaterní cirhózy se významně redukuje denní fyzická aktivita nemocných

s následným vznikem poruch spánku.<sup>10</sup> Abnormality ve funkci sympatiku a parasympatiku jsou charakterizovány oslabením reflexů.<sup>11</sup> Změny v sodíkové homeostáze jsou výrazně ovlivněny sekundárním hyperaldosteronismem, s up-regulací sodíkových transportérů v ledvinných tubulech a s následnou retencí sodíku a vody u nemocných s jaterní cirhózou.<sup>12</sup>

Zajímavým a novým objevem studie je průkaz signifikantního vztahu mezi koncentrací endotoxinu a variací v denním profilu ve vylučování elektrolytů. Vyšší cirkulující koncentrace endotoxinu byla doprovázena nižším vylučováním sodíku a draslíku do moči pouze v denních hodinách, tato korelace nebyla shledána ve spánku. Tyto změny korespondují se změnami hemodynamiky v ledvinách. Zvýšená koncentrace endotoxinu byla dále spojena s přítomností nižšího systolického krevního tlaku a s vyšší tepovou frekvencí.

Přítomnost endotoxinu v krvi je u cirhózy asociována s přerůstáním bakterií v tenkém střevě. Dosud není znám přesný mechanismus, kterým endotoxin ovlivňuje denní vylučování sodíku do moči. Je možné, že endotoxin produkcí vazoaktivních působků narušuje perfuzi krve ledvinami a ovlivňuje reabsorpci sodíku v Henleově kličce.<sup>13-14</sup> V bdělém stavu a ve vzpřímené poloze je navíc zvýšena koncentrace reninu,<sup>2</sup> která by v kombinaci s přítomností endotoxinu mohla objasnit nálezy v komentované studii. Plazmatická reninová aktivita ve spánku naopak klesá, a tak je snížena vazba koncentrace endotoxinu s vylučováním sodíku a draslíku do moči. Přítomnost endotoxemie je v důsledku zvýšené koncentrace cirkulujících dusitanů a dusičnanů spojena se zvýšenou expresí indukovatelné syntázy oxidu dusnatého. Zvýšená sérová koncentrace dusitanů a dusičnanů je navíc asociována se stimulací renin-angiotenzinového systému (RAS), se sníženým vylučováním sodíku v ledvinách a s poklesem krevního tlaku.<sup>15</sup> Zvýšená tepová frekvence v nočních hodinách v závislosti na koncentraci endotoxinu může být vysvětlena zvýšeným vylučováním noradrenalinu od půlnoci do čtvrté hodiny ranní,<sup>11</sup> endotoxin navíc ovlivňuje vylučování katecholaminů nadledvinami.<sup>16</sup>

Při hodnocení výsledků studie si musíme být vědomi celé řady faktorů. Výsledky mohly být zkresleny nekontrolovaným příjmem sodíku a užíváním diuretické léčby, i když diuretika byla podávána ve stabilní dávce minimálně po dobu šesti týdnů před zařazením do studie. Předchozí práce s těmito vstupními kritérii neprokázaly vliv diuretické léčby na vylučování

čování elektrolytů do moči.<sup>8</sup> Absenci poklesu krevního tlaku (*dipping*) u cirhotiků nelze rovněž vysvětlit užíváním betablokátoru.

Závěrem lze shrnout, že u pacientů s jaterní cirhózou jsou nepochybně přítomny změny v cirkadiálním rytmu krevního

tlaku a tubulárních ledvinných funkcích. Tyto změny se zdají být v souvislosti s cirkulující koncentrací endotoxinu a s účinkem celé řady jiných vazoaktivních mediátorů. K ozřejmení dlouhodobých prognostických následků cirkadiálních změn je však nutné vyčkat výsledků dalších intervenčních studií.

#### LITERATURA

1. Agarwal R. Relationship between circadian blood pressure variation and circadian protein excretion in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F655–F659.
2. Sansoe G, Biava AM, Silvano S, et al. Renal tubular events following passage from the supine to the standing position in patients with compensated liver cirrhosis: loss of tubuloglomerular feedback. *Gut* 2002;51:736–741.
3. Trevisani F, Bernardi M, Gasbarrini A et al. Bed-rest-induced hypernatremia in cirrhotic patients without ascites: does it contribute to maintain compensation? *J Hepatol* 1992;16:190–196.
4. Vagnucci AH, McDonald RH Jr, Drash AL et al. Intradaily changes of plasma aldosterone, cortisol, corticosterone and growth hormone in sodium restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:761–776.
5. Moore-ede MC, Schmelzer WS, Kass DA, Herd JA. Cortisol-mediated synchronization of circadian rhythm in urinary potassium excretion. *Am J Physiol* 1977;233:R230–R238.
6. Linsell CR, Lightman SI, Mullen PE, et al. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1210–1215.
7. Bankir L, Bochud M, Maillard M, et al. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. *Hypertension* 2008;51:891–898.
8. Moller S, Wunberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:88–95.
9. Agarwal R. Regulation of circadian blood pressure: from mice to astronauts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:51–58.
10. Mostacci B, Ferlisi M, Baldi AA, et al. Sleep disturbance and daytime sleepiness in patients with cirrhosis: a case control study. *Neurol Sci* 2008;29:237–240.
11. Bernardi M, Trevisani F, De Palma R, et al. Chronobiological evaluation of sympathoadrenergic function in cirrhosis. Relationship with arterial pressure and heart rate. *Gastroenterology* 1987;93:1178–1186.
12. Fernández-Llama P, Ageloff S, Fernández-Varo G, et al. Sodium retention in cirrhotic rats is associated with increased renal abundance of sodium transporter proteins. *Kidney Int* 2005;67:622–630.
13. Tiwari MM, Brock RW, Megyesi JK, et al. Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F1324–F1332.
14. Boffa JJ, Arendshorst WJ. Maintenance of renal vascular reactivity contributes to acute renal failure during endotoxemic shock. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:117–124.
15. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139–1143.
16. Lukewich MK, Lomax AE. Endotoxemia enhances catecholamine secretion from male mouse adrenal chromaffin cells through an increase in Ca(2+) release from the endoplasmic reticulum. *Endocrinology* 2014;155:180–192.