

**UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ**

**NUTRIČNÍ FAKTORY V ETIOPATOGENEZI
LEDVINOVÝCH ONEMOCNĚNÍ**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí práce: PharmDr. Miloslav Hronek Ph.D.

Autor práce: Andrea Kubátová

Studijní obor: Farmacie

Ročník: 2007/2008

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Nutriční faktory v etiopatogenezi ledvinových onemocnění“ vypracovala samostatně a veškeré použité prameny a literaturu uvedím v seznamu literatury.

V Příbrami dne 21. 4. 2008

Děkuji panu PharmDr. Miloslavu Hronkovi Ph.D., vedoucímu mé diplomové práce, za cenné rady, připomínky a metodické vedení práce.

V Příbrami dne 21. 4. 2008

OBSAH

1 ÚVOD	6
2 SELHÁNÍ LEDVIN	7
2.1 Akutní selhání ledvin	7
2.1.1 Výskyt akutního selhání ledvin.....	8
2.1.2 Příčiny akutního selhání ledvin.....	8
2.1.2.1 Akutní selhání ledvin z prerenálních příčin	9
2.1.2.2 Akutní renální selhání z primárně renálních příčin.....	11
2.1.2.3 Akutní selhání ledvin z postrenálních příčin	14
2.1.3 Prognóza a komplikace při akutním selhání ledvin	16
2.1.4 Průběh akutního selhání ledvin.....	17
2.1.5 Prevence akutního selhání.....	18
2.2 Chronické selhání ledvin.....	18
2.2.1 Epidemiologie a základní rozdělení.....	18
2.2.2 Příčiny chronického selhání ledvin.....	20
2.2.3 Faktory progresu chronické renální insuficience	20
2.2.3.1 Adaptace na ztrátu nefronů	21
2.2.3.2 Glomerulární poškození.....	22
2.2.3.3 Tubulární poškození.....	22
2.2.3.4 Výskyt a prognóza při chronickém selhávání ledvin.....	24
2.2.5 Organové komplikace při chronickém renální insuficienci	25
3 METABOLISMUS A FYZIOLOGICKÝ VÝZNAM ZÁKLADNÍCH ŽIVIN	27
3.1 Metabolismus a fyziologický význam bílkovin a aminokyselin.....	27
3.1.1 Fyziologické aspekty	27
3.1.2 Aminokyseliny a jejich rozdělení	27
3.1.3 Biologická hodnota bílkovin.....	28
3.1.4 Fyziologická potřeba bílkovin	29
3.1.5 Dusíková bilance.....	30
3.1.5.1 Nedostatek bílkovin ve výživě.....	31
3.1.5.2 Nadměrný přívod bílkovin ve stravě.....	32
3.2 Sacharidy jako součást výživy	33
3.3 Metabolismus a fyziologický význam lipidů.....	33
3.3.1 Struktura a klasifikace lipidů	33
3.3.2 Lipidy jako součást výživy	34
3.3.2.1 Rostlinné a živočišné tuky	34
4 METABOLISMUS ZÁKLADNÍCH ŽIVIN PŘI SELHÁVÁNÍ LEDVIN	35
4.1 Metabolismus živin při akutním selháváním ledvin	35
4.1.1 Metabolismus aminokyselin a bílkovin	35
4.1.2 Metabolismus sacharidů.....	36
4.1.3 Metabolismus tuků.....	36
4.2 Metabolismus živin při chronickém selháváním ledvin	36
4.2.1 Metabolismus bílkovin a aminokyselin	36
4.2.1.1 Spektrum aminokyselin v séru.....	38

4.2.2.1	Produkty pokročilé glykace	43
4.2.3	Metabolismus lipidů.....	44
4.2.3.1	Karnitin	45
4.2.3.2	Hyperhomocysteinemie	46
4.2.3.3	Leptin	47
5	NUTRIČNÍ A VÝŽIVOVÉ FAKTORY PŘI RENÁLNÍCH ONEMOCNĚNÍCH	48
5.1	Historický přehled dietoperapie při selhávání ledvinových funkcí	48
5.2	Dietní léčebné postupy při akutním selhání ledvin.....	51
5.2.1	Potřeba živin při akutním selhání ledvin	52
5.2.2	Úprava poruch vodního a iontového hospodářství	53
5.2.2.1	Vodní hospodářství	53
5.2.2.2	Iontové hospodářství.....	53
5.2.3	Výživové režimy při akutním selhání ledvin.....	56
5.2.4	Cíle nutriční terapie.....	56
5.3	Dietní léčebné postupy při chronickém selhání ledvin.....	57
5.3.1	Zásady dietních opatření u chronické renální insuficience.....	57
5.3.2	Konzervativní léčba u selhávání ledvin	57
5.3.2.1	Energetický příjem jako součást diety	58
5.3.2.2	Úprava acidobazické rovnováhy.....	59
5.3.2.3	Úprava příjmu tekutin a natria	60
5.3.2.4	Úprava příjmu kalia	61
5.3.2.5	Úprava poruchy kalciofosfátového metabolismu	61
5.3.3	Nízkoproteinové diety.....	63
5.3.3.1	Složení nízkobílkovinné diety.....	63
5.3.3.2	Účinek diety s ohledem na základní diagnózu.....	64
5.3.3.3	Kontraindikace pro dlouhodobé podávání nízkobílkovinné diety	68
5.3.4	Použití esenciálních aminokyselin a jejich ketoanalog v dietních programech... 68	
5.3.4.1	Účinky dietní léčby s ketoanalogy esenciálních aminokyselin.....	69
5.3.4.2	Kontraindikace dietní léčby s ketoanalogy	70
5.3.5	Základní dietní schéma při selhávání funkce ledvin.....	70
5.3.6	Dieta s velmi nízkým příjmem bílkovin	71
5.3.7	Suplementované a modifikované nízkobílkovinné diety	72
5.3.7.1	Modifikované nízkobílkovinné diety	72
5.3.7.2	Nízkobílkovinné diety u obézních pacientů.....	73
5.3.8	Vitaminy jako doplněk dietních režimů.....	74
5.3.8.1	Vitaminy skupiny B	74
5.3.8.2	Antioxidanty	75
5.3.8.3	Vitamin D.....	75
5.3.9	Omega-3 mastné kyseliny jako doplněk výživy	76
5.3.10	Kompliance a dodržování doporučených dietních opatření.....	77
6	DISKUSE	78
7	ABSTRAKT.....	82
8	SEZNAM ZKRATEK.....	84
9	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	85

1 Úvod

Akutní a chronické ledvinové selhávání patří mezi onemocnění, které mají poměrně značnou celosvětovou prevalenci. V České republice bylo v roce 2004 léčeno 7 743 nemocných pro nezvratné selhání funkce ledvin. V posledních třiceti letech je zaznamenáván zvyšující se nárůst hlavně pacientů s chronickým selháváním ledvin. Tento trend je v první řadě dáván do souvislostí se stále se zlepšující lékařskou péčí a technologickým pokrokem. Stále více pacientům je umožněn přístup k dialýze a stále více pacientů se dožívá vyššího věku.

Dialyzační léčba je velice nákladná, obvykle je na léčbu 0,1-0,2 % populace vynakládáno 4-7 % z celkových nákladů na zdravotní péči. Kvalita dialyzovaných pacientů je jistě oproti nedialyzovaným pacientům s chronickým selháváním ledvin výrazně snížena a přitom mortalita pacientů s dialýzou zůstává stále vysoká. Dlouhodobé konzervativní léčení nemocných ve fázi chronické renální insuficience nejenom zlepšuje přežívání dialyzovaných nemocných, ale v řadě případů dialyzační léčbu oddálí. Nemocní jsou dlouhodobě ve stabilizovaném stavu a náklady na jejich léčení jsou až desetkrát nižší než při dialyzačním léčení.

U akutního i chronického renálního selhání závisí prognóza významně na včasném rozpoznání a terapeutických opatřeních, které mohou rozvoji akutního renálního selhání zabránit a to včetně nutričního zásahu. Cílem dietoterapie je zachovat renální funkce, popřípadě zpomalit progresi renální insuficience a vyvarovat se komplikací v podobě metabolické a elektrolytické rovnováže, předejít dialýze a v neposlední řadě také předejít smrti.

Cílem mé práce bylo vytvořit zásady dietních opatření s podrobnějším zaměřením na nízkoproteinové diety, které tvoří hlavní součást dietních léčebných postupů.

2 Selhání ledvin

O selhání ledvin mluvíme při poklesu glomerulární filtrace pod 0,1-0,2 ml/s, kdy ledviny nemocného nejsou již schopny udržet stabilitu vnitřního prostředí ani za bazálních podmínek (Bureš, 2003).

2.1 Akutní selhání ledvin

Akutní renální selhání (ASL) je stav, kdy ledviny již nejsou schopné vylučovat produkty metabolismu (Garrett, 1995). Akutní selhání ledvin je náhlý, často reverzibilní pokles exkretně-metabolické funkce ledvin, který je ve své těžší formě spojen s výrazným poklesem diurézy (oligoanurická forma ASL). Oligurie znamená tvorbu moči menší než 300 ml/24 h, anurie je menší než 100 ml. Neoligoanurické akutní selhání ledvin je spojeno s těžkým poklesem renálních funkcí, avšak při zachované diuréze (reziduální funkce v zachovalých okřscích renální tkáně). Oligoanurické i neoligoanurické ASL může být spojeno s rozvojem uremického syndromu (Teplan, 2006).

Hlavní komplikací při léčbě akutního selhání ledvin je neexistující společná klasifikace a cesta k diagnóze. Existují nejrůznější definice akutního ledvinového selhání, včetně hladiny sérového kreatininu, zněny v diuréze, potřeby dialýzy a mnohé další. Tyto široké variace v definici ztěžují porovnávání informací z různých studiích (Levin, 2007).

Na základě rozsáhlé diskuse vedené v posledním desetiletí byla vypracována tzv. vancouverská kritéria a místo pojmu ASL se nově užívá termín „acute kidney injury“ (AKI), tj. akutní poškození ledvin. Ze základní charakteristiky definující stadium poškození jsou považovány hodnoty sérového kreatininu a diurézy. Tzv. RIFLE kritéria (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) určují dle hodnot zmíněných dvou veličin zařazení do jednotlivých stadií, přičemž první tři stadia (R, I, F) se dělí na oligurickou a non-oligurickou formu. Při neoligurické formě ve stadiu „Risk“ klesá glomerulární filtrace v průběhu prvních sedmi dní o 25 % či sérová koncentrace kreatininu stoupne o 50 %. Při oligurické formě AKI klesá výdej moči pod 0,5 ml/kg/h v délce minimálně šesti hodin. Ve stadiu „Injury“ při neoligoanurické formě klesá glomerulární filtrace pod 50 % normální hodnoty nebo se sérová koncentrace kreatininu zvýší dvojnásobně. Při oligurické formě AKI klesá diuréza pod 0,5 ml/kg/h v délce minimálně 12 hodin. Ve stadiu „Failure“ při neoligoanurické formě klesá glomerulární filtrace pod 75 % nebo se sérová koncentrace kreatininu trojnásobně zvýší resp. přesáhne

hodnotu 4 mg% (354 $\mu\text{mol/l}$) při vzestupech větších minimálně o 0,5 mg% (44,2 $\mu\text{mol/l}$). Při oligoanurické formě je diuréza v tomto stadiu trvale pod 0,5 ml/kg/h a vede k anurii delší než 12 hodin. Poslední stadia jsou společná: „Loss“ znamená ireverzibilní či perzistující AKI delší než 4 týdny a „End-stage kidney disease“ úplné selhání ledvin přesahující tři měsíce. Z hlediska epidemiologického je zřejmé, že změna nomenklatury je spojena se změnou prevalence a incidence akutního renálního poškození, které mnohonásobně narůstá (Himmelfarb, 2007).

2.1.1 Výskyt akutního selhání ledvin

Na základě statistik EDTA/ERA byl udáván výskyt ASL kolem 140 případů na milion obyvatel za rok, z čehož 50-70 % nemocných/milion obyvatel/rok potřebovalo dialyzační léčbu. U hospitalizovaných nemocných bylo zjištěno významné snížení renálních funkcí v průměru u 5 % pacientů a asi u 20 % z nich se rozvinulo akutní selhání ledvin. Téměř 75 % případů těžké formy ASL bylo zjištěno u chirurgicky nemocných, popálenin a traumat, především při multiorgánovém selhání. Podle statistik EDTA mortalita na samotné akutní selhání ledvin činila pouhých 8 %, zatímco při multiorgánovém selhání až 70 %. Je tedy zřejmé, že ani užití hemodialyzačních, hemodiafiltračních a dalších kontinuálních metod v absolutních číslech nesnížilo mortalitu. Je ovšem třeba dodat, že věkový průměr nemocných má stoupající tendenci (Teplan, 2006).

2.1.2 Příčiny akutního selhání ledvin

Nejčastější příčinou akutního selhání ledvin jsou procesy spojené s poškozením tubulointercia, a to i v případech primárního poškození glomerulů či vaskulární léze. Morfologické změny při akutním tubulárním poškození mohou být rozděleny do tří fází. Při reverzibilním poškození se změnami subcelulárními a poškozením povrchu buňky jsou intracelulární koncentrace a gradienty iontů. Některé z těchto buněk mohou i zaniknout, ale poškozený epitel zůstává integrální a ve fázi reparace regeneruje. Pokud tubulární buňka zaniká procesem apoptózy, její reparace morfologická i funkční může být úplná. Pokud je však poškození těl tak těžké, že vede k nekróze, hojení probíhá formou jizvení tkáně (Schrier, 1994).

Patofyziologické faktory vzniku akutního selhání ledvin jsou:

- pokles průtoku krve kortikální vrstvou ledviny
- změna permeability glomerulární membrány
- tubulární reflux filtrátu
- tubulární obstrukce (Teplan, 2006)

Schematicky je možné rozdělit příčiny akutního ledvinového selhání na:

- prerenální (asi 55 % případů)
- renální (asi 40 % případů)
- postrenální (asi 5 % případů) (Tesař, 2003)

2.1.2.1 Akutní selhání ledvin z prerenálních příčin

Prerenální ASL je způsobeno hypoperfuzí ledvin s výraznou redukcí funkčního průtoku nezbytného k zajištění vyloučení katabolitů, nutritivní část renální perfuze není (alespoň zpočátku) postižena (Tesař, 2003). Důležité je, že struktura ledvin je normální a dojde-li k včasnému obnovení perfuze, je progrese k morfologické renální lézi s renálním typem ASL vzácná (Bureš, 2003). Další zhoršení renální perfuze však nakonec může vést k ischemickému poškození renálního parenchymu a vzniku akutní tubulární nekrózy (Tesař, 2003).

Hypoperfuze ledvin vyvolává řadu kompenzačních mechanismů s cílem zachovat homeostázu vnitřního prostředí. Za normálních podmínek zůstávají v důsledku renální autoregulace průtok krve ledvinou i glomerulární filtrace konstantní v relativně širokém rozmezí. Pokles renální funkce spojený s poklesem systémového krevního tlaku pod 80 mm Hg vede k aktivaci kompenzačních mechanismů: zvýšené sympatikotonii, sekreci katecholaminů, aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového mechanismu a zvýšenému výdeji ADH. Všechny tyto mechanismy mohou způsobit vasokonstrikci vas afferens i efferens, a tím i redukcí průtoku plazmy glomerulem a snížení kapilárního tlaku. Glomerulární filtrace zůstává zprvu zachována v důsledku snížení cévní rezistence v aferentní arteriole (myogenní reflex a tubuloglomerulární zpětný mechanismus). Současně lokálně působí renální vazodilatátory (prostaglandiny a kininy) částečně vyrovnávají vasokonstrikční účinky (Teplan, 2006). Je známo, že při prerenálním postižení spojeným s hypoperfuzí se odpověď tkáně vyvíjí hodiny až dny, a proto zde definice ASL zachycuje pouze pozdní stadia (Himmelfarb, 2007).

Příčiny akutního selhání ledvin prerenální etiologie (Teplan, 2006)

<p>Snížení efektivního intravaskulárního objemu</p>	<p>objemová deplece: krevní ztráty, hypoalbuminemie ztráty elektrolytů, především NaCl gastrointestinální ztráty (zvracení, průjmy, sondy, drény) renální ztráty (diuretika, polyurické stavy) ztráty poraněnými plochami/kůží (popáleniny, pocení)</p> <p>objemová redistribuce: přesun tekutin do třetího prostoru (pankreatitida, ascites, peritonitida, popáleniny, nefrotický syndrom) periferní vasodilatace (seps, hypotenziva, anafylaxe)</p>
<p>Snížení srdečního výdeje</p>	<p>městnavá srdeční slabost kardiomyopatie infarkt myokardu perikardiální tamponáda masivní plicní embolie umělá ventilace</p>
<p>Poruchy intrarenální hemodynamiky</p>	<p>inhibitory syntézy prostaglandinů (nesteroidní antiflogistika, kyselina acetylsalicylová) vasodilatátory eferentní arterioly (inhibitory ACE) vasokonstriční léky (alfa-adrenergní látky) cyklosporin hepatorenální syndrom</p>
<p>Renovaskulární obstrukce</p>	<p>aterosklerotické a fibromuskulární stenózy a uzávěry trombózy (žilní a tepenné) disektující aneurysma vaskulitidy zevní komprese</p>

U prerenálního ASL dochází k disproporcionálně vyšší retenci urey než kreatininu, způsobené zvýšenou absorpcí urey ještě nepoškozenými tubuly. Zároveň se zvyšuje resorpce sodíku a vody, je nízká koncentrace Na v moči, osmolalita moči či frakční exkrece Na (Tesař, 2003).

Vyšetření moči u akutního selhání ledvin (diferenciální diagnóza) (Tesař, 2003)

Ukazatel	Prerenální ASL	Akutní tubulární nekróza
Osmolalita moči (mmol/kg H ₂ O)	> 500	< 350
Koncentrace natria v moči (mmol/l)	< 20	> 40
Poměr koncentrace močového/sérového kreatininu	> 40	< 20
Frakční exkrece sodíku (%)	< 1	> 1

2.1.2.2 Akutní renální selhání z primárně renálních příčin

Renální typ ASL je důsledkem přímého poškození parenchymu ledvin. Nejčastěji jde o ischemické nebo toxické poškození vedoucí k nekróze tubulárních buněk (akutní tubulární nekróza). Příčinou renálního akutního selhání ledvin může být i renální vaskulitida, rychle progredující glomerulonefritida či akutní intersticiální nefritida (Schor, 2002).

Primární léze glomerulů a renální vaskulitidy

Do této skupiny řadíme především různé typy glomerulonefritid (zvláště rychle progredující glomerulonefritidu, akutní glomerulonefritida s akutním selháním ledvin je dnes vzácná) a vaskulitid (Wegenerova granulomatóza, nodózní polyarteritida, mikropolyarteritida). Spadají sem i hemolytickoureemický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, syndrom diseminované intravaskulární koagulace, postižení ledvin při sklerodermii, maligní hypertenzi nebo eklampsii (Bureš, 2003).

Poškození cév způsobuje ischemii glomerulů, někdy infarkt ledviny. Zánět glomerulů vede k redukci glomerulárního průtoku a snížení glomerulární filtrace. Poškození glomerulů má odraz v močovém syndromu (hematurie, proteinurie, válce, hlavně erytrocytární) (Safirstein, 2004).

Tubulointersticiální poškození

Tento typ akutního ledvinového selhání může být způsoben jakýmkoli typem akutní intersticiální nefritidy (Bureš, 2003). Tubulointersticiální poškození vedoucí k akutnímu selhání ledvin je často spojeno se šokem nebo sepsí, neurotoxickým účinkem exogenních či endogenních toxinů či patologicky zvýšenou hladinou látek fyziologicky se vyskytujících v organismu (hyperkalcemie, krevní barviva apod.). Velmi častý je toxoalergický účinek léků a bakteriální či virové infekce (Teplan, 2006).

Akutní selhání ledvin na podkladě tubulárního poškození

Renální tubulární buňky jsou značně vulnerabilní k účinku toxinů. Přestože ledvinami protéká ve srovnání s jinými orgány velké množství krve, je perfuze okysličenou krví v oblasti dřeně, především vnitřní, primárně nízká. Dřeňový průtok je navíc vždy postkortikální. Tento nepoměr se může zvýšit při poklesu perfuzního tlaku, což přispívá k poškození tubulárních buněk při zvýšených metabolických požadavcích. Koncentrace toxické látky v tubulech se v důsledku zpětné resorpce vody, elektrolytů a močoviny zvyšuje. Některé toxické látky jsou vylučovány tubulární sekrecí nebo jsou reabsorbovány, vstupují tedy přímo do metabolismu tubulární buňky. Protiproudový multiplikační systém zodpovídá za zvýšený koncentrační gradient směrem k renální papile a i malé změny pH moči mohou výrazně ovlivnit rozpustnost a elektrický náboj látek vylučovaných do moči (Teplan, 2006). Ischémie tubulárních buněk vede k disrupci cytoskeletonu, poruše integrity buněčných membrán, zhroucení energetického metabolismu buněk na transportu iontů, intracelulární akumulaci kalcia, otoku buněk a nakonec k jejich nekróze. Během reperfúze a reoxygenace pak hrozí poškození buněk uvolněnými volnými radikály. Nekrotické tubulární buňky umožní zpětný reflux glomerulárního filtrátu, čímž se glomerulární filtrace stává neefektivní. Navíc odloupané nekrotické tubulární epitele mohou zcela ucpat lumen tubulů, zvýšit intratubulární tlak a tím glomerulární filtraci zastavit (Tesař, 2003).

Nejčastější klinickou formou ASL je akutní tubulární nekróza (Bureš, 2003). Pod diagnózu akutní tubulární nekróza jsou zahrnovány jak jednotlivé formy poškození ischemického tak poškození nefrotoxické (Teplan, 2006). Ischemická akutní tubulární nekróza se objevuje v důsledku ischemie primární nebo sekundární (hypovolémie, sepe, hypotenze a šok, podání vazokonstriktorů, např. noradrenalinu). Obzvláště citlivé k ischemii jsou buňky Henleovy kličky (nízký krevní průtok, vysoká energetická spotřeba), (Bureš, 2003).

Nefrotoxické poškození je nejčastěji polékové, zvláště se objevuje při podávání antibiotik (aminoglykosidy, amfotericin B), cytostatik (metotrexát, deriváty nitrourey), imunosupresiv (cyklosporin A, FK 506). S toxickým postižením tubulů a následným ASL se setkáváme také při některých intoxikacích (těžké kovy, fenoly, tetrachlormetan, etylenglykol, houby). K poškození tubulů může dojít i účinkem vysokých hladin některých endogenních proteinů (Bureš, 2003). Rabdomyolýza a hemolýza mohou vyvolat akutní tubulární nekrózu u hypovolemických a acidotických jedinců, u kterých dochází k intratubulární precipitaci hemoglobinu, myoglobinu a urátů. Hemoglobin a myoglobin mohou také vyvolat renální vasokonstrikci inhibicí vasodilatačního působení oxidu dusného (Safirstein, 2004).

Poškození tubulů může být rovněž důsledkem okluze tubulů krystaly endogenního (urátové nebo oxalátové krystaly) nebo exogenního původu (sulfomamidy, etylenglykol), (Bureš, 2003).

Akutní selhání ledvin z cévních příčin

Při bilaterální obstrukci renálních artérií (trombóza, embolie) vzniká ASL, kde příčina je sice prerenálně, ale léze renálního parenchymu ji z definice řadí mezi ASL renálního původu. Je popisováno i ASL způsobené mnohočetnou mikroembolizací ateromových hmot buď spontánní, nebo častěji v důsledku katetrizačních vyšetření (Bureš, 2003).

Příčiny akutního selhání ledvin z primárně renálních příčin (Bureš, 2003)

Cévní	vaskulitidy, mikroangiopatie, maligní hypertenze, vazopresory, eklampsie, hyperviskozita, hyperkalcemie, rentgen kontrastní média
Glomerulární	akutní glomerulonefritida
Tubulární - ischemie	hypotenze vazopresory mikrovaskulární vazokonstrikce sepsy
Tubulární - endogenní proteiny	hemoglobinurie myoglobinurie lehké řetězce imunoglobulinů
Intratubulární krystaly	kyselina močová oxaláty sulfonamidy
Tubulointerstiální nefritida	léky, infekce, radiace
Nefrotoxiny	antibiotika těžké kovy organická rozpouštědla jódová kontrastní média cytostatika

2.1.2.3 Akutní selhání ledvin z postrenálních příčin

Překážka v urodynamice vyvolá následně vzestup tlaku nad obturovaným místem. I krátkodobá obstrukce trvající několik hodin může vést k akutnímu potenciálně plně reverzibilnímu selhání ledvin. Stane se tak především při oboustranné obstrukci či postižení solitární ledviny. Vzácná není ani reflexní anurie druhé ledviny při renální

kolice. Dlouhodobá obstrukce vede k významné tlakové hydronefróze s poškozením renálního parenchymu. K podobným změnám, navíc často komplikovaným dlouhodobou infekcí, dochází při těžké refluxové nefropatii.

V prvních hodinách po uzávěru vytváří postižená ledvina hyperosmolární moč s nízkým obsahem Na. Aferentní arterioly jsou dilatovány účinkem prostaglandinů a je zvýšený průtok krve ledvinou. Později se průtok krve ledvinou sníží a poklesne i glomerulární filtrace. Iniciální mírný pokles glomerulární filtrace je důsledkem zvýšeného hydrostatického tlaku nad místem obstrukce (Teplan, 2006).

Akutní selhání ledvin z postrenálních příčin (obstrukce močových cest)

(Teplan, 2006)

Konkrementy	pozor: solitární ledvina, klinicky nemá urátová litiáza, reflexní druhostranná anurie
Prostata	hypertrofie, tumor, zánět, litiáza
Tumory	pánvička, ureter, měchýř, útlak z okolí
Nekróza papily	analgická, urátová nefropatie, diabetes mellitus, tuberkulóza ledvin
Ligatura močovodu	gynekologická a chirurgická komplikace
Retroperitoneální hematom	trauma, operace
Urologické vyšetření	edém sliznice, kontrastní látka
Retroperitoneální fibróza	
Velká krevní koagula a nekrotické tkáně	biopsie, operace, nekrózy

Lymfokéla	operace, transplantace
Atonie a ruptura močového měchýře	

2.1.3 Prognóza a komplikace při akutním selhání ledvin

K častým komplikacím patří postižení gastrointestinálního traktu. Vyskytuje se především při multiorgánovém postižení, sepsi a u metabolicky nevyrovnaných nemocných jedinců. Nejzávažnějším projevem je gastrointestinální krvácení (stresový ulkus, erozivní gastritida, enteroragie), ke kterému přispívá i častá hemoragická diatéza. Méně závažné jsou známky uremického gastrointestinálního syndromu (anoxie, nauzea, zvracení, průjmy) u špatně léčených nemocných.

Uremická perikarditida se může vyskytnout při ASL jak ve fázi oligoanurické, tak ve fázi časně diurézy. Není vyloučena ani při neoligoanurické formě. Je velmi závažným klinickým příznakem nedostatečně léčeného nemocného.

Časté jsou i komplikace hematologické. V souvislosti se základní příčinou ASL může být přítomna normochromní normocytární anemie (hemodiluce, hemolýza, krvácení). Anemie však není typická pro ASL. Naopak – její přítomnost nám může významně pomoci při diferenciální diagnostice s chronickým selháním ledvin. Poruchy hemokoagulace mohou být způsobeny jak trombocytopenií a trombocytopatií, tak poruchou koagulačních faktorů (seps, léky, toxiny).

Neurologické poruchy se projevují především postižením CNS. Vyskytují se zpravidla u nemocných v těžkých stavech (umělá ventilace, dialýza). Projevují se letargií, somnolencí, někdy naopak zvýšenou dráždivostí, zmateností a křečemi. Příčina není jednotná, může se zde uplatnit řada podpůrných faktorů (endotoxin, hypovolemie, iontové poruchy, hyperkalcemie), (Teplan, 2006).

Jeden z důležitých důsledků akutního ledvinového selhání je chronické selhání ledvin, které může vyústit až v konečné stádium (Levin, 2007).

Prognóza ASL významně závisí na jeho včasném rozpoznání, výskytu komplikací a zejména na promptním zahájení terapeutických opatření, která mohou rozvoji ASL

u lehčích případů zabránit nebo podstatně omezit trvání oligoanurie. Zatímco letalita samotného ASL zřejmě nepřesahuje 10 %, u nemocných s multiorgánovým selháním kolísá letalita při ASL stále okolo 50 % (v komplikovaných stavech mnohočetných traumat, generalizované sepse, po kardiogenním šoku až okolo 80 %), a to navzdory nespornému pokroku v dialyzačních metodách. Řádně léčení nemocní s ASL dnes totiž neumírají na selhání ledvin, ale na základní chorobu nebo v důsledku vzniklých komplikací (sepse, krvácení aj.). ASL v důsledku komplikací v těhotenství má letalitu asi 15 %, při polékovém či toxickém ASL je uváděna letalita cca 15 – 30 % (Tesař, 2003).

2.1.4 Průběh akutního selhání ledvin

Průběh ASL lze schematicky rozdělit do několika fází: iniciální fáze, fáze oligurie nebo anurie, fáze časně diurézy, pozdní diuretická fáze a fáze reparace.

Jako iniciální fáze se označuje období od počátku působení vyvolávající noxy do konce reverzibility, tj. do okamžiku, kdy vznikají změny strukturální. Včasná léčba např. hypovolemie nebo odstranění nefrotoxické noxy může zabránit další progresi. V tomto období dochází ke vzestupu koncentrace dusíkatých katabolitů a poklesu diurézy.

Fáze oligurie nebo anurie trvá většinou 1 až 2 týdny, ale až 20 % u ASL vyžadujících dialýzu probíhá bez oligurie nebo anurie. U nekomplikovaných ASL dochází k dennímu vzestupu koncentrace urey o cca 10 mmol/l, kreatininu o 100 μ mol/l, K o 0,5 mmol/l, u onemocnění komplikovaného katabolismem stoupá koncentrace urey až o 20 - 35 mmol/l, kreatininu o 250 μ mol/l, K o 2 mmol/l za den. Nemocný je v tomto období ohrožován především hyperkalemií (nebezpečná od 6,5 mmol/l) a hyperhydratací (plicní edém, edém mozku), gastrointestinálními, plicními a infekčními komplikacemi (Bureš, 2003).

Fáze časně diurézy je charakterizována diurézou přesahující 300 ml/den. Tato diuréza je spojena s nízkou úrovní glomerulární filtrace a porušenými tubulárními funkcemi. Hladina dusíkatých látek je dosud vysoká a také v této fázi se objevují uremické komplikace (Teplan, 2006).

Pozdní diuretická fáze začíná spontánním poklesem koncentrace dusíkových katabolitů. Většinou je přítomná polyurie, někdy i několikalitrová, nemocný je ohrožován dehydratací, hypokalemií a stále ještě infekcemi.

Ve fázi uzdravování se asi do 3 měsíců normalizuje glomerulární filtrace, koncentrační schopnost ledvin se upravuje zpravidla do půl roku (Bureš, 2003).

2.1.5 Prevence akutního selhání

Mnoha případům ASL lze předejít, je-li věnována péče zachování intravaskulárního volumu, udržena adekvátní srdeční funkce a minimalizovaná expozice nefrotoxickým látkám. Hypoperfuze ledvin znásobí neblahé účinky nefrotoxinů (Tesař, 2003). Zvýšenou pozornost je však třeba preventivně věnovat již rizikovým nemocným. Rizikové faktory pro vznik ASL jsou sepsa, akutní pankreatitida, rhabdomyolýza, hemolýza, jaterní insuficience, léčba aminoglykosidovými antibiotiky a cytostatiky (akutní hyperurikemie), umělá ventilace při respiračním selhání, terapeutická hypovolemie (rychlé odvodnění diuretiky), diabetes mellitus, paraproteinemie a hypovolemie (Teplan, 2006).

Cílem preventivní strategie je zachovat renální funkce, předejít dialýze, předejít komplikacím jako objemovému přetížení, metabolické a elektrolytické rovnováze a v neposlední řadě předejít smrti (Venkataraman, Kellum, 2007).

2.2 Chronické selhání ledvin

Chronické selhání ledvin (CHSL) je důsledkem progresivní ireverzibilní ztráty funkčních nefronů. Hranicí mezi chronickou nedostatečností ledvin a CHSL je glomerulární filtrace, při které již ledviny ani za bazálních podmínek, neudrží homeostázu vnitřního prostředí. Dolním limitem je clearance kreatininu okolo 0,1-0,2 ml/s, lze se však setkat i s hranicí glomerulární filtrace 0,33 ml/s a rovněž s údajem o určitém překrývání rozmezí mezi nedostatečností a selháním ledvin (Bureš, 2003). V klinické praxi často pro jednoduchost hodnotíme renální funkce pomocí sérového kreatininu (S_{kr}). Z tohoto hlediska užíváme rozdělení na méně závažné stadium chronické renální nedostatečnosti – při vzestupu S_{kr} mezi 150-250 $\mu\text{mol/l}$ lehký stupeň, při S_{kr} 250-400 $\mu\text{mol/l}$ těžký stupeň – a stadium chronického selhání ledvin S_{kr} 400-600 $\mu\text{mol/l}$ (Lam, Eschenauer, 2007).

2.2.1 Epidemiologie a základní rozdělení

V České republice bylo v roce 2004 léčeno pro nezvratné selhání funkce ledvin 7 743 nemocných, více než 4 500 z nich bylo léčeno dialyzačními metodami a 3 239 bylo po úspěšné transplantaci ledvin (Teplan, 2006).

Problémem je, že neexistuje jednotná úmluva o definici chronických ledvinových onemocněních a klasifikaci jednotlivých stádií. Stejně tak nejsou postupy pro detekci a hodnocení tohoto onemocnění (Johnson, 2004).

Stadia chronického onemocnění ledvin (dle K/DOQI, 2002), (Teplan, 2006)

Stadium	Charakteristika	GF (ml/s/1,73 m ²)
Stadium 1	poškození ledvin s normální GF	≥ 1,5
Stadium 2	poškození ledvin s lehkým poklesem GF incipientní chronická renální insuficience (lehkého stupně)	1,0-1,5
Stadium 3	poškození ledvin se středním poklesem GF chronická renální insuficience středního stupně	0,5-1,0
Stadium 4	těžké poškození ledvin s poklesem GF chronická renální insuficience těžkého stupně	0,25-0,5
Stadium 5	chronické selhání ledvin (event. uremický syndrom)	≤ 0,25

Zatímco stadia 1 a 2 požadují očividné poškození ledvin, kritéria pro stadium 3 ještě požadují pokles glomerulární filtrace pod 1 ml/s/1,73 m² po dobu tří měsíců s viditelným poškozením ledvin nebo bez. Někteří pacienti mohou udržovat normální nebo vyšší glomerulární filtraci, i když je již přítomno poškození ledvin. Dalším problémem jsou starší lidé, u kterých nebyly rozpoznány znaky poškození ledvin, ale jejich glomerulární filtrace byla v rozsahu 1-1,5 ml/s/1,73 m² a jsou klasifikováni pouze jako pacienti se sníženou glomerulární filtrací a ne jako pacienti s chronickým ledvinovým selháním.

Mužské pohlaví je spojováno s horšími renálními výsledky v mnoha studiích, včetně většího rizika konečného stádia renální insuficience a smrti. Odlišnosti mezi

pohlavím v glomerulární struktuře, glomerulární hemodynamice, dietě, změny v produkci a aktivitě lokálních cytokínů a hormonů v renálních buňkách přispívají k pohlavní rozdílnosti. Kromě toho u starších mužů dochází k větší ztrátě renální funkce a zvýšené glomerulární skleróze než u žen. Pohlavní rozdílnost v progresi chronického onemocnění ledvin je stále diskutabilní a dodnes nebyla plně objasněna, hlavní role se připisuje pohlavním hormonům. U mužů s věkem klesá hladina testosteronu, která pravděpodobně přispívá k poklesu svalové hmoty. Bylo dokázáno, že suplementace testosteronem zlepšuje svalovou sílu a proteinovou syntézu (Munikrishnappa, 2007).

Dle americké studie NHANES III se odhaduje, že v populaci je 3,3 % pacientů ve stadiu 1; 3,0 % pacientů ve stadiu 2; 4,3 % pacientů ve stadiu 3, ale jen 0,2% pacientů ve stadiu 4 a 0,1 % pacientů ve stadiu 5. Pacientů se sníženou funkcí ledvin výrazně přibývá s věkem, např. ve věkové skupině nad 60 let je 17 % pacientů s glomerulární filtrací $< 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ (Levey, 2003).

Zhruba polovina pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3 a zhruba tři čtvrtiny pacientů ve stadiu 4–5 jsou starší než 70 let (Stevens, 2007).

Stádium 5 je prezentováno neschopností udržet homeostázu a metabolický stav a stává se neslučitelným se životem. Je proto nezbytné zavést opatření, které umožní přežívání pacienta. Jedná se především o peritoneální dialýzu, hemodialýzu a transplantaci ledvin (Cibulka, Racek, 2007).

2.2.2 Příčiny chronického selhání ledvin

CHSL může být způsobeno celou řadou chorob, v pravidelném dialyzačním léčení se nejčastěji setkáváme s nemocnými s chronickou tubulointersticiální nekrózou (včetně chronické pyelonefritidy), chronickou glomerulonefritidou, postižením ledvin při cukrovce (tvoří v současné době cca 1/3 dialyzované populace a jejich podíl narůstá), hypertenzí a s nemocnými s polycystózou ledvin dospělého typu. Nemocní se systémovými chorobami pojiva a vaskulitidami, subakutními glomerulonefritidami, hereditárními nefritidami, myelomem atd. tvoří pouze malou část (Bureš, 2003).

2.2.3 Faktory progresu chronické renální insuficience

Progrese chronické renální insuficience je komplikovaný proces, ve kterém hrají důležitou roli hemodynamické i nehemodynamické faktory: progresu základního

onemocnění (diagnóza, věk, pohlaví, genetika), arteriální hypertenze, hypertrofie/hyperfiltrace v reziduálních nefronech, proteinurie, hyperfosfatemie, hyperlipoproteinemie, katabolismus/acidóza/malnutrice, hypermetabolismus/1 nefron (Teplan, 2006).

2.2.3.1 Adaptace na ztrátu nefronů

V průběhu onemocnění dochází k postupnému zániku funkčních nefronů. Ztráta 75 % glomerulární filtrace však ještě nevede k větším změnám vnitřního prostředí, a to v důsledku funkční adaptace reziduálních nefronů. Tato adaptace se projevuje na úrovni glomerulů hyperfiltrací v reziduálních glomerulech způsobenou zvýšením průtoku krve glomerulem a vzestupem nitroglomerulárního tlaku (Bureš, 2003). Progresi chronických renálních onemocnění lze rozdělit do dvou fází: V první fázi onemocnění je zánik nefronů podmíněn základním patologickým procesem. Jakmile však redukce počtu fungujících nefronů dosáhne určitého stupně, dochází v reziduálních glomerulech k závažné hypertrofii, na které se významně podílí aktivace růstových faktorů. Progrese renálního onemocnění vstupuje do druhé fáze, ve které se uplatňuje zánik nefronů mechanismem nezávislým na základním renálním onemocnění. Aktivace růstových faktorů může být způsobena řadou mechanismů (cytokiny, hyperlipidemie, makromolekulární depozita v mezangiu, zvýšený metabolismus v glomerulech, hemodynamické změny). V hypertrofovaných glomerulech však postupně dochází ke skleróze a tím k dalšímu zániku nefronů (Teplan, 2006). Z klinického hlediska je velmi důležité, při jak velkém snížení počtu fungujících nefronů dochází k rozvoji druhé fáze, kdy tedy hypertrofie reziduálních nefronů vede spontánně k rozvoji glomerulární sklerózy. Rozsáhlé studie u jedinců po jednostranné nefrektomii i příbuzenských dárců ledvin ukazují, že redukce renálního parenchymu musí být větší než 50 % fungujícího renálního parenchymu (nejpravděpodobněji nad 75 %), (Teplan, 2001a).

Současně změny funkční i morfologické postihují i renální tubuly. Charakteristická je hypertrofie proximálního úseku nefronu, někdy i hypertrofie tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky. Tyto změny mohou následně indukovat tubulointericiální sklerózu, která má nepochybně také významný vliv na rychlost progresu (Teplan, 2006).

2.2.3.2 Glomerulární poškození

Zvětšení glomerulů je podmíněno řadou změn. Dochází k proliferaci mezangiálních buněk a zvýšené tvorbě mezangiální matrix. V glomerulech se nacházejí zmnožené trombocyty a monocyty. Tyto elementy jsou schopny uvolňovat cytokiny, látky ovlivňující glomerulární hemodynamiku a lokální hemokoagulaci. V mezangiálních buňkách se akumulují i cirkulující makromolekuly (např. gamaglobuliny, lipoproteiny a polypeptidy). Bylo prokázáno, že řada látek může regulovat růst glomerulárních buněk, zvláště buněk mezangiálních - jsou to tzv. růstové faktory (Teplan, 2006). Především se jedná o tyto faktory: IGF 1 (insulin-like growth factor 1), PDGF (platelet-derived growth factor), interleukin I, angiotensin II, EPGF (epidermal growth factor), endotelin, TGF b (transforming growth factor) a TNF (tumor necrosis factor), (Teplan, 2001a). Růstové faktory mohou být na začátku produkovány infiltrujícími monocytami a endoteliálními buňkami. Rovněž mezangiální buňky jsou schopny za určitých podmínek produkovat řadu růstových faktorů. Mezangiální buňky produkují též neutrální proteinázu, která působí na kolagenovou komponentu extracelulární glomerulární matrix. V počátečních stádiích je syntéza kolagenu IV zvýšena, ale bylo pozorováno, že může dojít k rezistenci na enzymatickou degradaci ovlivňovanou proteinázou IV. Tento proces může podporovat jizvení v glomerulech (Teplan, 2006).

2.2.3.3 Tubulární poškození

Progresi renálních onemocnění významně ovlivňují i změny tubulointersticiální. Zvýšení glomerulární filtrace v jednotlivých reziduálních nefronech je spojeno též se zvýšením profiltrovaného množství všech solutů, které pronikají glomerulární membránou. V důsledku zvýšené nálože jsou tubuly vystaveny nutnosti transportovat větší množství těchto látek, což znamená zvýšenou metabolickou zátěž tubulárních buněk.

Z hlediska energetických nároků je velmi významný tubulární transport sodíkových iontů. Přestože frakční resorpce sodíku v reziduálních nefronech je v různé míře snížena, je hodnota absolutního množství sodíku transportovaného v jednom reziduálním nefronu zvýšená (Teplan, 2006). U nemocných s CHSL je diuréza většinou normální nebo se může v důsledku porušené koncentrační schopnosti ledvin vyskytnout i polyurie. Polyurie bývá provázena polydipsií se sklonem k dehydrataci. Močová koncentrace sodíku se trvale pohybuje okolo 60 – 70 mmol/l (polyurická izostenurie),

celkové ztráty Na moči však mohou být při polyurii vysoké (až 500 mmol/24 h). Náhlé omezení příjmu NaCl v potravě bez zvážení ztrát Na do moči může být pro tyto nemocné nebezpečné. Zvýšené ztráty sodíku moči trvají (zvýšená hodnota FE_{Na}) a dochází k závažné dehydrataci, poklesu glomerulární filtrace a vzestupu sérových koncentrací ury a kreatininu a někdy i poklesu koncentrací Na v séru (depleční hyponatremie). Vylučování Na moči může v těchto případech přesahovat 200 mmol/24 h, ojediněle až 400 – 500 mmol/24 h (Tesař, 2003).

Byla zjištěna rovněž zvýšená spotřeba kyslíku v reziduálním renálním parenchymu. V souladu s těmito nálezy je i zjištění, že v reziduálních nefronech dochází k aktivaci Na^+-K^+-ATP ázy a zvýšení syntézy ATP. Zvýšení ATP je propojeno se zvýšenou tvorbou volných kyslíkatých radikálů, které způsobují poškození intersticia a jeho jizvení.

Další významný faktor, který může stimulovat intersticiální fibrózu, je pravděpodobně zvýšená tvorba amoniaku v reziduálních nefronech. Aktivace tohoto procesu je součástí adaptace reziduálních nefronů a pomáhá udržovat acidobazickou rovnováhu při sníženém počtu fungujících nefronů. Podle některých nálezů může zvýšená tvorba amoniaku indukovat alternativní aktivaci komplementu a depozice komplexu C5b-9 peritubulárně vede ke hromadění zánětlivých buněk a jizvení. V experimentu byl prokázán příznivý účinek podávání $NaHCO_3$, zřejmě v důsledku tlumení tvorby amoniaku. Dalším mechanismem zodpovědným za zvýšenou exkreci amoniaku je i snížená zpětná resorpce ve sběrných kanálcích. Titrovatelná acidita v jednotlivém nefronu stoupá především v důsledku poklesu reabsorpce fosfátů v proximálním a distálním tubulu. Tento mechanismus je zprostředkován zvýšenou hladinou parathormonu a je odrazem sníženého natrio-fosfátového kotransportu v luminálním kartáčovém lemu (Teplan, 2006).

Vylučování dostatečného množství vodíkových iontů až do pokročilých stádií CHSL je umožněno zachováním dostatečně velké sekrece vodíkových iontů v reziduálních nefronech ve formě titrovatelné acidity při dostatečném přísunu fosfátů do tubulárního lumen. Zvýšená nabídka fosfátů do tubulárního lumen je umožněna tím, že při poklesu glomerulární filtrace stoupá koncentrace fosfátů v extracelulární tekutině, a tím i v glomerulárním filtrátu (Tesař, 2003).

Klesá zpětná resorpce některých aminokyselin, především fenylalaninu, glutaminu, prolinu a citrulinu a také metabolizace ornitinu, taurinu, serinu, treoninu, alaninu, argininu, tyrozinu a lysinu. Při chronické renální insuficienci je výrazně snížena i zpětná resorpce glutaminu, což vede ke tvorbě amoniaku i z jiných aminokyselin.

Podle některých nálezů se může na intersticiální fibróze podílet i iont železa, který je uvolněn v tubulární moči z transferinu a katalyzuje tvorbu volných kyslíkových radikálů.

V experimentálních studiích bylo možno prokázat nepříznivý vliv zvýšené nálože fosfátů a jejich tubulární resorpce v reziduálních nefronech. Kalcifikace v intersticiu koreluje se sérovou hladinou fosfátů (Teplan, 2006).

Při poklesu glomerulární filtrace pod hodnoty 15 – 20 ml/min (0,24 – 0,33 ml/s) však již zmíněné kompenzační mechanismy nestačí a vzniká metabolická acidóza se zvětšující se aniontovou mezerou (Tesař, 2003).

Významnou roli při zpomalení progresu renální insuficience má konzervativní léčba. Konzervativním léčením rozumíme postupy spočívající v úpravě či příznivém ovlivňování metabolických a funkčních odchylek při chronické renální insuficienci a při CHSL cestou dietní a medikamentózní (především léčba hypertenze). Je důležité konzervativní léčebné postupy zahájit již v časném stadiu snížení reálních funkcí – to je v době, kdy hladina sérového kreatininu je jen lehce zvýšena (dosáhne hodnoty kolem 150 $\mu\text{mol/l}$) – tak, aby všemi dostupnými léčebnými postupy byla zpomalena, resp. i zastavena progresu CHSL. Nejpozději v tomto stadiu by měla být také objasněna etiologie základního onemocnění, které by mohlo být přímo léčebně ovlivnitelné (Teplan, 2006).

2.2.3.4 Výskyt a prognóza při chronickém selhávání ledvin

Chronické ledvinové onemocnění je prokazatelně spojeno s předčasnou mortalitou a sníženou kvalitou života (Saydah, 2007).

V posledních třiceti letech je zaznamenáván zvyšující se nárůst pacientů s chronickým selháváním ledvin. Tento trend je v první řadě dáván do souvislosti se stále se zlepšující lékařskou péčí a technologickým pokrokem. V souhrnu můžeme říci, že stále více pacientů má přístup k dialýze a dožívají se vyššího věku (Cibulka, Racek, 2007).

Studie ukazují, že u evropské populace mladší než 64 let incidence terminálního selhání ledvin pravděpodobně nestoupá, i když mírně přibývají nemocní s terminálním selháním ledvin na podkladě diabetické nefropatie a mírně ubývají pacienti s „nediabetickým“ selháním ledvin. Celková incidence terminálního selhání ledvin je ale stále více ovlivňována věkovou kategorií nad 65 (a nad 75) let. Zvyšující se incidence terminálního selhání ledvin je jistě dána kombinací zvyšujícího se průměrného dožití evropské populace s liberálnějším přístupem k zařazování pacientů ve věku nad 75 let do dialyzačního programu (Tesař, 2006a).

Prevalence pacientů s chronickým selháním ledvin léčených náhradou funkce ledvin stále roste. Dialyzační léčba je velmi nákladná, obvykle je na léčbu 0,1–0,2 % populace vynakládáno 4–7 % celkových nákladů na zdravotní péči. Kvalita života dialyzovaných pacientů je jistě proti nedialyzovaným pacientům s chronickou renální insuficiencí výrazně snížena a mortalita pacientů s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou přitom zůstává stále velmi vysoká (roční mortalita 20–25 %).

Jedna švédská studie zkoumala prognózu pacientů s chronickou renální insuficiencí a došla k závěru, že více než polovina pacientů s velmi pokročilou chronickou renální insuficiencí mohla být léčena konzervativně (bez nutnosti léčby náhradou funkce ledvin) více než rok. I když byla mortalita pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí vysoká, byla přece jen nižší než mortalita dialyzovaných pacientů. Ukazuje se tedy, že i u takto pokročilé chronické renální insuficience může mít smysl se snažit zahájení dialyzační léčby oddálit (Evans, 2005).

2.2.5 Orgánové komplikace při chronickém renální insuficienci

Většina pacientů s chronickým onemocněním ledvin o svém onemocnění neví. Mezi časté komplikace patří primárně ateroskleróza, kardiovaskulární problémy, malnutrice, anémie a mnoho dalších, které mají negativní efekt na prognózu a kvalitu života (Coresh, 2005).

Protože ledviny vykonávají také důležitou hormonální funkci, existuje také řada komplikací spojených s nedostatkem důležitých hormonálních regulátorů. Jako nejvýznamnější problémy se jeví renální anémie a renální osteodystrofie (Cibulka, Racek, 2007).

CHSL nemusí mít až do velmi pokročilých stadií žádnou klinickou symptomatologii a bývá často zjištěno náhodně u nemocných vyšetřovaných z jiných důvodů. Klinická symptomatologie zahrnovaná pod pojmem uremický syndrom se objevuje obvykle až při poklesu glomerulární filtrace pod 0,25 ml/s. Uremický syndrom je projevem poškození řady orgánů změnami vnitřního prostředí a metabolickými změnami, ke kterým dochází v terminální fázi CHSL (Tesař, 2003).

Pacienti s renální insuficiencí mají v důsledku snížené renální clearance kyseliny močové vyšší urikemii než běžná populace. Kyselina močová je normálně vylučována ze dvou třetin ledvinami a z jedné třetiny gastrointestinálním traktem, u pacientů s renálním selháním je vylučování z gastrointestinálního traktu zřejmě rozhodující formou eliminace kyseliny močové. K možným příčinám vysokého výskytu hyperurikemie u pacientů s chronickým selháním ledvin patří vedle omezené renální clearance časté užívání diuretik a častý výskyt hypertenze a metabolického syndromu, s kterými je hyperurikemie často spojena. Hyperurikemie je ale zřejmě i naopak nezávislým rizikovým faktorem vývoje chronického onemocnění ledvin v běžné populaci. Riziko vývoje terminálního selhání ledvin může být dle japonských dat u pacientů s hyperurikemií srovnatelné s pacienty s proteinurií (Suliman, 2006).

Celková produkce oxidu dusnatého je snížena u chronického ledvinového onemocnění a přispívá ke kardiovaskulárním komplikacím a k další progresi ledvinového onemocnění. Pravděpodobná příčina poklesu oxidu dusnatého u těchto pacientů je snížená dostupnost substrátu (L-arginin), kvůli zhoršené renální biosyntéze L-argininu a sníženému transportu L-argininu do endoteliálních buněk. Další příčinou je zvýšená hladina inhibitorů NO syntézy, zvláště nesymetrického dimethylargininu (Baylis, 2008). Až 50 % úmrtí ve stádiu 5 je způsobeno kardiovaskulárním onemocněním (Szromba, 2006).

Chronické selhávání ledvin má stále větší prevalenci mezi mnoha různými populacemi na světě, včetně USA a Evropy. Velké množství komplikací vede ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku a mortalitě. Avšak nyní se ukazuje, že včasná detekce chronické renální insuficience a intervence, jsou schopny předcházet komplikacím (Munikrishnappa, 2007), zlepšit prognózu těchto pacientů a v neposlední řadě i snížit léčebné náklady (Cibulka, Racek, 2007).

3 Metabolismus a fyziologický význam základních živin

3.1 Metabolismus a fyziologický význam bílkovin a aminokyselin

3.1.1 Fyziologické aspekty

Bílkoviny patří společně s tuky a sacharidy k hlavním živinám. Jsou součástí všech buněk organismu a musí být neustále obnovovány. Bílkoviny jsou jediným zdrojem dusíku a síry, které nejsou obsaženy v ostatních živinách. Zatímco tuky se mohou v těle tvořit ze sacharidů a sacharidy z bílkovin, tvorba vlastních bílkovin je závislá výhradně na jejich příjmu potravou.

Bílkoviny jsou hlavní stavební složkou podpůrných orgánů a svalstva. Plní rovněž řadu fyziologických funkcí (ve formě hormonů, enzymů, protilátek). I za fyziologických podmínek probíhá v organismu určitý stupeň metabolické degradace bílkovin (0,6 – 0,8 g/kg/den), (Teplan, 2000).

3.1.2 Aminokyseliny a jejich rozdělení

Rostliny syntetizují všechny aminokyseliny z anorganických sloučenin (dusík získávají z dusičnanů půdy vytvořených z amoniaku činností nitrifikačních bakterií). Živočichové jsou odkázáni na organické dusíkaté látky vyrobené rostlinami nebo jinými živočichy (dostávají je potravou v podobě proteinů). Neumějí totiž vytvořit aminovou skupinu NH₂. Bílkoviny se musí v trávicím traktu živočichů rozložit na aminokyseliny a opět vzniknout „de novo“ jako bílkoviny těla vlastní (Teplan, 2000).

V polovině minulého století definoval Rose na základě změn dusíkové bilance po příjmu diet ochuzených o jednotlivé aminokyseliny dvě skupiny aminokyselin – esenciální a neesenciální (Holeček, 2006). Aminokyseliny rozdělujeme na esenciální (nezbytné), které musí organismus přijmout v potravě, neboť si je nedovede sám vytvořit, semiesenciální, které jsou nezbytné v určitých situacích (růst, renální insuficience apod.) a neesenciální (postradatelné), které sice organismus potřebuje, ale dokáže si je vytvořit.

Esenciální aminokyseliny:

leucin, izoleucin, valin,
methionin, fenylalanin, lyzin,
treonin, tryptofan.

Semiesenciální aminokyseliny:

histidin, arginin (období růstu),
tyrozin (selhání ledvin).

Neesenciální aminokyseliny:

glycin, kyselina glutamová, glutamin,
serin, taurin, alanin, ornitin,
cystein, prolin, hydroxyprolin,
kyselina asparágová, asparagin (Teplan, 2000).

Za určitých stavů (např. ledvinové selhání) lze dodat do organismu ketoanaloga či hydroxyanaloga esenciálních aminokyselin, které jsou následně v játrech transaminována na plnohodnotné aminokyseliny (leucin, izoleucin, valin, metionin, fenylalanin), (Teplan, 2000). Tato skutečnost, že z v organismu mohou vznikat esenciální aminokyseliny z jejich ketoanalog, je úspěšně využívána v léčbě chronické renální insuficience (Holeček, 2006).

3.1.3 Biologická hodnota bílkovin

Kvalita bílkovin se vyjadřuje biologickou hodnotou, která se určuje buď jako podíl esenciálních aminokyselin k jejich celkovému obsahu, či poměrem sledované bílkoviny k bílkovině standardní (vaječné), (Teplan, 2000).

Biologickou hodnotu bílkovin lze také vyjádřit jako procentuální množství dusíku využitého v organismu z dusíku absorbovaného z potravy. V praxi se nejprve změní množství dusíku vyloučeného jedincem při příjmu bezbílkovinné diety. Poté se podá malé množství testovaného proteinu a zjišťuje se nárůst množství vylučovaného dusíku. Čím je skladba proteinů kvalitnější, tím je nárůst množství vylučovaného dusíku nižší (Holeček, 2006).

Zároveň musí být přítomny všechny nezbytné neesenciální bílkoviny a koncentrace každé esenciální aminokyseliny musí odpovídat její minimální denní potřebě (Teplan, 2006).

Biologicky kompletní, plnohodnotné bílkoviny obsahují všechny esenciální aminokyseliny v harmonickém vzájemném poměru a potřebném množství.

Biologicky nekompletní, neplnohodnotné bílkoviny buď nemají všechny esenciální kyseliny, nebo je obsahují v nesprávném poměru. Aminokyselina, které je v bílkovině nejméně, se nazývá limitující aminokyselina. Např. u luštěnin je limitující aminokyselinou metionin, u pšenice lyzin, u kukuřice tryptofan, u sóji methionin a cystein. Z obilovin má největší hodnotu žito, nejnižší pšenice. Brambory obsahují pouze 2 % bílkoviny (protuberin), která je však kvalitní s vysokým obsahem methioninu a cysteinu (Teplan, 2000).

3.1.4 Fyziologická potřeba bílkovin

U dospělého jedince je každý den syntetizováno a degradováno okolo 300 g tělesných bílkovin, což představuje 1–2 % jejich celkového množství. Mezi jednotlivými proteiny jsou však výrazné rozdíly. Proteiny kosterního svalstva mají poločas okolo 180 dní, albuminy 10 dní a proteiny střevní sliznice pouze 2–3 dny. Velmi rychlý obrat (hodiny či minuty) některých enzymů a regulačních faktorů představuje jeden ze základních mechanismů řízení metabolismu a přizpůsobení organismu na změny ve vnitřním i vnějším prostředí. Obrat proteinů se fyziologicky snižuje při hladovění a zvyšuje po příjmu potravy. Zvýšený obrat bílkovin u zátěžových stavů umožňuje rychle odstranit dočasně postradatelné proteiny a využít aminokyseliny získané při jejich degradaci pro syntézu proteinů nezbytných k aktivaci obranných reakcí a reparaci poškozených tkání. Tyto adaptivní změny však mají kromě pozitivních i řadu negativních důsledků. Zvýšený obrat bílkovin u zátěžových stavů je jedním z hlavních patogenetických faktorů rozvoje negativní dusíkové bilance (Holeček, 2006).

Bilančními studiemi bylo zjištěno, že minimální nutný přívod kvalitního proteinu činí kolem 0,5 g/kg/den za předpokladu malé fyzické zátěže. Tento příjem je nutný ke krytí bazálních ztrát vznikajících při metabolických pochodech v organismu. Pro normální aktivitu je zapotřebí asi dvojnásobek tohoto množství (funkční minimum), u kvalitního proteinu činí 0,75 g/kg/den.

Nároky na přívod bílkovin ovlivňuje řada faktorů: stravitelnost potravin, rychlost syntézy bílkovin v těle, podíl sacharidů a tuků ve výživě, horečka, stresová situace, užívání léků, závažné metabolické poruchy apod. Doporučená dávka bílkovin činí 10 až 15 % energetické hodnoty, tj. kolem 0,8 až 0,9 g bílkoviny/kg/den. Je třeba počítat i s tzv. specificko-dynamickým účinkem stravy, tzn. že zhruba 10 % energetické hodnoty

přijmuté stravy je použito při jejím přímém metabolickém zpracování. Dříve udávané bílkovinné optimum 1,0 g proteinu/kg/den se zdá podle současných názorů lehce nadhodnocené za předpokladu převládajícího příjmu živočišných bílkovin. Lze jej akceptovat při příjmu méně biologicky hodnotných rostlinných bílkovin.

U mladších jedinců, především v údobí nedokončeného růstu je nutné zajistit – v závislosti na dusíkové a energetické bilanci – minimálně o 30–50 % vyšší příjem bílkovin a energie (Teplan, 2000).

3.1.5 Dusíková bilance

Potřebu bílkovin stanovujeme na základě dusíkové bilance, kdy sledujeme rozdíl příjmu dusíku ve formě aminokyselin a odpadu dusíku ve formě dusíkatých látek do moči (Kohout, Kotlíková, 2005). Ztráty dusíku olupováním epitelu kůže, vlasy a potem se zanedbávají či pouze odhadují, obvykle na 1 g dusíku za den (Holeček, 2006).

Příjem dusíku potravou a jeho výdej močí, stolicí, potem, popř. dalšími cestami musí být v rovnováze. Tento stav označujeme jako vyrovnanou dusíkovou bilanci. Za určitých podmínek může dojít k poruše této rovnováhy (Teplan, 2000).

$$NB = I - (U + F + S)$$

NB – dusíková bilance

U – dusík vyloučený močí

S – ztráty potem, olupováním kožního epitelu a vlasy

I – přívod dusíku v potravě

F – množství dusíku vyloučeného stolicí (Holeček, 2006)

Pozitivní dusíková bilance znamená, že výdej dusíku je menší, než jeho příjem. Situace znamená anabolismus, růst aktivní tělesné hmoty.

Při negativní dusíkové bilanci jsou naopak odpady dusíku větší, než jeho příjem (katabolické stavy), (Teplan, 2000). Průměrné ztráty dusíku jsou zhruba 6 – 8 g/den, při těžkých katabolických stavech, stoupají odpady dusíku až na desítky gramů denně (Kohout, Kotlíková, 2005). K pravé negativní dusíkové bilanci dochází při nezměněném příjmu dusíku a jeho zvýšeném výdeji. Nepravá negativní dusíkatá bilance nastává při sníženém příjmu dusíku potravou a jeho nezměněném výdeji. Dochází k ní při hladovění,

nevhodné dietě s nedostatkem potřebných aminokyselin a při těžkých průjmech (Teplan, 2000). Je třeba si uvědomit, že neuhrazená ztráta 1 gramu dusíku znamená ztrátu 6,25 gramu bílkovin, což představuje 25 g svalové hmoty, která kromě svalstva končetin padá i na vrub svalstva dýchacího (Kohout, Kotrlíková, 2005).

3.1.5.1 Nedostatek bílkovin ve výživě

Nedostatek bílkovin ve výživě se velmi často vyskytuje současně s nedostatečným příjmem energie jako proteino-energetická malnutrice. Proteino-energetická malnutrice se běžně vyskytuje ve spojení s chronickými chorobami a je spřažená se stoupající morbiditou a mortalitou (Akner, Cederholm, 2001). Nejtěžší důsledky má u dětí (marasmus) s ohledem na zvýšenou potřebu bílkovin a energie v rostoucím organismu. Onemocnění je charakterizováno nedostatečným množstvím stravy s vyváženým složením vzájemného zastoupení živin. Tyto osoby mají extrémně snížené množství tuku v těle, svalovou atrofii, extrémně malou hmotnost. Kwashiorkor je onemocnění vyvolané dlouhodobou stravou s kritickým nedostatkem bílkovin a relativním dostatkem energie, jejíž hlavním zdrojem jsou sacharidy.

Sekundární nedostatek bílkovin se může vyvinout při nedostatečném přívodu bílkovin jako následku některých patologických procesů:

- bílkoviny jsou využívány jako zdroj energie při nedostatečném příjmu sacharidů (glukoneogeneze),
- při poruše jaterních funkcí se sníženou schopností syntetizovat bílkoviny (zvláště albumin),
- v důsledku zvýšených ztrát bílkovin močí při onemocnění ledvin (nefrotický syndrom),
- při neschopnosti vstřebat bílkoviny při poruše resorpce v trávicím ústrojí (malabsorpční syndrom), (Teplan, 2000).

Prevalence proteino-energetické malnutrice u pacientů s chronickou ledvinovou nedostatečností kolísá mezi 30 % a 76 %. Proteino-energetická malnutrice je obzvláště častá u starších pacientů, zvláště těch s diabetem mellitus. Proteino-energetická malnutrice ve spojení s chronickou ledvinovou nedostatečností je multifaktoriální a závisí na výživě, metabolismu, hormonálních a zánětlivých faktorech. Mezi další faktory přispívající k proteino-energetické malnutrici patří inzulinová rezistence, zvýšená

koncentrace glukagonu, sekundární hyperparathyroismus a snížená koncentrace thyroideálních hormonů (Mak, Cheung, 2006).

Nízkobílkovinná dieta je často používána u nemocných s renální insuficiencí s cílem zpomalit vzestup plazmatických koncentrací urey, kreatinu a draslíku (Holeček, 2006). Předepisování diety s bílkovinným omezením pacientům s chronickou ledvinovou nedostatečností může přispět k riziku vzniku proteino-energetické malnutrice (Akner, Cederholm).

3.1.5.2 Nadměrný přívod bílkovin ve stravě

Zatímco minimální potřeba bílkovin byla poměrně přesně určena pomocí bilančních studií, otázka bezpečné horní hranice příjmu proteinu nebyla dosud jednoznačně zodpovězena. Při příjmu proteinu, především živočišného v dávce nad 1,5 až 2,9 g/kg/den byly zjištěny některé orgánové funkční změny. Došlo k zvýšení lobulární filtrace v ledvinách při současném zvýšení hladiny dusíkatých katabolitů. K podobným funkčním změnám došlo i v jaterních funkcích. Současně byl pozorován i vzestup krevního tlaku, především v souvislosti se zvýšením příjmem kuchyňské soli.

Současné zásady příjmu bílkovin v naší populaci lze shrnout do následujících bodů:

- u dospělého zdravého člověka má činit příjem bílkovin 0,8 – 1,0 g/kg/den,
- poměr živočišných a rostlinných bílkovin by měl být zhruba 1 : 1 s vyloučením jednostranných potravinových stereotypů,
- alespoň jednou týdně by měla být strava pouze rostlinného původu s výrazným podílem vlákniny,
- při příjmu proteinů živočišného původu omezujeme příjem kuchyňské soli a chuťových ingrediencí,
- vyvarujeme se používání proteinů s tuky, především v uzeninách,
- tepelná úprava masa by měla být přednostně vaření a dušení,
- u dětí, těhotných žen, v rekonvalescenci, nemocných léčených metabolicky náročnými způsoby léčby, aktivních sportovců apod. jsou horní hranice limity příjmu bílkovin vyšší (individuálně 1,3 až 2,0 g/kg/den, upřednostňujeme bílá masa a kvalitní rostlinné proteiny), (Teplan, 2000).

3.2 Sacharidy jako součást výživy

Význam sacharidů ve výživě vyplývá ze skutečností, že kryjí polovinu i více energetické spotřeby člověka (zpravidla 50 až 60 %), (Teplan, 2000).

I když jsou jednotlivé využitelné sacharidy (monosacharidy, disacharidy, oligosacharidy a polysacharid škrob) do značné míry zastupitelné (na rozdíl od esenciálních živin – esenciálních aminokyselin, nenasycených mastných kyselin, vitaminů a stopových prvků), je metabolismus jednotlivých monosacharidů do určité míry odlišný. To platí jak pro zdraví organismus, tak zejména pro osoby postižené některými metabolickými poruchami. Jejich patofyziologickým podkladem je nedostatečná aktivita či absence enzymu nezbytného pro intestinální štěpení, nebo tkáňový metabolismus určitého typu sacharidu (Teplan, 2000). Přestože všechny nezbytné sacharidy je organismus člověka schopen syntetizovat, není vhodné sacharidy z potravy eliminovat. Při omezení jejich příjmu pod 10 % se v důsledku zhoršeného vstupu acetyl-CoA do citrátového cyklu tvoří ve zvýšené míře ketolátky a rozvíjí se ketoacidóza, (Holeček, 2006).

Jednotlivé typy sacharidů jsou v potravě zastoupeny velmi nerovnoměrně, z kvantitativního hlediska jsou nejvýznamnější škrob a sacharóza, v menší míře laktóza. Značnou část z celkových sacharidů v potravě naší populace tvoří disacharidy, zejména sacharóza. Průměrná spotřeba tohoto disacharidu je 100 až 120 g na osobu za den. V konzumaci sacharózy však existují velké individuální rozdíly. Laktóza je přijímána v množství 10 až 30 g denně. Oligosacharidy jsou ve významnějších množstvích přítomny v luštěninách (Teplan, 2000).

3.3 Metabolismus a fyziologický význam lipidů

3.3.1 Struktura a klasifikace lipidů

Lipidy jsou heterogenní skupina látek, jejichž společnou vlastností je špatná rozpustnost ve vodě. Hlavní fyziologicky významné lipidy jsou: mastné kyseliny, triacylglyceroly, fosfolipidy, cholesterol a jeho estery. Tyto „jednoduché lipidy“ jsou základem pro složitější látky, jako jsou lipoproteiny a glykolipidy. Mezi „lipoidní látky“ se řadí rovněž eikosanoidy (prostaglandiny, tromboxany a prostacykliny), steroidní hormony a vitaminy rozpustné v tucích (Holeček, 2006).

3.3.2 Lipidy jako součást výživy

Triacylglyceroly představují hlavní zásobu energie v organismu (Holeček, 2006). Normální obsah tuků v těle činí 12 % z celkové hmotnosti. Zvýšení obsahu tuku v těle představuje vážné nutriční riziko (Turek, 2004). Největší zásoby jsou v tukové tkáni, kde se u dospělého jedince nachází okolo 15 kg triacylglycerolů, což představuje zásobu 585 MJ, jež umožňují zabezpečit energetické nároky organismu po dobu 2 až 3 měsíců.

Tuky v potravě představují kromě nejbohatšího substrátu i zdroj některých vitaminů, provitaminů a esenciálních mastných kyselin. Lipidy by měli tvořit 25-30 % energetického příjmu (Holeček, 2006).

3.3.2.1 Rostlinné a živočišné tuky

Ve skladbě živočišných a rostlinných tuků jsou zásadní rozdíly. Tuky živočišného původu obsahují především nasycené mastné kyseliny a cholesterol. K hlavním zdrojům cholesterolu patří vaječný žloutek, máslo, mléčný tuk obsažený ve šlehačce, smetaně a tučných, zejména tavených sýrech. Velké množství cholesterolu obsahují také vnitřnosti, především mozeček, játra, ledviny, vepřové a hovězí maso a sádlo.

V tucích rostlinného původu jsou přítomny nenasycené mastné kyseliny včetně esenciálních (především řady ω -6). Esenciální mastné kyseliny jsou nezbytné pro tvorbu fosfolipidů, eikosanoidů a prostřednictvím transkripčních faktorů se účastní regulace exprese genů, které řídí metabolismus lipidů a sacharidů. Deficit esenciálních mastných kyselin ve výživě je dáván do souvislosti s hypercholesterolemií, rozvojem aterosklerózy, poruchami růstu, imunity, funkce nervového systému a hemokoagulace.

Vedle celkového množství tuku ve stravě je pro udržování vhodné koncentrace lipoproteinů nesoucích cholesterol důležitý i poměr tuků z živočišných a rostlinných zdrojů. Optimální poměr satureovaných (nasycených) a monoenoových a polyenoových (nenasycených) mastných kyselin ve stravě by měl být 1/3 : 1/3 : 1/3. Tento poměr znamená při jistém zjednodušení, že spotřeba tuků by měla být kryta z jedné třetiny tuky živočišnými a ze dvou třetin rostlinnými tuky (Holeček, 2006).

Pro přívod tuku z hlediska omezení jejich možného nutričního rizika a využití jejich fyziologického účinku by obecně pro dospělé lidi měly být zachovány následující zásady.

Z celkového energetického původu

- celkový podíl tuku by neměl přesahovat 30 % (20 – 30 %), nejméně 15 %, u dětí, podle věku a aktivity, až 34 %,
- zastoupení nasycených mastných kyselin by mělo být maximálně 10 %,
- obsah polynenasycených mastných kyselin 6 – 10 %, z toho 5 – 8 % n-6 polynenasycených mastných kyselin, 1 – 2 % n-3 polynenasycených mastných kyselin,
- podíl trans-mastných kyselin méně než 1 %, obsah mononenasycených mastných kyselin podle propočtu: obsah mononenasycených mastných kyselin = celkový tuk – (nasycené + polynenasycené + trans mastné kyseliny), (Turek,2004).

4 Metabolismus základních živin při selhávání ledvin

4.1 Metabolismus živin při akutním selháváním ledvin

4.1.1 Metabolismus aminokyselin a bílkovin

Již za několik hodin po vzniku ASL dochází ke zvýšenému uvolňování aminokyselin z kosterního svalu se současnou poruchou využití aminokyselin pro proteosyntézu a akcentací jaterní glukoneogeneze. Ke zvýšenému katabolismu bílkovin přispívá rozvoj periferní inzulínové rezistence, zvýšená koncentrace glukokortikoidů v krvi a metabolická acidóza (Tesař, 2003). Nadměrný výdej aminokyselin ze svalů, glukoneogeneze a ureageneze jsou zvýšené díky jaternímu vychytávání těchto aminokyselin. Na druhé straně syntéza některých aminokyselin v ledvinách je snížena, zatímco katabolismus peptidových hormonů je opožděn kvůli renální nedostatečnosti (Bozfakioğlu, 2001). Vzhledem ke snížené tvorbě a metabolickému bloku se nezbytnými aminokyselinami stávají i histidin, tyrozin, arginin, cystein i serin. Využití exogenních aminokyselin se liší, eliminační poločas je prodloužen s výjimkou histidinu. Plazmatické spektrum zachycuje sníženou hladinu valinu a leucinu, zatímco intracelulárně je snížen pouze valin. Hladiny fenylalaninu, methioninu a cysteinu bývají značně zvýšené, taurin, glutamin a tyrozin středně zvýšené. Terapeuticky podávané směsi aminokyselin by měly svým složením respektovat nejenom nutriční potřebu organismu, ale i přítomné metabolické poruchy (Holeček, 2006).

Také mediátory zánětu, včetně interleukinů a tumorálního nekrotického faktoru aktivují proteinový katabolismus. Data ze studií ukazují, že uremie je spojena s vyšší

glukoneogenezí, která zvyšuje proteinový katabolismus a snižuje syntézu proteinů (Guimarães, 2005).

4.1.2 Metabolismus sacharidů

Metabolismus sacharidů je při ASL porušen v důsledku periferní inzulinové rezistence, zvýšené plazmatické koncentrace inzulinu a časté hyperglykemie. Vedle poruchy utilizace glukózy jsou ke glukoneogenezi v játrech zvýšeně využívány glukoplastické aminokyseliny vychytávané z oběhu. Stejně však sacharidy zůstávají hlavním zdrojem energie nemocných při ASL. Všeobecně využitelná je glukóza na rozdíl od ostatních monosacharidů (fruktóza, sorbitol, xylitol), které se mohou metabolizovat (pouze v játrech a ledvinách) na pyruvát, z něhož je syntetizována glukóza. To vede k poklesu makroergních fosfátů a zvýšení produkce laktátu v těchto orgánech.

4.1.3 Metabolismus tuků

Metabolismus je zhruba u 50 % nemocných s ASL charakterizován hypertriacylglycerolemií při normální či jen lehce zvýšené hladině celkového cholesterolu. Současně je zvýšena koncentrace VLDL, částečně i LDL, kdežto koncentrace HDL i HDL cholesterolu je snížena (Bozfakioğlu, 2001). Degradace triacylglycerolů je porušena při snížené aktivitě lipoproteinové a jaterní triacylglycerolové lipázy. Parenterálně podané tukové emulze jsou za těchto okolností využity jen asi z 50 %, přesto však jsou nedílnou součástí terapie při ASL (Tesař, 2003).

4.2 Metabolismus živin při chronickém selhávání ledvin

4.2.1 Metabolismus bílkovin a aminokyselin

Změny v metabolismu bílkovin jsou podmíněny jednak nižším přívodem proteinů v dietě, jednak metabolickými poruchami při CHSL. Organismus se přizpůsobuje menšímu příjmu proteinů v dietě lepším využitím dusíku. Menší část dusíku se vylučuje, větší je využita v resyntéze proteinů. V játrech se tvorba bílkovin výrazně nemění, kdežto ve svalech se snižuje. Lepší využití aminokyselin při dostatečném příjmu bílkovin je umožněno zvýšenou aktivitou proteosyntetických enzymů v játrech a snížením aktivity enzymů ureového cyklu (Tesař, 2003).

Nemocní v chronické renální insuficienci mají (s výjimkou nefrotického syndromu) normální či zvýšený objem intravaskulární tekutiny a normální intravaskulární obsah bílkovin. Extracelulární a celkové zásoby jsou však sniženy. Časté laboratorní nálezy hypalbuminemie jsou způsobeny především neodpovídající dietou a po její úpravě dochází ke zvýšení hladin albuminu i ostatních krevních bílkovin (Teplan, 2000).

Zánět a malnutrice jsou často přítomny u chronického selhávání ledvin. Malnutrice přispívá ke změnám v koncentraci volných aminokyselin. Pacienti se zánětem nebo malnutricí mají nižší koncentraci volných mastných kyselin než pacienti bez zánětu nebo malnutrice. Přítomnost obou faktorů je spojena s větším poklesem koncentrace volných aminokyselin než pouze při výskytu malnutrice. Významná nepřímá korelace byla pozorována mezi koncentrací většiny esenciálních a neesenciálních aminokyselin a zánětlivými markery, zatímco koncentrace sérového albuminu pozitivně korelovala s několika aminokyselinami. Ukazuje se také, že pacienti s vyšší koncentrací aminokyselin mají významně lepší přežívání než pacienti s nižší hladinou aminokyselin (Suliman, 2005).

Pokud organismus dostává denně dostatečné množství esenciálních aminokyselin, stává se limitujícím faktorem pro udržení dusíkové rovnováhy dusík pocházející z neesenciálních aminokyselin. Za těchto podmínek může být využito ke stavbě bílkovin i dusíku pocházejícího z močoviny. Utilizace dusíku urey u nemocných v chronické renální insuficienci může být relativně vysoká (30 – 40 %), (Teplan, 2000).

Na základě pozorování výrazného zvýšení aktivity α -ketokyselin s rozvětveným řetězcem dehydrogenázy ve svalech, poklesu hladiny aminokyselin s rozvětveným řetězcem v tělních tekutinách u acidózy a stimulačního účinku leucinu na proteosyntézu a inhibičního účinku kyseliny ketoizokapronové (ketoanalog leucinu) na proteosyntézu byla vyslovena domněnka, že primárním stimulem pro rozvoj proteokatabolismu u chronické renální insuficience je aktivovaná oxidace aminokyselin s rozvětveným řetězcem. O významném vztahu aminokyselin s rozvětveným řetězcem k proteokatabolismu u chronické renální insuficience svědčí i příznivý vliv suplementace aminokyselin s rozvětveným řetězcem α -ketokyselin s rozvětveným řetězcem na dusíkovou bilanci (Holeček, 2006).

Většina z celkového tělesného α -ketoaminonokyselinového dehydrogenázového komplexu se nachází v játrech (60 %) a ve svalech (29 %), zbytek je ve tkáních ledvin a mozku. Navíc, tento komplex je ve svalech převážně (90 %) ve fosforylované neaktivní formě, zatímco v játrech se vyskytuje obvykle ve defosforylované aktivní formě. Za určité situace mohou být jaterní enzymy fosforylovány. K této situaci dochází při příjmu nízkobílkovinné diety a účelem je uchovat co možno nejvíce esenciálních aminokyselin (Watford, 2007).

Odchytky od metabolismu rozvětvených aminokyselin a rozvětvených ketokyselin přispívají poruchám ledvin, acidóze a dusíkovému metabolismu (Cano, 2006).

Aminokyseliny s rozvětveným řetězcem mají i metabolické funkce. Jsou využívány pro získávání rozvětvených mastných kyselin (nacházející se převážně ve vlasech), jejich dusík je důležitý prekurzor glutamátu v mozku a alaninu a glutaminu ve svalech a leucinový uhlík může být použit k syntéze cholesterolu v některých tkáních (Watford, 2007).

4.2.1.1 Spektrum aminokyselin v séru

Pacienti s chronickým selháním ledvin mají zpravidla odlišnou plazmatickou koncentraci a skladbu aminokyselin. Zvyšuje se plazmatická koncentrace několika neesenciálních aminokyselin a snižuje se koncentrace většiny esenciálních aminokyselin. Avšak mechanismus není ještě plně objasněn. Některé změny se připisují poruše v metabolismu aminokyselin, buď díky nedostatečné exkreční a metabolické funkci ledvin nebo v důsledku samotné uremie. Neadekvátní nutriční příjem a malnutrice přispívají ke změnám plazmatických koncentrací aminokyselin (Suliman, 2005).

Vylučování aminokyselin do moči se při renální insuficienci podstatně nemění, což je způsobeno – při snížené glomerulární filtraci – zvýšenou frakční exkrecí aminokyselin (Teplan, 2000).

Hyperinzulinemie, která je běžná u pacientů s chronickým onemocněním ledvin je pravděpodobně příčinou přesunu aminokyselin z extracelulárního prostoru do intercelulárního, jenž má za následek nízkou plazmatickou koncentraci aminokyselin. I když může inzulin zvětšovat extracelulární transport do tkání, nemáme ještě žádnou klinickou studii, která by toto potvrdila (Suliman, 2005).

Snížené hladiny rozvětvených esenciálních aminokyselin (leucin, izoleucin, valin) jsou jedním z typických nálezů u nemocných s CHSL. Rozvětvené aminokyseliny leucin, izoleucin a valin zahrnují okolo 40 % příjmu esenciálních aminokyselin, které reprezentují 20-25 % celkového příjmu aminokyselin. Leucin stimuluje syntézu proteinů a snižuje proteinovou degradaci, také podporuje zvýšenou sekreci inzulínu a pravděpodobně hraje roli v prevenci proti centrální únavě (Watford, 2007).

Také hladina serinu může být významně snížena, neboť ledviny jsou hlavním místem jeho metabolizace. Mohou být ovlivněny hladiny dalších hydroxyaminokyselin (glycin a threonin). Hladina alaninu a glutaminu bývá většinou normální a tyto aminokyseliny představují v postdigestční fázi hlavní zdroj dusíku pro ledviny a splachnické orgány. Jejich hladina je výrazně ovlivňována dietou, stejně jako stupněm vychytávání (metabolizace) v uvedených orgánech (Teplan, 2000).

Stejně tak se zvyšují hladiny některých aminokyselin ureového cyklu (především citrulinu, zatímco arginin zůstává většinou normální), aminokyselin obsahujících síru (cystinu, homocysteinu, zatímco hladina methioninu zůstává normální), prolinu, hydroxyprolinu a 3-methylhistidinu. Chronická renální insuficience vede k menšímu vychytávání citrulinu ledvinami. A navíc množství citrulinu převedeného na arginin je sníženo.

Tryptofan je jediná aminokyselina vázaná na bílkoviny séra a je mimořádně významná z hlediska zahájení proteosyntézy. Koncentrace vázaného tryptofanu se snižuje, zvyšuje se koncentrace volného tryptofanu. Tryptofan je zdrojem indolových látek, jejichž koncentrace se v renální insuficienci zvyšuje.

Porucha metabolismu fenylalaninu a tyrozinu je známa již delší dobu. Uvádí se, že zvýšená hladina fenylalaninu, jeho zpomalená metabolizace a snížený poměr tyrozinu k fenylalaninu může být způsobena snížením hladiny ledvinné fenylalaninhydroxylázy (v důsledku úbytku renálního parenchymu), (Teplan, 2000). Při chronickém selhávání ledvin je výdej tyrozinu ledvinami redukován. Pozorování ukazují, že u pacientů s chronickým selháváním ledvin je normální fenylalaninový metabolismus, tyrozinový je redukován a zhoršuje se přeměna fenylalaninu na tyrozin, což v tomto případě vyvolává skutečnost, že tyrozin se stává esenciální aminokyselinou. Oxidativní stres, který je často zvýšený u pacientů s chronickým selháváním ledvin, vede ke zvýšené tvorbě

chlorotyrozinu a nitrotyrozinu. Také koncentrace oxidačních produktů fenylalaninu je zvýšená. Zhoršená močová exkrece také podporuje akumulaci metabolických produktů fenylalaninu a tyrozinu (Kopple, 2007).

Je známou skutečností, že histidin je esenciální aminokyselinou pro nemocné v chronické renální insuficienci. Jeho plazmatické koncentrace bývají nízké, buď pro sníženou syntézu jeho prekursoru (kyselina imidazolpyrohroznová) nebo sníženou schopnost transaminovat tuto ketokyselinu (snížená aktivita transketolázy v chronické renální insuficienci) (Teplan, 2000).

Závažný příspěvek v hodnocení metabolického stavu nemocných v chronické renální insuficienci přinesly studie zabývající se intracelulární koncentrací aminokyselin, především ve svalové hmotě. V chronické renální insuficienci se mění extra-intracelulární distribuce některých aminokyselin, takže plazmatické hladiny nejsou odpovídajícím odrazem hladin intracelulárních. Tato skutečnost se např. týká, rozvětvených aminokyselin leucinu, isoleucinu a valinu. Při snížené plazmatické hladině těchto tří aminokyselin byly popsány normální hodnoty intracelulární koncentrace leucinu a isoleucinu (valin byl snížen) a tyto rozdíly přetrvávaly i při dlouhodobé nízkobílkovinné dietě doplněné esenciálními aminokyselinami podle Roseho schématu. Selektivní deplece valinu, a to přes vysoký příjem, ukazovala, že tato aminokyselina byla zvýšeně katabolizována a při uvedené suplementaci esenciálních aminokyselin vznikl mezi valinem a leucinem s isoleucinem tzv. aminokyselinový antagonismus. Podobně byla zjištěna výrazně snížená intracelulární hladina tyrozinu při relativně zvýšené hladině plazmatické. Threonin byl nalezen snížený jak v plazmě, tak ve svalu. Naproti tomu aminokyseliny ureového cyklu: citrulin, ornitin a arginin byly nalezeny zvýšené jak ve svalu, tak v plazmě. Je tedy zřejmé, že syntéza bílkovin v chronické renální insuficienci může být výrazně limitována obsahem aminokyselin, především pak nízkou koncentrací valinu, threoninu a tyrozinu a u neléčených též histidinu (Cano, 2006).

Bílkovinný metabolismus je těsně spojen s řadou metabolických pochodů v organismu a je těmito ději významně ovlivňován. Mohou pak vzniknout např. poruchy metabolismu lipidů, sacharidů, kalciofosfátového metabolismu, magnezia, natria, kalia, stopových prvků (především železa, zinku, mědi a hliníku), ve vodě rozpustných vitaminů (zvláště vitamínu B₆, kyseliny listové a askorbové, jakož i hydrofobních vitaminů (A a D), (Teplan, 2000).

4.2.2 Metabolismus sacharidů

Až jedna třetina nemocných s chronickou renální insuficiencí může mít zvýšenou glykemii nalačno a až dvě třetiny mohou mít abnormální glukózový toleranční test. Hyperglykemie většinou nevede, vzhledem ke snížené úrovni renálních funkcí, k závažnější glykosurii, přesto však bývá nutno vyloučit diabetes mellitus, zvláště je-li nemocný v polyurické fázi chronické renální insuficience a má polydipsii (Tesař, 2003).

Hladina inzulínu nalačno bývá u chronické renální insuficience často zvýšená (částečně i v důsledku poruchy renální degradace inzulínu) a zátěž glukózou vyvolá zvýšenou odpověď v sekreci inzulínu a zpomalený návrat k výchozí hodnotě. Porucha glycidové tolerance je tedy způsobena postreceptorovou rezistencí periferních tkání vůči inzulínu s možnou účastí malnutrice, acidózy či narušeného metabolismu kalia, hořčíku a kalcia. Inzulínová rezistence je primárně detekovaná, když glomerulární filtrace poklesne pod hranici 50 ml/min (Rigalleau, Gin, 2005). U pacientů s chronickým selháváním ledvin se prevalence inzulínové rezistence mění v závislosti na funkci ledvin. Při středně těžké poruše funkce ledvin má inzulínovou rezistenci přibližně polovina pacientů, se zhoršující funkcí se prevalence inzulínové rezistence zvyšuje (Dzúrik, 2004). Ve stádiu 3 a 4 chronické ledvinové insuficience se běžně vyskytuje inzulínová rezistence, primárním determinantem je body mass index, přesněji vrstva podkožního tuku (Trirogoff, 2007).

Etiologie zahrnuje uremické toxiny z proteinového katabolismu, deficit vitamínu D, metabolickou acidózu, anemii, nízkou fyzickou výkonnost, zánět a kachexii. Glukózové a inzulínové poruchy u nediabetických pacientů s chronickým selháváním ledvin představují rizikový faktor pro aterosklerózu. Zda je inzulínová rezistence příčina chronického ledvinového selhání nebo je následek snížené funkce ledvin, je stále předmětem debaty (Mak, 2008). Také bylo zaznamenáno, že inzulínová rezistence může souviset s arteriální hypertenzí a může přispívat k velké morbiditě a mortalitě na kardiovaskulární onemocnění u pacientů s chronickým selháváním ledvin (Shinohara, 2002).

Obsah glykogenu v orgánech a jeho metabolismus jsou závislé na nutričním stavu organismu a nezávisí na stupni renální insuficience. Adekvátní energetický příjem je tedy nejlepší prevencí této abnormality.

Významným přínosem v problematice jsou studie prokazující blokádu glykolýzy na úrovni fosfofruktokinázy nekompetitivní povahy inhibítorem utilizace glukózy. Dalšími rozsáhlými studiemi byla chemicky definována látka inhibující utilizaci glukózy jako benzoyl glycin neboli hippurát. Hippurát inhibuje glykolýzu ve svalu a ledvině kůře. Aktivita tohoto inhibítora se může účastnit na projevech svalové slabosti u nemocných v chronické renální insuficienci (Teplan, 2000).

Porucha sacharidového metabolismu souvisí s poruchou metabolismu lipidů. Hyperinzulinemie zvyšuje syntézu triacylglycerolů i VLDL v játrech a inzulin reguluje aktivitu lipoproteinové lipázy (Tesař, 2003).

Vzhledem k významu metabolismu kalia v chronické renální insuficienci byla sledována role inzulinu v udržení kaliové homeostázy. Zvýšením sérového kalia je stimulována sekrece inzulinu a následná hyperinzulinemie zvyšuje vstup kalia do buněk ve svalech a ledvinách. Tento mechanismus je významný při snížené exkreční schopnosti ledvin pro kalium. V klinice jej využíváme při nebezpečných hyperkalemiích tak, že současným podáním roztoku hypertonické glukózy a inzulinu snížíme extracelulární koncentraci kalia. Mezi hladinou kalia a inzulinu existuje negativní zpětná vazba.

Opakovaně bylo ukázáno, že inzulin hraje významnou roli v regulaci aminokyselinového metabolismu. Má anabolický účinek, zvyšuje transport aminokyselin a stimuluje proteosyntézu. Velmi významně ovlivňuje metabolismus rozvětvených aminokyselin. Konverze alaninu na glukózu (glukoneogeneze) je při chronické renální insuficienci zvýšena.

Významnou roli v procesu glykoregulace hraje také glukagon, který má katabolický účinek na bílkoviny a aminokyseliny. Hyperglukagonemie se pozoruje často při hladovění i jiných katabolických situacích. Metabolická clearance hormonu je v chronické renální insuficienci o polovinu nižší než u zdravých, vážne především metabolizace v ledvinách.

Parathormon participuje na poruše metabolismu glukózy u nemocných v chronické renální insuficienci. Jeho účinek je pravděpodobně zprostředkován ionty Ca. Inhibuje i produkci inzulinu v beta buňkách Langerhansových ostrůvků, čímž vyvolá porušenou odpověď inzulinu na zátěž glukózou. Při snížení hladiny parathormonu (např. po parathyreoidektomii) se utilizace glukózy zlepšuje (Teplan, 2000).

Nepřiměřená sekrece inzulínu je dáována do souvislostí s opožděným růstem adolescentů s chronickým selháváním ledvin. U zdravých adolescentů se zvyšuje inzulínová sekrece až do puberty (Mak, 2008).

U nemocných v pokročilých stádiích chronické renální insuficience byla prokázána snížená aktivita enzymů střevní buňky, která se může účastnit i porušené resorpci sacharidů (Teplan, 2000).

4.2.2.1 Produkty pokročilé glykace

Ledvina je hlavní orgán pro vylučování produktů pokročilé glykace (AGE) z potravy, a také orgán, ve kterém se AGE akumulují. Plazmatické koncentrace AGE významně souvisejí s progresí renální insuficience. Produkty pokročilé glykace, látky vzniklé neenzymatickou glykací a vlivem oxidačního a karbonylového stresu, hrají významnou roli v patogenezi řady chronických onemocnění a jejich závažných, často fatálních komplikací, např. diabetes mellitus, kardiovaskulárních onemocnění či chronického selhání ledvin. Tkáňová akumulace AGE má řadu toxických účinků. AGE mohou přímo poškodit strukturu extracelulární matrix, zesítit proteiny, změnit jejich fyzikální a chemické vlastnosti a metabolismus, nebo mohou působit přes specifické receptory, především RAGE (receptor pro AGE), a indukovat tak oxidační stres, prozánětlivou odpověď a up-regulovat protrombotické cesty s následným tkáňovým poškozením.

Ukazuje se, že v poškození organismu mají význam jak AGE vzniklé přímo v organismu, tak exogenní AGE a jejich prekursory – jejich zdrojem jsou především potrava a tabákový kouř. Přitom je v současné době všeobecně uznáváno, že jen malá část AGE z požití potravy (cca 10 %, především nízkomolekulární látky) je absorbována do cirkulace a z nich asi 30 % je vylučováno močí a stolicí.

Snížení AGE v potravě může zpomalit progresi chronických onemocnění ledvin, a proto by dietní intervence měla být zvážena u všech pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Na druhou stranu je vhodné konstatovat, že množství AGE v potravě se zvyšuje při jejím tepelném zpracování (především smažení a grilování) a takováto strava má často také lepší chuť. Snaha snížit AGE v potravě by neměla být za cenu malnutrice, která by pak negativně ovlivnila prognózu nemocného (Kalousová, 2007).

4.2.3 Metabolismus lipidů

Porucha metabolismu tuků u nemocných s chorobami ledvin je velmi častá. Při podrobnějším vyšetření můžeme téměř u všech pacientů s poklesem glomerulární filtrace pod 1,17 ml/s prokázat abnormální složení lipoproteinových částic (Teplan, 2000).

Poruchy lipidového spektra se vyskytují u 30 – 70 % nemocných s chronickou renální insuficiencí a jsou charakterizovány zvýšenou hodnotou celkových triacylglycerolů, VLDL a částečně i LDL lipoproteinů. Koncentrace HDL lipoproteinů jsou v séru nízké, stejně jako HDL-cholesterolu. Hladina celkového cholesterolu je většinou v mezích normálu či lehce zvýšená a nebývají ani výraznější změny LDL-cholesterolu. Hyperlipoproteinemie se vyskytuje již při snížení glomerulární filtrace pod 1 ml/s (Wanner, Krane 2002). Zatímco zvýšená koncentrace malých denzních LDL částic představuje jednoznačně rizikový faktor u běžné populace i nefrologických nemocných, význam snížené koncentrace HDL-cholesterolu v těchto skupinách zřejmě není stejný. Koncentrace HDL negativně koreluje s kardiovaskulárním rizikem. U nefrologických nemocných však úzce souvisí s inzulinovou rezistencí a reverzním transportem cholesterolu. Příčinou snížené koncentrace HDL-cholesterolu je zvýšená frakční katabolická rychlost apo A-I. Apo A-I je tvořen především v játrech, částečně i ve střevě a zabraňuje reverznímu transportu cholesterolu.

Experimentální studie ale ukazují, že dyslipidémie není v korelaci s úbytkem ledvinné tkáně, ale je především výsledkem sekundárních biochemických změn souvisejících se snížením exkreční schopnosti ledvin (Kaysen, 2007).

Na zvýšené hladině triacylglycerolů se může podílet jak jejich zvýšená tvorba, tak především snížené odbourávání. Syntézu triacylglycerolů stimuluje u pacientů s chronickou renální insuficiencí hyperinzulinemie, zvýšený přívod disacharidů v dietě a také obsah glukózy v dialyzačním roztoku. Porucha odbourávání triacylglycerolů zřejmě souvisí zejména s nízkou aktivitou lipoproteinové lipázy (Tesař, 2003).

Koncentrace volných mastných kyselin v plazmě pacientů v chronické renální insuficienci neklesá, což při snížené aktivitě lipoproteinové lipázy a následného zpomalení uvolňování z VLDL je dokladem jejich zpomalené utilizace. Při hladovění vzniká u těchto nemocných ve svalích v důsledku porušené utilizace mastných kyselin více ketolátek. Na jejich zvýšené koncentraci se ale také může účastnit úbytek renálního

parenchymu, kde se ketokyseliny intenzivně oxidují. Z hlediska eliminace mastných kyselin představují ledviny významný orgán. Podobně jako jaterní parenchym i ledvinná tkáň vycytává mastné kyseliny v závislosti na jejich koncentraci. Na rozdíl od jater je jejich hlavním metabolickým produktem oxid uhličitý, nikoliv ketokyseliny. Je proto pochopitelné, že při úbytku funkčního ledvinného parenchymu se oxidují mastné kyseliny méně intenzivně. Navíc se podle některých studií předpokládá i hromadění tzv. inhibitoru, který v experimentu inhiboval vycytávání palmitátu, jeho inkorporaci do triacylglycerolů a oxidaci na CO₂. Klíčovým orgánem pro metabolismus mastných kyselin jsou však játra (Teplan, 2000).

Dyslipidemie je běžnou komplikací chronické insuficience ledvin a přispívá ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě a morbiditě u pacientů s tímto onemocněním (Cases, Coll, 2005).

Experimentální studie na zvířatech prokázaly urychlení progresu insuficience ledvin u hypercholesteremických zvířat a identifikovaly tak hyperlipidemii jako jeden z důležitých faktorů progresu. Řada retrospektivních a prospektivních klinických studií u menších skupin pacientů s chronickými glomerulonefritidami prokázala souvislost mezi hyperlipidemií a progresí renální insuficience. Souhrnně však lze dosud publikované údaje hodnotit jen jako předběžné, nikoliv definitivní nálezy. Chybí velká dobře kontrolovaná studie, která by jasně vymezila roli hyperlipidemie v progresi renální insuficience (Holeček, 2006).

4.2.3.1 Karnitin

V poslední době byla značná pozornost věnována karnitu a jeho vlivu na metabolismus lipidů v chronické renální insuficienci. Karnitin (3-hydroxy-4-N-trimethylaminobutyrate) se významně podílí na transportu mastných kyselin s dlouhým řetězcem do mitochondrií, místem jejich beta-oxidace. Karnitin je v organismu syntetizován v játrech, ledvinách a mozku ze dvou esenciálních aminokyselin, lysinu a methioninu za účasti multienzymového systému. Celková zásoba karnitinu v organismu činí u člověka s hmotností 70 kg asi 100 mmol, z čehož 98 % je v příčně pruhované svalovině (Cibulka, Racek, 2007).

U chronické renální insuficience dochází v důsledku malnutrice, poškození ledvin a popřípadě opakovaných dialýz k deficitu karnitinu, jehož suplementace vede k mírnému poklesu triacylglycerolů v plazmě (Holeček, 2006).

Tkáňová koncentrace karnitinu závisí především na dietním příjmu, obsahu lyzinu, mehtioninu, kofaktorů, jakož i orgánové syntéze. Vliv snížené hladiny karnitinu na poruchy metabolismu lipidů v chronické renální insuficienci nebyl dosud jednoznačně prokázán (Teplan, 2000).

4.2.3.2 Hyperhomocysteinemie

Zvýšená hladina homocysteinu je dáвана do souvislostí s vaskulárními onemocněními a přispívá ke zvýšenému výskytu kardiovaskulárních onemocněních u renálních nedostatečnosti (Mann, 2008).

Hyperhomocysteinemie je nověji definována jako další nezávislý faktor aterogeneze a ischemické choroby srdeční. Horní hranice normy je hodnota 15 $\mu\text{mol/l}$. O pravděpodobnosti patologického působení se hovoří již od hodnot 10,5 $\mu\text{mol/l}$.

Mírná hyperhomocysteinemie je přítomna od počínajícího stádia chronické renální insuficience. Stoupá s poklesem renální funkce. Je také přítomna u pacientů léčených hemodialýzou i peritoneální dialýzou. Prevalence se pohybuje od 75 až 94 % dle jednotlivých studií (Teplan, 2000). Hyperhomocysteinemie je uznávaný rozhodující faktor v progresi renálního selhání. Hyperhomocysteinemie může přímo působit na glomerulární buňky a navodit glomerulární poruchu funkce, která může vést až ke konečnému stádiu selhání ledvin. Mezi důležité mechanismy zprostředkovávající patogenní účinek homocysteinu v ledvinách patří například oxidativní stres, poruchy endoplazmatického retikula, hypomethylace (Yi, Li, 2008),

Základ hyperhomocysteinemie spočívá u chronického selhání ledvin zřejmě více v poruše metabolismu, včetně snížené renální metabolické clearance (Korantzopoulos, 2007). Existují však i rozdílné názory na vznik hyperhomocysteinemie. Jiné studie spatřují v renální clearanci homocysteinu hlavní cestu odstraňování homocysteinu a její snížení při chronické renální insuficienci jako hlavní příčinu hyperhomocysteinemie (Teplan, 2000).

Nedávné studie nasvědčují, že zvýšená hladina homocysteinu, může být škodlivá pro ostatní orgány, stejně tak i pro ledviny. Studie zkoumala roli homocysteinu v ischemické reperfuzi indukovanou onemocněním ledvin. Ischemická reperfuze způsobila významné zvýšení peroxonitrátu a lipidové peroxidace, což se projevilo oxidativním stresem. Další výzkum odhalil, že zvýšená hladina homocysteinu, je důsledkem snížené aktivity cystationin- β -syntetázy, klíčovém enzymu v metabolismu homocysteinu. Ischemická reperfuze tudíž snižuje metabolismus homocysteinu v ledvinách. Zvýšená hladina homocysteinu je schopná indukovat oxidativní stres a renální poškození. Je tedy zřejmé, že homocystein má rozhodující roli v ledvinách během ischemické reperfuze. Neutralizace homocysteinu protilátkami nabízí přechodný funkční prospěch proti ischemickou reperfuzí způsobenému oxidativnímu stresu a renálnímu poškození. Protilátky proti homocysteinu nejenom, že odstraňují oxidativní stres, ale i obnovují renální funkce do jedné hodiny po reperfuzi. Avšak tento projektivní efekt není trvalý po 24 hodinách od reperfuze (Prathapasinghe, 2007).

Ve studii u australských obyvatel bylo zjištěno, že vyšší hladina homocysteinu pozitivně koreluje s chronickým onemocněním ledvin nezávisle na kouření, body mass indexu, diabetes mellitus, hypertenzi a hladině cholesterolu (Shankar, 2008).

4.2.3.3 Leptin

Leptin je protein tvořený 167 aminokyselinami, patří do rodiny cytokinů a je exprimován hlavně v tukové tkáni adipocyty. Z tukové tkáně je leptin secernován do krve a oběhem se dostává do hypothalamu, kde jsou ve větší míře exprimovány leptinové receptory. Leptinové receptory byly kromě hypothalamu nalezeny také v plexus chorioideus, hypofýze a na periférii v ledvinách, vaječnicích, varlatech a děloze (Mak, Cheung, 2006).

U zdravých osob koreluje přejídání a vzestup tělesné hmotnosti se zvýšenou produkcí leptinu, naopak redukce hmotnosti a hladovění koreluje s poklesem plazmatické hladiny leptinu (Mak, Cheung, 2006). Leptinemie je významně vyšší u žen, což souvisí s větším zastoupením tělesného tuku a také s odlišností pohlavních hormonů. Hladina leptinu má pulsatilní a diurnální charakter, vykazuje vysokou individuální variabilitu, za normu je považována hodnota 4 až 6 ng/ml. Leptin je eliminován z organismu ledvinami, má velmi krátký poločas (24 min) a jeho hodnoty jsou zvýšené při renální insuficienci.

Nebyl prokázán přímý vztah mezi leptinem a sérovým kreatininem jako ukazatelem progresu renální nedostatečnosti. Hladina leptinu u pacientů v chronické renální nedostatečnosti, při hemodialyzační a peritoneální léčbě je zvýšená (Teplan, 2000). Jak již bylo zmíněno, leptinémie negativně koreluje s úrovní renální funkce – glomerulární filtrací. Vysoká hladina leptinu v krvi pacientů se sníženou renální funkcí by mohla být příčinou anorexie a nízkého kalorického příjmu těchto osob (Holeček, 2006).

5 Nutriční a výživové faktory při renálních onemocněních

5.1 Historický přehled dietoperapie při selhávání ledvinových funkcí

Podávání nízkobílkovinných diet nemocným se sníženou renální funkcí má dlouhou tradici. Již od poloviny 19. století byla doporučována proteinová terapie pro léčbu renálních onemocnění. Již v roce 1869 Beale rozpoznal, že snížený příjem masa nebo proteinů vede k poklesu urey a tento pokles představuje prospěch pro pacienty. V roce 1905 P. Folin prokazuje u zdravých lidí výrazné snížení močového vylučování dusíku a urey při podávání diety s redukováným příjmem bílkovin. Krátce nato, v roce 1918 Volhard doporučoval nemocným v chronické renální insuficienci nízkobílkovinnou dietu obsahující 20 – 30 g bílkovin a energetickou hodnotou 8 200 kJ. F. Volhard napsal: „U nemocných v chronické renální insuficienci je možné oddálit vzestup sérových hladin močoviny na dlouhý čas snížením příjmu dusíku na 3 – 5 g/den. Někdy se dokonce podařilo snížit značně vysokou hladinu urey. V důsledku toho mizí první uremické syndromy.“ Klinické pozorování bylo doplněno četnými experimentálními studiemi. Vysoký příjem bílkovin u zvířat v renální insuficienci zvyšoval retenci dusíkatých látek, vyvolával uremickou symptomatologii a zkracoval přežití. Naproti tomu, dieta se sníženým příjmem bílkovin kladinu dusíkatých katabolitů snižovala a prodlužovala přežívání zvířat (Kopple, 2002).

Na základě těchto nálezů se stává nízkobílkovinná dieta základní součástí léčby CHSL. U všech typů těchto diet byla však věnována pozornost především hledisku kvantitativnímu, tj. jaké minimální množství proteinů je nutno přijímat, aby byla zachována dusíkatá rovnováha a nedošlo k dlouhodobým známkám podvýživy. Z této doby se nám zachovala tzv. Addisonova dieta obsahující minimálně 0,5 g bílkoviny/kg/den.

Ukázalo se však, že rostlinná strava poskytuje bílkovinu nízké biologické hodnoty a množství nezbytné pro vyrovnaní dusíkové bilance převyšuje 0,6 g/kg/den. Toto empirické a nebezpečné omezení dusíku s příjmem neselektivní bílkoviny lze považovat za první stupeň dietního léčení v chronické renální insuficienci.

Klinická zkušenost prokázala, že snižováním příjmu bílkovin lze snižovat především hladinu močoviny s ohledem na hodnotu reziduální glomerulární filtrace. Spolu s tím se často zlepšuje i subjektivní stav nemocného. Na druhé straně však nelze snížit denní příjem bílkovin pod určitou hranici, aniž bychom nemocného ohrozili proteino-energetickou malnutricí.

Další vývoj zcela jednoznačně ukázal, že je třeba věnovat pozornost kvalitativnímu složení diet, především zastoupení bílkovin s vysokou biologickou hodnotou obsahujících esenciální aminokyseliny. Tyto úvahy byly odvozeny z experimentálních nálezů Roseho, z jehož základního schématu potřeby esenciálních aminokyselin vycházíme dodnes. Základní poznatky přinesly práce italských autorů ze začátku 60. let. Giordano sledoval dusíkatou bilanci zdravých dobrovolníků a pacientů v chronické renální insuficienci udržovaných na přísné nízkobílkovinné dietě doplněné směsí esenciálních aminokyselin pomocí značkováného dusíku urey. Ukázal, že značná část dusíku urey může být inkorporována do neesenciálních aminokyselin a použita tak k syntéze proteinů, jestliže je: 1/ minimální denní příjem dusíku, 2/ minimální denní příjem esenciálních aminokyselin, 3/ dostatečný příjem energie (Teplan, 1994).

Nízkobílkovinná dieta při selhání ledvin byla navržena poprvé před více než 50 lety. V roce 1964 (neboli v době, kdy chronický dialyzační program neexistoval) ukázali Giovanetti a Maggiore, že nízkobílkovinná dieta doplněná o esenciální aminokyseliny prodlouží přežívání při konzervativním způsobu léčby chronického selhání ledvin (Sulková, 2003). Giovannettiho původní dieta doporučuje velmi přísnou krátkodobou restrikcí příjmu dusíku (1 – 1,5 g/den), aby se snížil tzv. labilní pool tkáňových aminokyselin. Po stabilizaci hladin močoviny na nižších hodnotách přecházejí na dietu obsahující 1,5 – 2,2 g dusíku/den doplněnou esenciálními aminokyselinami dle Roseho schématu. Za těchto podmínek dosahovali vyrovnané dusíkaté bilance a zmenšení až vymizení uremické gastroenterologické symptomatologie, zlepšení neurologických nálezů, zmenšení projevu krvácivosti, projevů intolerance sacharidů a zlepšení řady biochemických ukazatelů (Teplan, 1994).

V roce 1981 (kdy dialyzační léčení bylo dostupné, ale nikoli v té míře, v jaké je dostupné dnes) publikovali Giordano a Maschio klinické pozorování, že nízkobílkovinná dieta zpomaluje progresi renálních onemocnění. V roce 1982 to potvrdily Brennerovy experimentální studie. V roce 1984 byly publikovány výsledky první prospektivní studie s nízkobílkovinnou dietou a bylo konstatováno, že se jedná o přijatelný a účinný způsob zpomalení progresu renálního postižení. Ve stejném roce bylo uveřejněno, že tato dieta snižuje proteinurii a o rok později, že proteinurie a krevní tlak jsou významné prediktivní faktory pro dlouhodobý efekt nízkobílkovinné diety. Z hlediska interpretace dat se dosud jeví jako klíčové pozorování Mitche z roku 1985, a sice, že po zahájení nízkobílkovinné diety nastává ekvilibrium efektu na glomerulární filtraci (až) za 40 dní.

V roce 1986 však přichází silná kritika všech předchozích studií o pozitivním efektu nízkobílkovinné diety a je upozorněno na riziko malnutrice a její negativní prognostický význam. Locatelli v roce 1991 na základě vlastních výsledků nízkobílkovinnou dietu zcela zpochybnil. A tak zůstává problematika nízkobílkovinné diety v nefrologii stále aktuální a jednotlivá pracoviště se ve svých postupech mohou lišit (Sulková, 2003).

Vzhledem k tomu, že původní Giordano-Giovannettiho dieta měla převažující složku stravy nízkobílkovinné italské těstoviny, bylo nezbytně nutné vypracovat s ohledem na regionální chuťové zvyklosti národní modifikace nízkobílkovinných diet. V anglické modifikaci Berlyne a spol. podávali nízkobílkovinnou dietu obsahující 18 g bílkovin doplněnou esenciálními aminokyselinami dle Roseho schématu. Dusíkatá bilance byla vyrovnána asi po 30 dnech; výrazného poklesu hladin močoviny, fosfátů a urátů bylo dosahováno při úrovni reziduální glomerulární filtrace nad 0,08 ml/s. Při nižších hodnotách glomerulární filtrace byl účinek diety nevýrazný. Autoři popsali tzv. modifikovaný uremický syndrom s nebezpečím krvácení, hyperkalemie a metabolickou acidózou. Prohloubení acidózy bylo způsobeno dietologicky navozeným snížením sérové hladiny fosfátů a tím i sníženým množstvím tohoto nárázníku v moči a dále přidáváním esenciální kyseliny methioninu. Autoři nepopisují prodloužení života nemocných, ale zlepšení jeho kvality. Významnou modifikací je tzv. freiburská modifikace nízkobílkovinné diety – bramboro-vaječná dieta zavedená Kluthem a Quininem. Dieta byla vytvořena na základě studií dusíkaté bilance zdravých jedinců při podávání směsi vaječné a bramborové bílkoviny. Bramboro-vaječná dieta obsahuje 20 – 25 g bílkoviny denně, z čehož 3 díly jsou tvořeny bramborovou bílkovinou a 2 díly vaječnou bílkovinou.

Při této dietě byla vyrovnaná dusíkatá bilance, vymizela uremická symptomatologie, jakož se vyrovnala acidobazická rovnováha a hladina kalia. Snížení hladiny transferinu však signalizovalo lehčí malnutrici. Přežívání nemocných bylo vysoce významně prodlouženo.

Další autoři však nedoporučovali tak významnou redukci proteinů. Merrill považoval za minimální příjem 36 g bílkovin. Kopple srovnal skupiny nemocných s dietou obsahující 20 a 40 g bílkovin. Významné snížení hladiny močoviny našel při dietě s 20 g bílkovin, ale symptomatologické a biochemické zlepšení zjistil u obou skupin. Stejná byla i doba přežití a sklon k acidóze. Navíc, dieta s 20 g bílkovin byla monotónní, nepříliš chutná a pacienti ji dlouhodobě špatně snášeli.

Významnou modifikací nízkobílkovinné diety je švédská dieta vypracovaná Bergströmem a spol. Na rozdíl od bramboro-vaječné diety se nezaměřuje pouze na biologicky vysoce hodnotné (selektivní) bílkoviny, ale povoluje také využití chutnějších biologicky méně hodnotných (neselektivních) proteinů. Nezbytný deficit bílkovin musí být vyrovnán substitucí esenciálních aminokyselin včetně histidinu. Hlavním kladem pro pacienty je volnější uspořádání diety a tím zlepšená životospráva. Dieta obsahuje 15 – 20 g neselektivního proteinu, tj. 2,5 – 3,0 g dusíku a minimálně 8 200 kJ/den. Výhodou diety je i to, že umožňuje pestřejší úpravu s ohledem na regionální stravovací zvyklosti.

Česká modifikace nízkobílkovinné diety byla vypracována Skálou a spol. (1974) a upravena pro použití mražených pokrmů dle Doberského a spol. Je připravena ve dvou základních formách obsahujících 20 a 35 g bílkoviny (Teplan, 1994).

Hlavní cíle nutričního zásahu během chronického renálního selhávání spočívají v minimalizaci uremické toxicity, vyvarování se malnutrice a oddálení progresivního selhání ledvin (Cano, 2006).

5.2 Dietní léčebné postupy při akutním selhání ledvin

Včasná a vhodná nutriční podpora může výrazně pomoci při léčbě akutního selhání ledvin, i když je nutno poznamenat, že v praxi je velice složité dosáhnout komplexní nutriční podpory (Garrett, 1995).

5.2.1 Potřeba živin při akutním selhání ledvin

Terapeuticky podávané směsi aminokyselin by měly svým složením respektovat nejenom nutriční potřebu organismu, ale i přítomné metabolické poruchy. Lze podávat 3 typy aminokyselinových roztoků:

1. Esenciální aminokyseliny, doplněné histidinem nebo argininem. Tyto roztoky jsou velmi nákladné – vzhledem k bezpečnému krytí denní spotřeby se podává dvojnásobná dávka doporučená u zdravých dobrovolníků a při vysokém katabolismu by tato dávka musela být ještě vyšší. Podané spektrum aminokyselin ještě prohloubí přítomnou aminokyselinovou dysbalanci, esenciální aminokyseliny nejsou plně využity k proteosyntéze a jsou odbourávány či neúčelně využívány k syntéze neesenciálních aminokyselin.
2. Směsi esenciálních a neesenciálních aminokyselin, které mají výhodu ve větší retenci dusíku, byť doprovázené vzestupem syntézy močoviny. Pokud však není poměr esenciálních a neesenciálních aminokyselin vybalancován s ohledem na renální insuficienci, též tyto směsi mohou prohloubit aminokyselinovou dysbalanci.
3. Speciální směsi aminokyselin sestavené z esenciálních a neesenciálních aminokyselin s ohledem na spektrum v renální insuficienci, popř. i obohacené tyrozinem ve formě dipeptidu. Tyto roztoky při adekvátním energetickém krytí umožňují nejlepší využitelnost aminokyselin (Teplan, 2000).

K zamezení katabolismu a degradace tělesných bílkovin se při ASL doporučuje energetický příjem 167 – 209 kJ (40-50 kcal) na kg/den, příjem bílkovin/aminokyselin 0,8 – 1,2 g/kg/den, příjem glukózy 0,3 g/kg/h, tj. 6 – 8 g glukózy/kg/den, příjem tuku 1 g/kg/den – potřebu energie lze z tukových zdrojů krýt z 20-25 % (Tesař, 2003). Energetický výdej zůstává téměř v normálu u nekomplikovaného ledvinového selhání, zvláště pokud je kontrolována uremie (Bozfakioğlu, 2001).

5.2.2 Úprava poruch vodního a iontového hospodářství

5.2.2.1 Vodní hospodářství

Před zahájením infuzní léčby je nutno zjistit stav hydratace nemocného. Vedle některých klinických ukazatelů (kožní turgor, otoky, tělesná hmotnost) věnujeme vždy pozornost měření centrálního žilního tlaku. Předpokladem kontroly infuzní léčby je sledování bilance tekutin, renálních a extrarenálních ztrát (sekrety z drénů, píštělí, sond atd.). Tělesná hmotnost má jen omezenou cenu, neboť v sobě může skrývat převodnění. Při katabolickém stavu je odbourávána aktivní tělesná hmota a při tom se oxidacemi uvolňuje voda. Denně se tvoří přibližně 400 ml metabolické vody. Při utilizaci 100 g sacharidů vzniká 55 ml metabolické vody, 100 g tuků 107 ml a 100 g bílkovin 41 g metabolické vody (Teplan, 2006). Právě v zajištění adekvátní hydratace spočívá hlavní nefarmakologická strategie. Objemová deplece je hlavní rizikový faktor ve vývoji akutního renálního selhání (Venkataraman, Kellum, 2007).

5.2.2.2 Iontové hospodářství

Sodík

Z objemu extracelulární tekutiny a koncentrace sodíku v plazmě lze vypočítat obsah Na v těle. Ten bývá na počátku ASL většinou lehce snížen. Přesto je třeba v průběhu léčby většinou dodržovat restrikcí sodíku vzhledem k tomu, že je sníženo jeho vylučování ledvinami. Sodíková bilance se provádí s ohledem na koncentraci elektrolytů v tělesných tekutinách (žaludeční, střevní, pankreatické šťávy atd.), (Teplan, 2006).

Draslík

Hyperkalemie

V počátečních stádiích ASL, především při oligoanurii, představuje hyperkalemie jedno z největších nebezpečí ohrožení života nemocných (Teplan, 2006). Renální vylučování draslíku je při akutním selháváním ledvin zmenšené. Gastrointestinální trakt může kompenzovat nedostatečnou renální exkreci u mnoha pacientů (Rabb, 2000). Kalemii je třeba vždy vztáhnout k hodnotám pH. Na rozdíl od Na nelze bilanci K u těchto stavů stabilizovat pouze restrikcí jeho příjmu, protože je uvolňován též z katabolických tkání.

Hlavní příčiny hyperkalemie při ASL jsou následující: exkreční schopnosti ledvin pro draslík, katabolismus (2,38 mmol K/g dusíku, 0,36 K/g glykogenu), acidóza (změna pH o 0,1 – vzestup extracelulárního K o 0,6 mmol)

Například při katabolismu 20 g dusíku (= 125 g bílkovin = 500 g svalové hmoty) se uvolní přibližně 48 mmol K, což je u 60 kg vážícího nemocného (ECT = 12 l, S_K 4 mmol/l) rovno jeho obsahu draslíku v extracelulární tekutině.

Po kratší dobu (několik hodin) lze nebezpečnou hyperkalemii nad 6 mmol/l ovlivnit bloádou účinku draslíku na buněčných membránách a podporou jeho vstupu do buněk. Vždy je třeba počítat s možnou extracelulární eliminací pomocí dialýzy, kterou indikujeme, pokud opakovaná hodnota K přesáhne 6,0 mmol/l. Hyperkalemie bezprostředně ohrožuje činnost srdečního svalu a hrozí nebezpečí akutní srdeční zástavy (Teplan, 2006).

Endogenní a exogenní příčiny hyperkalemie (Teplan, 2006)

Endogenní příčiny	Exogenní příčiny
Rabdomyolýza	potraviny (meruňky, broskve, hrozny, pomeranče, banány, masité produkty)
Hemolýza	soli K^+ (13,5 mmol K v 1 g KCl, 9 mmol K v citrátu a 8 mmol v $KHCO_3$)
Rozpad tumoru	léky obsahující K (např. K-penicilin)
Gastrointestinální krvácení	parenterální roztoky
Hladovění	perfuzní a kardioplegické roztoky
Resorpce hematomu	

Hypokalemie

Hypokalemií a dehydratací jsou nemocní s ASL ohroženi především ve fázi rozvoje časně a pozdní diurézy (polyurie). Současně mohou významně přispívat i ztráty dalších tělesných tekutin (sondy, pištěle, průjmy apod.). Také příjem sacharidů a aminokyselin může navodit anabolismus spojený s přesunem draslíku do buněk. Při jeho substituci je nutno mít na zřeteli, že u nemocných s ASL stoupá jeho hladina mnohem rychleji než u jedinců se zdravými ledvinami.

Dávka 20 mmol K za hodinu (20 ml 7,5 KCl) by měla být překročena jen výjimečně při monitoraci kalemie. Při současné úpravě acidobazické rovnováhy musíme počítat též s intracelulárním přesunem draslíku.

Vápník

Při ASL poměrně často pozorujeme hypokalcemii, a to v závislosti na délce trvání choroby a stupni hyperfosfatemie. Tomu odpovídá též zvýšená sekrece parathormonu. Hypokalcemie je většinou mírného stupně a zřídka vyžaduje substituční léčbu (cave: inkompatibilita kalciových a fosfátových roztoků!). Hyperkalcemie může sama o sobě vyvolat akutní selhání ledvin.

Fosfor

Pro ASL je obecným rysem hyperfosfatemie. Mechanismy, kterými dochází k hyperfosfatemii, jsou následující: snížené vylučování ledvinami, zvýšená mobilizace kostí, uvolnění při katabolismu: 2 mmol PO₄/g dusíku.

Vzácnější jsou případy hypofosfatemie, které mohou být důsledkem léčebných postupů (infuze sacharidů a aminokyselin, hemodialýza, sepse).

Hořčík

Hořčík je uložen převážně intracelulárně, v extracelulárním prostoru je jen asi 1 % celkového hořčíku. Jeho koncentrace je udržována zejména renální exkrecí. V hyperkatabolické fázi ASL může dojít k významné hypermagnezémii (na 1 g dusíku se uvolňuje 0,3 mmol Mg). Tento stav může být navozen i iatrogeně při velkém přívodu

Mg (Cardilan, anacida, laxancia). V polyurické fázi ASL se naopak může vyvinout hypomagnezemie (Teplan, 2006).

5.2.3 Výživové režimy při akutním selhání ledvin

Nutriční program musí zvažovat nejenom specifické metabolické poruchy v důsledku renálního selhání, ale i poměrně velké změny v nutriční bilanci (Druml, 2005). Dále je nutno brát v potaz, že nyní je široce používaná kontinuální renální náhradní terapie v intenzivní péči při zvládnutí akutního renálního selhání. Tato terapie je velice účinná v odstranění toxinů a metabolických produktů, ale může to vést k nadměrné ztrátě nutritentů, včetně proteinů a aminokyselin (Chan, 2004).

Restrikční nízkoproteinové diety jsou používány u metabolicky stabilních nemocných především při lehkých formách neoligoanurického ASL a dále ve fázi reparace a uzdravování (Tesař, 2003).

Dietoterapie je používána u nemocných s nekomplikovanými formami především neoligoanurického ASL. Dále je podávána nemocným ve fázi uzdravování (Teplan, 2000). Užíváme individualizovanou modifikaci nízkoproteinové diety a obsah 25 kcal/kg/den a 0.6 g/kg/den proteinů bohatých na esenciální aminokyseliny je obvykle dostačující. Je ovšem stále poměrně těžké vyrovnat negativní dusíkovou bilanci a velmi záleží na zkušenostech nefrologa (Guimarães, 2005). Je třeba mít na paměti, že případná získaná malnutrice byla identifikována jako důležitý faktor přispívající k vyšší mortalitě u pacientů s akutním selháváním ledvin (Druml, 2005).

5.2.4 Cíle nutriční terapie

Základním cílem dietoterapie při ASL je zabránit dodáním dostatku energie rozvoji katabolismu a ketoacidózy a současně dosáhnout co nejmenší produkce zplodin metabolismu dusíku. Při často přítomné oligoanurii s hrozcí hyperhydratací je někdy velmi obtížné zajistit dostatečný energetický příjem při nutné restrikci volumu podávaných tekutin (zejména při parenterální výživě), navíc s přihlédnutím k dalším rychle se vyvíjejícím metabolickým odchylkám (Tesař, 2003).

Celková nutriční terapie neobsahuje pouze tradiční cíle jako udržení body mass indexu, podporu imunitního systému a úpravu funkcí, ale také zmírňování zánětu a zlepšení endoteliálních funkcí (Druml, 2005).

Včasná a vhodná nutriční podpora může výrazně pomoci při léčbě, i když je v praxi velice složité dosáhnout komplexní nutriční podpory (Garrett, 1995).

Konečným cílem je upravit dietní režim směrem k individuální potřebě každého pacienta a maximalizovat prospěch z nutriční podpory v naději na zlepšení pacientovo přežití (Chan, 2004).

5.3 Dietní léčebné postupy při chronickém selhání ledvin

5.3.1 Zásady dietních opatření u chronické renální insuficience

Výživa nemocných s chronickou renální insuficiencí je závislá na stupni renální insuficience, frekvenci dialýz, věku a řadě dalších faktorů. V pokročilém stádiu chronické renální insuficience je nutno řešit výživu individuálně. Výživa by měla bránit nejen rozvoji malnutrice, ale i kumulaci nežádoucích metabolitů (zejména urey) a vzniku komplikací (acidóza, hyperkalemie, osteodystrofie, nemoci kardiovaskulárního systému).

Jednou z hlavních zásad je zabezpečit dostatečný příjem energie, který je nutnou podmínkou pro optimální využití bílkovin, jejichž příjem je u chronické renální insuficience obvykle redukován. Hlavním zdrojem energie jsou sacharidy, pokud je nutná parenterální výživa, tak glukóza. Doporučuje se zvýšit příjem nestravitelných sacharidů (vlákniny).

Dieta by měla reflektovat možnou změnu lipidového metabolismu. U nemocných s hyperlipoproteinemií se omezuje příjem disacharidů a cholesterolu a zvyšuje podíl polysacharidů a tuků rostlinného původu (Holeček, 2006).

5.3.2 Konzervativní léčba u selhávání ledvin

Konzervativním léčením rozumíme úpravu či příznivé ovlivňování metabolických odchylek při CHSL cestou dietní a medikamentózní. Tento terapeutický postup může být postačující u nemocných, u nichž clearance endogenního kreatininu neklesla pod 0,1 - 0,2 ml/s, resp. kreatinin v séru nepřestoupil hodnotu 500 až 600 $\mu\text{mol/l}$, kdy již bývá nutné zařazení do dialyzačně transplantačního programu (Tesař, 2003). Je tedy důležité zahájit konzervativní léčebné postupy již v časném stádiu snížení renálních funkcí v době, kdy hladina sérového kreatininu dosáhne hodnoty kolem 150 $\mu\text{mol/l}$.

Dlouhodobé konzervativní léčení těchto nemocných ve fázi chronické renální insuficience nejenom zlepšuje přežívání dialyzovaných nemocných, ale v řadě případů dialyzační léčbu oddálí. Nemocní jsou dlouhodobě ve stabilizovaném stavu a náklady na jejich léčení jsou až 10x nižší, než je tomu při dialyzačním léčení (Teplan, 2001a).

5.3.2.1 Energetický příjem jako součást diety

Prevalence malnutrice během chronického selhávání ledvin se během poslední doby nezměnila a zůstává stále mezi 30 a 50 % (Fouque, 2006). Při sníženém příjmu bílkovin musí být tudíž udržován přiměřený nutriční stav pacientů (Cano, 2006).

Ideální kalorický příjem je determinován věkem, pohlavím, body mass indexem a úrovní psychické aktivity. Pro vyvarování proteinové malnutrice nebo nežádoucímu poklesu váhy se doporučuje energetický příjem 147 kJ/kg/den při ideálním body mass indexu (Voss, 2007). Při větší fyzické zátěži a katabolizujícím onemocnění stoupá spotřeba energie a dosahuje až 180 kJ/kg/den. Též hladina plazmatických aminokyselin, především esenciálních, je úzce závislá na adekvátním příjmu energie. Pozorovaný pokles plazmatické hladiny aminokyselin při zvýšeném příjmu energie, je přechodného charakteru a souvisí se zvýšeným anabolismem.

Nízkobílkovinná dieta obsahuje v průměru kolem 35 g bílkovin. Na energetické hodnotě diety se podílejí z 50 až 60 % sacharidy a z 30 až 40 % tuky. Energetický podíl proteinů je pouze do 10 %. Hlavní energetické substráty představují tedy sacharidy a tuky. Je ovšem známo, že až dvě třetiny nemocných s chronickou renální insuficiencí mohou mít závažnější poruchu lipidového metabolismu a jedna polovina poruchu glykoregulace. Také incidence aterosklerotických komplikací je zvýšena. S ohledem na tyto skutečnosti byly vypracovány modifikace nízkobílkovinné diety pro nemocné s hyperlipoproteinemií. Podobně byly vypracovány modifikace nízkobílkovinných diet pro nemocné s diabetem (Teplan, 2000).

Při snížení proteinové malnutrice bychom měli snížit příjem tuků na méně než 30 % z denního energetického příjmu, nasycené složky by měly tvořit více než 10 % (Voss, 2007).

5.3.2.2 Úprava acidobazické rovnováhy

Metabolická acidóza je zaznamenávána u pacientů, jejichž glomerulární filtrace poklesla pod 20 – 25 % od normálu (Kraut, Kurtz, 2005). Metabolická acidóza patří k důležitým faktorům, které významně přispívají k negativní dusíkové a celkové proteinové rovnováze (Kovacic, 2003).

Metabolické studie u nemocných s chronickou renální insuficiencí opakovaně ukázaly, že při metabolické acidóze se zvyšuje aktivita proteolytických enzymů a že metabolická acidóza těžšího stupně je vždy spojena se závažným katabolismem (Teplan, 2000). Metabolická acidóza hraje významnou roli v procesu svalové degradace, která vedle proteinové degradace aktivuje i ireverzibilní oxidaci esenciálních aminokyselin. Také inzulinová rezistence přítomná u nemocných s chronickou nedostatečností ledvin vede ke stimulaci ubiquitin-proteasomového systému ve svalu s následnou akcelerací svalové atrofie (Mitch, 2006).

Na přímém proteolytickém efektu acidózy se významně spolupodílí i zvýšená hladina kortikosteroidů, které společně zvyšují enzymatický účinek vedoucí k ireverzibilní dekarboxylaci rozvětvených aminokyselin. Acidóza aktivuje více celulárních proteolytických systémů. Jedním z významných je ATP-dependentní ubiquitinový systém, který vyžaduje spoluúčast kortikoidů (Teplan, 2000).

Acidóza významně ovlivňuje i řadu hormonálních funkcí. Zvyšuje se stimulace tvorby kortikosteroidů, které se pak podílejí na poruchách metabolismu bílkovin, kostní tkáně a mohou zvýšit vylučování kalia močí a stolicí. Sekrece inzulinu sice není ovlivněna, ovšem acidóza zvyšuje periferní inzulinorezistenci. Je snížena rovněž účinnost IGF-1 ve vazbě na růstový hormon. Je proto zřejmé, že acidóza se může významně zhoršovat proteosyntézou spojenou s růstem tkání a jejich metabolickou obnovou. Acidóza dále snižuje hladiny T3 a T4. (Kovacic, 2003).

Klíčovou roli hraje acidóza v kalciovém metabolismu. Zvyšuje tvorbu parathormonu v závislosti na zvýšené senzitivitě příštitných tělísek na změny hladin ionizovaného kalcia. Při normální renální funkci snižuje acidóza tubulární resorpci fosfátů (zvyšuje se exkreční frakce), což může vést k hypofosfatemii a zvýšení hladiny aktivního vitamínu D. V renální insuficienci a selhání je ovšem vliv acidózy na exkreci fosfátů omezen úrovní reziduální funkce. Acidóza přímo působí na kostní tkáň a její obsah

minerálů. Rozrušuje kostní minerál a uvolněné fosfátové soli představují významný nárazníkový systém pro úpravu acidózy. Metabolická acidóza současně přímo stimuluje osteoklasty a tlumí osteoblasty. Tento účinek acidózy je nezávislý na PTH, ale je aditivní k jeho působení. Mobilizované kalcium z kostí vede k přechodnému zvýšení kalcemie, jakož i zvýšeným ztrátám kalcia do moči a současně je snížena i zpětná tubulární resorpce kalcia (Cibulka, Racek, 2007).

Metabolická acidóza též významně přispívá k rozvoji renální anémie (Teplan, 2000).

Dietní úprava metabolické acidózy

Adekvátní léčení metabolické acidózy je jedním ze základních léčebných opatření. Menší stupeň metabolické poruchy se může objevit již v časnějších stadiích renální insuficience, kdy ještě nejsou plně vyjádřeny klinické a laboratorní známky onemocnění. Onemocnění by bylo třeba rozeznat a léčit v době, kdy počet fungujících nefronů neklesl pod 50 % normy (Teplan, 2000).

Nejprve je třeba upravit dietu. Je známo, že při metabolizaci některých potravin vzniká více kyselých katabolitů, jež musí být neutralizovány nárazníkovými systémy a následně vyloučeny ledvinami. Proto je nutné dietní sestavu tak, aby zde byly zastoupeny především potraviny, jejichž metabolizací vzniká takové množství kyselých katabolitů, které je schopen organismus neutralizovat a vyloučit. Nejvíce kyselých katabolitů vzniká při metabolizaci sýrů, dále následují masné produkty. Uprostřed jsou potraviny s převažujícími rostlinnými proteiny: nudle, chléb, rýže a také mléko. Bez ovlivnění pH jsou tukové složky potravy a oleje. Alkalizační účinek mají naopak ovoce, zelenina a brambory (Oh, 2004).

Nemocným upravujeme vnitřní prostředí i medikamentózně. Nejčastěji podáváme hydrogenkarbonát a to tak, aby deficit bazí přesahoval 5 mmol/l. Alkalizační účinek má též CaCO_3 jehož podávání je indikováno při poruchách kalciofosfátového metabolismu (Teplan, 2000).

5.3.2.3 Úprava příjmu tekutin a natria

Nemocný v chronické renální insuficienci může být ohrožen jak retencí tekutin, tak dehydratací. Hypervolemie se může projevovat hypertenzí až známkami srdeční

insuficience. Dehydratace vede k dalšímu snížení reziduální glomerulární filtrace s následným zvýšením sérového kreatininu a urey. Při vyrovnaném sodíkovém obratu a stabilizované hmotnosti podáváme v dietě přibližně tolik natria, kolik se vylučuje močí (extrarenální vylučování je zanedbatelné, pokud nejsou přítomny průjmy, zvracení nebo nadměrné pocení).

Příjem Na v dietě činí v průměru kolem 100 až 150 mmol/den (Teplan, 2000).

5.3.2.4 Úprava příjmu kalía

V terminálních stádiích chronické renální insuficience je nemocný ohrožen rozvojem hyperkalemie, avšak při polyurické fázi nebo větších extrarenálních ztrátách se může rozvinout hypokalemie. I minimální reziduální funkce ledvin může zaručit normální sérovou koncentraci kalía a navíc se může významně zvýšit vylučování kalía střevem. Při nízkobílkovinné dietě se pohybuje příjem kalía kolem 40 až 60 mmol/den. Střevní vylučování kalía dosahuje až 20 mmol/den, takže pro udržení rovnovážného stavu postačí, je-li ledvinami vylučováno kolem 30 mmol/den.

Jestliže je tendence k rozvoji hyperkalemie, podáváme furosemid, který může zvýšit vylučování kalía reziduálními nefrony. Pokud ani vysoké dávky furosemidu nestačí ke snížení sérového kalía, podáváme iontoměniče, které umožní zvýšené vylučování kalía střevem (1 g iontoměniče váže 1 g kalía).

Při léčení poruch metabolismu kalía posuzujeme též odchylky acidobazické rovnováhy. Zmírnění těžké metabolické acidózy ovlivňuje příznivě zvýšenou hladinu kalía. V těchto případech podáváme hydrogenuhličitan sodný perorálně či v urgentních situacích in vitro (Teplan, 2000).

5.3.2.5 Úprava poruchy kalciofosfátového metabolismu

Porucha kalciofosfátového metabolismu patří k velmi častým nálezům v chronické renální insuficienci (Teplan, 2000). Porucha fosfokalciového metabolismu při selhání ledvin má nepochybný význam nejen z hlediska kostního postižení. Je známo, že úzce souvisí s postižením dalších orgánů, zejména kardiovaskulárního systému. Výrazně ovlivňuje kvalitu života a přispívá k mortalitě a morbiditě (Dusilová Sulková, 2005a). Při poklesu sérového kalcia pod dolní hranici normy podáváme vedle dietního navýšení příjmu kalcia i preparáty obsahující kalciové soli (Teplan, 2000). Snažíme se hladinu

bikarbonátů dostat do přijatelné úrovně okolo 22-26 mmol/l (Oh, 2004). Kalciové soli zůstávají už více než 30 roků účinným prostředkem v ovlivnění hyperfosfatemie a sekundární hyperparatyreózy. Mají dva základní zástupce, kalcium karbonát a kalcium acetát, které jsou dodnes nejpoužívanějšími vazáči fosfátů. Každá látka může být podávána v dávce až do 10 g/d, i když se ve většině případů nedoporučuje překročit 6g/d. Cenu, kterou platíme za vyvázání fosfátů kalcium, je absorbování velkých množství nevázaného kalcia a jeho potenciální ukládání v měkkých tkáních, zvláště pokud zůstane plazmatický fosfor zvýšený. Důležitým omezením při podávání tabletových forem CaCO_3 je zlá compliance pacientů. Přispívají k ní jak faktory medicínské, tak psychologické. Mezi nejčastější projevy patří špatná gastrointestinální snášenlivost, zácpa a špatná chuť přípravků. Ochotu pacienta užívat CaCO_3 často snižuje velký počet ordinovaných tablet (nezřídka bývá i 20 tablet denně). Na jejich zapití je potřeba hodně tekutin, což je problém zejména pro anurické pacienty, nucených denně k restrikci jejich příjmu (Grandtnerová, 2001).

Zvýšenou hladinu fosfátů se snažíme ovlivnit snížením jeho příjmu v dietě. K vazbě fosfátů ve střevě lze výhodně užít kalciových solí, např. CaCO_3 či Ca ketoglutarát. Hyperfosfatemii mohou významně snížit i ketoanalogia esenciálních aminokyselin (ve formě kalciové soli), (Teplan, 2000).

V rámci iniciativy K/DOQI byly formulovány doporučené postupy pro diagnostiku a terapii v roce 2003. Ovšem studie dokazují, že přibližně polovina pacientů prostě doporučené parametry nespĺňuje. Protože se doporučení opírají o doklady souvislosti mezi konkrétní hladinou fosforu, PTH i kalcia a mortalitou a morbiditou, je třeba o jejich splnění usilovat. Analýza velkého počtu pacientů v čase ukazuje, že v dosažení potřebných parametrů je bohužel stále velká rezerva (Dusilová Sulková, 2005a).

Studie ukazují, že kalcifikace mohou být ovlivněny uremickým prostředím bez vztahu ke koncentraci fosforu. To znamená, že prokalcifikační vliv fosforu je modifikován (zesílen) při selhání ledvin, pravděpodobně změnou složení séra a to zvýšení podílu prokalcifikačních faktorů či snížením podílu faktorů inhibujících kalcifikace (osteopontin, fetuin A a osteoprotegerin), (Dusilová Sulková, 2005b).

5.3.3 Nízkoproteinové diety

Příznivé účinky nízkobílkovinných diet jsou známy více než 50 roků. Dlouhodobě příznivý účinek diety se vysvětloval především hemodynamickými účinky – konstrikcí aferentní arterioly vedoucí ke snížení intraglomerulární hypertenze. Je ovšem zřejmé, že se zde účastní také řada nehemodynamických mechanismů, jako je pokles proteinurie, snížené vstřebávání cirkulujících makromolekul mezangiem, snížení tvorby reaktivních kyslíkových radikálů, zlepšení metabolické acidózy s následným poklesem amoniogeneze, snížení aktivity proteáz (což vede k normalizaci rovnováhy mezi syntézou a degradací bílkovin), snížení exprese růstových faktorů, snížení hladin systémových hormonů včetně parathormonu a poklesu obsahu Ca – P produktu v ledvině (Teplan, 2006).

Hlavním klinickým motem studií, zabývajících se výsledky konzervativního léčení chronické renální insuficience pomocí nízkobílkovinných diet s ketoanalogy esenciálních aminokyselin, je nepochybně posun v patientské klientele směrem k vyšším věkovým kategoriím a dramatický nárůst diabetické a ischemické nefropatie těchto věkových skupin. I ekonomicky nejvyspělejší země očekávají s obavami finanční náročnost léčby nezvratného selhání funkce ledviny dialyzačními metodami (většinou bez možnosti transplantace). Každé zpomalení progresu ledvinného onemocnění je za této situace velmi vítáno, neboť často umožňuje příznivější dožití této skupiny nemocných (Teplan, 2007c).

5.3.3.1 Složení nízkobílkovinné diety

O charakteru nízkobílkovinné diety rozhoduje vedle množství obsažené bílkoviny také její složení. Z tohoto hlediska má velký význam zastoupení bílkovin s vysokou biologickou hodnotou (živočišné bílkoviny), které obsahují vysoké procento esenciálních aminokyselin a měly by tvořit 50 až 70 % z celkového zastoupení bílkovin. Tyto diety nazýváme selektivní. Vedle toho existují diety (např. Švédská), které z chuťových důvodů využívají živočišných, ale významně i rostlinných bílkovin. Rostlinné bílkoviny obsahují značné množství méně kvalitního proteinu. Tyto diety se nazývají neselektivní. Jsou pestřejší, lépe nemocnými tolerovány, ale vždy musí být příjem bílkovin celkově vyšší (kolem 0,8 g/kg/den), nebo je nutné, při příjmu kolem 0,5 g/kg/den, je doplňovat ketoanalogy esenciálních aminokyselin.

V současné době existují dva základní typy nízkobílkovinných diet s řadou národních modifikací. Giordano-Giovanettiho dieta, která obsahuje v klasické modifikaci vaječnou bílkovinu a nízkobílkovinné těstoviny jako hlavní zdroj bílkoviny, respektive vejce a mléko a Švédská dieta, která je neselektivní, obsahuje směs rostlinných a živočišných bílkovin doplněnou dle potřeby ketoanalogy esenciálních aminokyselin (Teplan, 2000).

5.3.3.2 Účinek diety s ohledem na základní diagnózu

S dlouhodobou konzervativní léčbou je spojena otázka, zda nízkobílkovinná dieta ovlivňuje rychlost progresu renální insuficience s ohledem na základní nefrologickou diagnózu. Na základě klinických zkušeností daných rychlostí progresu základního onemocnění se uzavírá, že nejlepší prognózu z hlediska progresu renální insuficience mají nemocní s polycystickými ledvinami, dále tubulointesticiální nefritidou a pak glomerulonefritidou. Tento trend byl prokázán u nemocných neléčených nízkobílkovinnou dietou. Ve velkých souborech však bylo prokázáno, že s ohledem na dynamiku základního onemocnění, ovlivňuje nízkobílkovinná dieta nejvíce chronickou glomerulonefritidu (Teplan, 2000).

Více než padesát let je nízkoproteinová dieta používána u pacientů s chronickým renálním selháním. Avšak účinnost této diety v prevenci těžké renální nedostatečnosti a potřeba udržovací dialýzy ještě nebyla plně zodpovězena (Fouque, 2006). Nízkoproteinová dieta nebo včasné zahájení dialýzy? Do roku 1996 neexistovaly guidelines, které by navrhovaly, kdy začít s dialýzou u pacientů s progresivním selháváním ledvin. Vydání K/DOQI guidelines vyvolalo debatu o zvládnání pokročilého selhávání ledvin a roli nízkoproteinové diety (Mehrotra, Nolph, 2000). Vliv dlouhodobého podávání nízkobílkovinné diety na progresi renálního onemocnění není dosud u člověka definitivně uzavřen. Tato otázka je předmětem multicentrických studií. Nelze však pochybovat o příznivém účinku adekvátního příjmu bílkovin na metabolický stav organismu. Podle řady nálezů je zřejmé, že je nutno omezit příjem bílkovin dříve než dojde k těžkému poškození ledvin (Teplan, 2001a). A ukazuje se, že včasné zahájená dieta může oddálit konečné stádium renálního selhání (Fouque, 2006).

Ještě problematičtější se stává tato otázka u starších pacientů nad 70 let v pátém stupni renálního selhání. Je těžké rozhodnout zda začít s dlouhodobou dialýzou a zda

bude prospěšnější nebo ještě více zatíží organismus bez prodloužení života (Dasgupta, Rayner, 2007).

Nízkobílkovinná dieta příznivě ovlivňuje glomerulární hemodynamiku v reziduálních nefronech a tím může přispívat ke zpomalení rozvoje glomerulární sklerózy. Analogickým mechanismem se mohou uplatňovat i infuze aminokyselin a je tedy důležité složení přijímaných roztoků aminokyselin. Největší „hyperfiltrační aktivita“ byla prokázána u fenylalaninu a tyrozinu, významně se uplatňovaly tryptofan, threonin, methionin, lyzin a histidin, zatímco rozvětvené aminokyseliny leucin, izoleucin, valin se uplatňovaly minimálně. Tento nález má značný význam při sestavování suplementárních směsí aminokyselin k nízkobílkovinným dietám. Předpokládá se, že na mechanismu hyperfiltrace se významně uplatňuje i glukagon (Teplan, 2000).

Dieta u pacientů s chronickým selháním ledvin, u které je redukován příjem bílkovin a upravený příjem fosforu a sodíku, nejenom snižuje akumulaci nevyločených metabolických produktů, ale zároveň chrání před hypertenzí a proteinurií (Mitch, 2005).

Snížený příjem proteinů u pacientů s chronickým selháváním ledvin snižuje riziko úmrtí až o 40 %, ve srovnání s neomezeným příjmem proteinů (Cano, 2006).

Snížení proteinurie

S výjimkou glomerulopatie s minimálními změnami (provázené selektivní proteinurií) má velikost proteinurie přímý vztah k rychlosti progresu chronického renálního onemocnění. Proteinurie je tak nezávislým faktorem progresu. Lze předpokládat následující mechanismy:

- závislý na velikosti proteinurie – poškození tubulárních buněk při reabsorpci a zvýšené amoniogenezi
- závislý na typu proteinurie - „tubulární toxicita“ lehkých řetězců či transferinu
- závislý na zvýšené tubulární koncentraci proinflamačních cytokinů a složky komplementu

V důsledku těchto mechanismů dochází k proliferaci fibroblastů a syntéze extracelulární matrix s fibrotizací intersticia. Angiotenzin II je jedním z mediátorů proteinurie a zvýšeného vychytávání bílkovin v mezangiálních buňkách. Expres

angiotenzinu II v ledvině při podávání nízkoproteinových diet klesá a přispívá ke sníženému vychytávání proteinů mezangiem (Teplan, 2006).

Redukce krevního tlaku

Pacienti s nízkobílkovinou dietou dosáhli významné redukce krevního tlaku. Navíc močovina korelovala s poklesem močové exkrece sodíku. Nabízí se otázka, jak nízkobílkovinná dieta efektivně snižuje krevní tlak. Je to jednoduše snížením příjmu sodíku nebo záleží na typu bílkoviny nebo suplementaci ketoanalogy, které mohou zajistit vasodilatační efekt rozvětvených esenciálních aminokyselin? (Weir, 2007).

Metabolický účinek diety

Složení diety z hlediska kvalitativního může významně snížit i přítomnou hyperlipidemii, a tím ovlivnit nepříznivý účinek aktivních lipoproteinových partikulí při progresi chronické renální insuficience. Zvýšené zastoupení polysacharidů a vlákniny stabilizuje sacharidový metabolismus a ovlivní i hladinu triacylglycerolů. Dieta se svojí energetickou hodnotou podílí i na vyrovnané dusíkové bilanci a prevenci katabolismu.

Nízkobílkovinná dieta významně snižuje příjem fosfátů, a tím příznivě ovlivňuje hyperfosfatemii. Snižuje kalcio-fosfátový produkt a je snížena produkce parathormonu (Teplan, 2006).

Snížení hypermetabolismu v reziduálních nefronech

Při podávání nízkobílkovinné diety se snižuje spotřeba O_2 v ledvině a dochází ke snížení tubulárního metabolismu. Významně se snižuje i tvorba reaktivních kyslíkových radikálů. Jedním z mechanismů účinku může být snížení obsahu železa v tubulárních buňkách. Při proteinurii se v proximálních tubulech zvyšuje endocytóza transferinu. Po jeho následném uvolnění v buňkách ionty Fe přispívají ke zvýšené tvorbě kyslíkových radikálů se zvýšenou peroxidací lipidů a zvýšením hladiny malonyldialdehydu a laktát-dehydrogenázy v ledvinách a v plazmě. Při podávání nízkobílkovinných diet byl zjištěn pokles zvýšených koncentrací těchto látek.

Ovlivnění růstových faktorů a hormonů

Růstové faktory ovlivňují progresi onemocnění ledvin stimulací proliferace a růstu glomerulárních a tubulárních buněk. Významnou roli sehrává TGF- β a PDGF. Nízkobílkovinná dieta snižuje expresi TGF- β i PDGF v glomerulárních strukturách, což je spojeno se zlepšením histologického nálezu v ledvinách a zpomalení progresu onemocnění. Při podávání nízkobílkovinné diety bylo pozorováno snížení plazmatické koncentrace IGF-1, EDGF a aktivity renin-angiotenzinového systému v oběhu i ledvinách. Angiotenzin II má proliferativní účinek na mezangiální buňky proximálních tubulů. Navíc při podávání nízkobílkovinných diet dochází ke snížení zvýšených koncentrací parathormonu. Účinkem parathormonu se zvyšuje obsah fosforu v tubulárním intersticiu, což představuje další faktor rozvoje tubulointersticiální fibrózy.

Vliv na metabolickou acidózu

Důležitým účinkem podávání nízkobílkovinných diet je snížení tvorby amoniaku v ledvinách. Amoniogeneze bývá zvýšená při diabetické nefropatii, polycystické degeneraci ledvin i v reziduálních nefronech po subtotální nefrektomii u krys. Také samotná metabolická acidóza kompenzačně stimuluje tvorbu amoniaku. Amoniogeneze je v proximálním tubulu regulována též růstovými faktory a hormony (parathormon, inzulin, STH). Zvýšená tvorba amoniaku může aktivovat alternativní cestu komplementu s následnou progresí tubulointersticiálního poškození. Amoniak indukuje hypertrofii tubulárních epiteliálních buněk snížením degradace bílkovin. Nízkobílkovinná dieta snížením amoniogeneze tedy pozitivně ovlivňuje (ne)vývin tubulární intersticiální fibrózy a hypertrofie tubulů.

Snížení retence metabolických katabolitů

Při podávání nízkobílkovinných diet se snižuje tvorba a hromadění řady cirkulujících uremických inhibitorů pocházejících z alimentárního přívodu potravin. Nízkobílkovinná dieta zlepšuje i inzulinovou senzitivitu a zvyšuje Na/K směnu v kartáčovém lemu a dále i aktivitu Na⁺-K⁺-ATPázy v tubulárních buňkách a leukocytech (Teplan, 2006).

5.3.3.3 Kontraindikace pro dlouhodobé podávání nízkobílkovinné diety

Mezi kontraindikace patří zejména:

- nemocní v terminálním stádiu (nutná dialyzační léčba),
- nemocní s uremickými komplikacemi (polyneuropatie, perikarditida, medikamentózně nekorigovatelná hypertenze, těžká metabolická acidóza),
- nemocní s těžkými známkami retence vody a elektrolytů,
- nemocní se špatnou kompliancí k nízkoproteinové dietě (Teplan, 2000).

5.3.4 Použití esenciálních aminokyselin a jejich ketoanalog v dietních programech

Použití esenciálních aminokyselin a jejich ketoanalog v klinické praxi je těsně spojeno s objevy Roseho, který stanovil minimální denní potřebné množství esenciálních aminokyselin u zdravých osob.

Minimální denní množství esenciálních aminokyselin u zdravých osob (Rose):

- izoleucin 700 mg/den,
- leucin 1100 mg/den,
- valin 800 mg/den,
- lyzin 800 mg/den,
- methionin/cystein 1100 mg/den,
- fenylalanin/tyrozin 1100 mg/den,
- threonin 500 mg/den,
- tryptofan 250 mg/den (Teplan, 2000).

Významným krokem bylo nahrazení plnohodnotných esenciálních aminokyselin jejich ketoanalogy a hydroxyanalogy. Uskutečněné studie využily mechanismu reverzibilní transaminace vybraných aminokyselin. Podáváním bezdusíkatých „uhlíkových skeletů“ esenciálních aminokyselin ve formě jejich ketoanalogů a hydroxyanalogů vedlo jak k výraznému snížení příjmu exogenního dusíku do organismu, tak k využití části dusíku retinované močoviny k aminaci těchto kyselin. Formou ketoanalog byly podávány aminokyseliny leucin, izoleucin, valin, fenylalanin a methionin. Ostatní esenciální aminokyseliny byly podávány ve své L-formě (lyzin, threonin a tryptofan), neboť jejich aminace v organismu byla metabolicky náročná a méně efektivní.

Zatímco minimální denní potřeba esenciálních aminokyselin pro zdravé osoby byla stanovena již před 40 lety, není otázka adekvátní náhrady esenciálních aminokyselin u nemocných v chronické renální insuficienci dodnes zcela vyřešena.

Vedle ketoanalog lze podávat u nemocných v chronické renální insuficienci při nízkobílkovinné dietě též přípravky esenciálních aminokyselin. Podání samotných aminokyselin se však dlouhodobě příliš neosvědčilo, neboť stejného účinku lze dosáhnout při menších nákladech přidáním malého množství biologicky vysoce hodnotné bílkoviny či lépe oligopeptidů. Podáváme je krátkodoběji především tam, kde metabolická aktivace aminokyselin (aminace) je porušena – u nemocných s jaterní lézí, v těžkém metabolickém stavu, u diabetiků apod. Také tyto přípravky obsahují vedle osmi esenciálních aminokyselin histidin a tyrozin.

Ketoanalogy významně ovlivňují také kalciofosfátový metabolismus u nemocných v chronické renální insuficienci. Snižují hyperfosfatemii a hladinu parathormonu, zvyšují kalcemii, čímž příznivě ovlivňují projevy sekundární hyperparatyreózy. Tomuto mechanismu se také přisuzuje významná role ve zpomalené progresi chronické renální insuficience (Teplan, 2000).

5.3.4.1 Účinky dietní léčby s ketoanalogy esenciálních aminokyselin

Mezi v současnosti prokázané pozitivní účinky konzervativní léčby s ketoanalogy esenciálních aminokyselin podporující oprávněnost jejich podávání patří:

- úprava proteinového a aminokyselinového metabolismu (anabolismus);
- snížení proteinurie a aminoacidurie (snižují hyperfiltraci a dilataci v reziduálních glomerulech, ovlivňují tubulární transport);
- zlepšení inzulinorezistence a sacharidového metabolismu;
- snížení hyperlipidemie (hlavně hypertriglyceridemie);
- zmírnění metabolické acidózy (tvorba bikarbonátů, snížení produkce H^+ z aminokyselin obsahujících síru);
- zlepšení hypertenze (metabolismus sodíku a urey);
- ovlivnění metabolismu Ca/P;
- zvýšení koncentrace Ca – podávána vapanatá sůl ketoanalog, snížení PTH, snížení P – snížení resorpce P ve střevě;

- zlepšení renální anemie v predialýze;
- zpomalení progresy chronické renální insuficience (Teplan, 2007c).

5.3.4.2 Kontraindikace dietní léčby s ketoanalogy

Kontraindikací pro dietní léčbu s ketoanalogy je především nedodržování diety (nonkompliance), stadium 5 s rozvojem uremické symptomatologie, hyperkalcemie a závažná jaterní léze. Pro nedostatek klinických zkušeností se nedoporučuje podávat ketoanaloga v těhotenství (Teplan, 2007c).

5.3.5 Základní dietní schéma při selhávání funkce ledvin

Na základě nálezů z posledních let, jakož i vlastních dlouholetých zkušeností používáme individuální modifikaci následujícího dietního schématu (bez korekce platí pro nemocné s tělesnou hmotností větší než 50 kg):

Dieta při sérovém kreatininu 150 – 250 $\mu\text{mol/l}$:

- 0,8 g bílkoviny/kg/den (50 % bílkoviny s vysokou biologickou hodnotou)
- 140 – 150 kJ/kg/den
- příjem fosfátů 1- 1,2 g/den (33 – 40 mmol)
- příjem kalcia s ohledem na aktuální hladiny
- příjem natria volný, omezený pouze při otocích a hypertenzi
- příjem tekutin volný dle diurézy

Dieta při sérovém kreatininu 250 – 400 $\mu\text{mol/l}$:

- 0,6 g bílkovin/kg/den (70 % vysoce kvalitního proteinu)
- 150 kJ/kg/den
- příjem fosfátů do 0,8 g/den (do 27 mmol)
- příjem kalcia 0,5 – 1 g dle aktuální kalcemie
- příjem natria 80 – 100 mmol
- příjem kalia 55 – 65 mmol
- příjem tekutin dle vodní a elektrolytové bilance

Dieta při sérovém kreatininu 400 – 600 $\mu\text{mol/l}$:

- 0,6 g bílkovin/kg/den (70 % vysoce kvalitního proteinu)
- 150 – 160 kJ/kg/den
- příjem fosfátů do 0,8 g/den (do 27 mmol)

- příjem kalcia 1 – 1,5 g (včetně Ca v ketoanalogách) dle aktuální kalcemie
- příjem natria 80 – 100 mmol v závislosti na natriové bilanci
- příjem kalia 40 – 50 mmol dle aktuální kalcemie a hodnot exkrece kalia
- příjem tekutin volně dle bilance
- ketoanaloga esenciálních aminokyselin v dávce kolem 0,1 g/kg/den, popřípadě nízkobílkovinné nízkofosfátové energetické suplementy (Teplan, 2006).

Dietní opatření by měla být užita v individualizované formě (tzv. tailored diet) u všech nemocných stadia 3–5 dle K/DOQI a u vybraných nemocných i ve stadiu 2. Suplementace ketoanalogy je indikována u 10–20 % těchto nemocných (včetně vybraných nemocných s nefrotickým syndromem a hypalbuminurií), (Teplan, 2007c).

5.3.6 Dieta s velmi nízkým příjmem bílkovin

Velmi zajímavé je také porovnávání vlivu velmi nízkého příjmu bílkovin s ketoanalogy esenciálních aminokyselin (0,35 g/kg/den), nízkobílkovinné diety (0,60 g/kg/den) a klasické diety nejenom na krevní tlak u pacientů ve čtvrtém a pátém stádiu selhávání ledvin. Rostlinné proteiny byly vyšší u prvního typu diety (66 %) než u nízkobílkovinné diety (48 %).

Prospektivní studie ukázala, že u pacientů ve čtvrtém a pátém stádiu chronického selhávání ledvin navozuje tento velmi nízký příjem bílkovin s ketoanalogy značný a trvalý pokles krevního tlaku při snížení dávek antihypertenziv. Tento efekt se projevil pouze u této diety a nikoliv u klasické nízkoproteinové diety. Při nízkoproteinové dietě zůstal zachován původní vysoký krevní tlak.

Je velice složité dosáhnout u pacientů s chronickým selháváním ledvin efektivního snížení krevního tlaku i za přítomnosti mnohalékové terapie, pokud není zároveň snížen příjem soli.

Při velmi nízkému příjmu bílkovin je příjem soli téměř o 2 gramy denně nižší než při klasické nízkobílkovinné dietě. Izolovaný snížený příjem bílkovin za běžného příjmu soli nemůže navodit změny v poklesu krevního tlaku. Na druhé straně však krátkodobé studie také ukazují, že už samotné dietní omezení soli, bez změny příjmu proteinů, vede k poklesu krevního tlaku v pokročilém ledvinovém selhávání.

Výhoda diety s velmi sníženým příjmem bílkovin nespočívá jenom v lepších hodnotách krevního tlaku. Během této diety byla pozorováno i snížení proteinurie, která je dávana do souvislosti s lepší renální a kardiovaskulární prognózou. U pacientů s velmi dobrou kompliance se zdá, že velmi nízký příjem bílkovin je lepší než klasická nízkobílkovinná dieta a to hlavně ve snížení uremických symptomů a oddálení potřeby dialýzy. Kromě toho tato dieta snižuje hladinu močoviny, fosfátu a ostatních uremických toxinů.

Problémem je, že těchto výsledků bylo dosaženo u pacientů, kteří dodržovali velmi nízký příjem bílkovin. Ve skutečnosti je prokázáno, že až dvě třetiny pacientů nejsou ochotni a ani nedodržují tuto dietu. Představuje totiž značnou změnu v životním stylu a je akceptována jen velmi malým zlomkem pacientů (Bellizzi, 2007).

Jiné studie ovšem ukazují, že pacienti s velmi nízkým příjmem bílkovin měli ve výsledku 1,8krát větší riziko úmrtí. Hlavní příčina spočívá v obrovském riziku malnutrice při striktním dodržování této diety. Nyní probíhá mnoho výzkumů, které se snaží najít podklady k tomuto tvrzení (Stein, 2004).

5.3.7 Suplementované a modifikované nízkobílkovinné diety

Pokud se nám nedaří dosáhnout deklarovaného složení diety – především z hlediska energetického – a dále v zátěžových katabolických situacích používáme tzv. suplementů. Nejjednodušší je využití výživových nápojů. Jejich energetický základ tvoří maltodextrin a jsou ochucené sirupem a džusem. Kombinované suplementy používáme při závažnějších metabolických poruchách výživy a preventivně při zvýšené zátěži organismu. Speciální výživové nápoje obsahují malé množství mléčné nebo vaječné bílkoviny doplněné vysokým obsahem energie.

5.3.7.1 Modifikované nízkobílkovinné diety

Při špatné komplianci, především u mladších jedinců, lze užít modifikovaného příjmu proteinů v dietě. Někteří autoři doporučují vložit do sedmidenního cyklu přísně nízkobílkovinné diety dva dny s vyšším obsahem bílkovin (až 1 g/kg/den). S ohledem na dlouhodobý metabolický stav nemocných a jídelní stereotyp, vkládáme většinou 1krát týdně jídelní sestavu obsahující 0,8 g/kg/den bílkovin. V ostatních případech dáváme raději přednost nutričnímu suplementu, či při špatné komplianci a adherenci k dietě,

přechodu na volnější kontrolovanou dietu s obsahem bílkovin 0,6 až 0,8 g/kg/den s omezeným obsahem fosfátů a časnějším zahájením dialyzační léčby.

V současné době je populární vegetariánská dieta, která se do určité míry blíží původní italské či bramborovo-vaječné dietě německé. Na základě vegetariánské diety lze výhodně sestavit jídelní lístek pro všechny formy nízkobílkovinných diet. Pro nižší obsah esenciálních aminokyselin v některých vegetariánských pokrmech však musí být často tyto diety suplementovány, nejlépe ketoanalogy. U diety přísně vegetariánské však nestačí samotný přísun rostlinné bílkoviny pokrýt základní potřebu esenciálních aminokyselin a tyto musí být bezpodmínečně suplementovány (Teplan, 2000).

5.3.7.2 Nízkobílkovinné diety u obézních pacientů

Nízkobílkovinná dieta vedle snížení dilatace vas afferens ovlivňuje i faktory metabolické (metabolická acidóza, poruchy Ca-P metabolismu, sacharidový a lipidový metabolismus apod.). Podmínkou její účinnosti je však současný zvýšený příjem energie (kolem 145 kJ/kg/den, tj. 35 kcal/kg/den). Tento příjem energie není pro obézní nemocné vhodný. Na druhé straně, při podávání nízkobílkovinné diety i obézním nemocným s CHRI hrozí nebezpečí rozvoje katabolismu. Ketoanaloga esenciálních aminokyselin svým zásahem do metabolismu proteinů, sacharidů i lipidů, ale i do acidobazické rovnováhy významně zvyšují reutilizaci přijatých živin a umožňují udržení vyrovnané metabolické bilance i při sníženém příjmu energie (Korantzopoulos, 2007).

U některých nemocných se nedaří snížit hyperlipoproteinemii pouze upravenou dietou. V těchto případech přidáváme některé formy rostlinné vlákniny, respektive pektinu. Zásah vlákniny do metabolismu má komplexní charakter a vedle snížení resorpce tuku zlepšuje i sacharidovou toleranci. Nevýhodou je potřeba užít poměrně velké dávky (20 až 40 g), čímž se může nebezpečně zvýšit přísun kalia do organismu (Teplan, 2000).

5.3.8 Vitaminy jako doplněk dietních režimů

Nízkobílkovinná dieta, se sníženým příjmem sodíku a fosforu, s přidáním vitaminy B a doplněná o omega-3 mastné kyseliny, zmenšuje zatížení ledvin a snižuje hladinu toxinů v krevním řečišti. Tento výzkum byl prováděn u psů a studie nakonec zhodnocuje i délku a kvalitu přežívání, která se zvyšuje (Grognet, 2006).

5.3.8.1 Vitaminy skupiny B

Existuje několik studií zkoumajících, zda podávání kyseliny listové, popř. vitamínu B6 a B12 snižuje hladinu homocysteinu při chronické renální insuficienci. Výhoda farmakologické léčby je v její dostupnosti a efekt na snížení hladiny homocysteinu byl některými autory potvrzen. Kyselina listová v dávce 5 až 10 mg/d snižuje hladinu celkového homocysteinu v plazmě nalačno o 30 až 50 %. Avšak i při celkové dávce 16 mg/d dvě třetiny dialyzovaných pacientů s výchozí hladinou celkového homocysteinu nad 15 $\mu\text{mol/l}$ udržovali tuto hladinu i při léčbě. Data o nezávislém efektu podávání B12 chybí, je doporučováno podání 0,400 mg B12 a 5 mg kyseliny listové denně při hyperhomocysteinemii zjištěné nalačno. Denní dávka vitamínu B6 do 300 mg/d nesnižuje hladinu homocysteinu nalačno (Teplan, 2000). Kyselina listová a B vitaminy snižují hodnoty homocysteinu, ale zda snižují i mortalitu, je zatím nejasné. V americké dvojité zaslepené studii bylo zjištěno, že vysoké dávky kyseliny listové a B vitaminů nezvyšují dobu přežívání a nesnižují výskyt cévních onemocnění u pacientů s pokročilým renálním selháním a v konečném renálním stádiu (Jamison, 2007).

Jiní vědci zkoumali vliv příjmu kombinace kyseliny listové (2,5 mg/den), vitamínu B6 (50 mg/den) a vitamínu B12 (1 mg/den) po dobu pěti let. Léčba vitaminy B snižovala hladinu homocysteinu u pacientů s renálním onemocněním, ale neredukovala kardiovaskulární riziko (Mann, 2008).

Obvyklá nižší hodnota kyseliny listové (7 nmol/l) nebyla dostatečnou prevencí homocysteinemie u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Až koncentrace $>30,3 \text{ nmol/l}$ kyseliny listové byla potřeba k dosažení průměrné hodnoty homocysteinu $<15,0 \mu\text{mol/l}$ u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Těchto výsledků bylo dosaženo u pacientů s průměrným věkem 80 let (Ramel, 2008). Incidence snížené hladiny kyseliny listové závisí na dietních opatřeních a největší význam hraje snížený příjem při nedostatku listové zeleniny ve snaze omezit příjem kalia.

U nemocných s přísnou nízkobílkovinnou dietou byl také zjištěn deficit vitamínu B2 až ve 40 % (Teplan, 2000).

5.3.8.2 Antioxidanty

Ukazuje se, že antioxidanty jak β -karoten, α -tokoferol, lutein nepřímou úměrou souvisí s koncentrací γ -glutamyltransferázy. Γ -glutamyltransferáza je považována za marker oxidativního stresu a je spojována s kardiovaskulárním rizikem, s rizikem diabetu a je také dávána do souvislostí s rozvojem chronického onemocnění ledvin. Potvrdila to jedna studie provedená na korejské populaci. Ukázala, že zvýšená hladina γ -glutamyltransferázy zvyšuje riziko chronického onemocnění ledvin. Mechanismus ovšem není znám (Ryu, 2007).

I další studie předpokládají, že příjem vitamínů může být efektivní, ovšem ukazuje se, že v praktickém využití dochází k určitému zklamání z dosahovaných výsledků (Whitfield, 2007).

Příjem vitamínu C a E snižuje produkci renálního superoxidu a renální poškození a také pomáhají předcházet poklesu renální hemodynamiky (Ryu, 2007).

Obecně je přijímáno, že u nemocných v chronické renální insuficienci není nutná suplementace vitamínem E, ale je prokázáno, že vitamin E snižuje endoteliální dysfunkci, lipidovou peroxidaci a oxidativní stres u pacientů s chronickým selháváním ledvin (Thabet, Chan, 2006).

Pokud není zajištěn minimální příjem vitamínu C 100 až 150 mg denně v potravě, je nezbytné vitamin C suplementovat. U dlouhodobě malnutričních nemocných se mohou objevit známky hypovitaminozy. Za této situace je nutné po dobu několika týdnů podávat dávky vyšší 200 až 500 mg/den (Deicher, Horl, 2003).

5.3.8.3 Vitamin D

Bez ohledu na stupeň onemocnění by u pacientů s chronickým selháváním ledvin měla být hladina vitamínu D udržována na 30 ng per mililiter nebo vyšší. Je mylné se domnívat, že pacienti přijímající aktivní analogy vitamínu D mají dostatek tohoto vitamínu. Hladina 25-hydroxyvitamínu D je nepřímo spojená s úrovní parathyroidních hormonů. Parathyroidní žláza přeměňuje 25-hydroxyvitamin D na 1,25-dihydroxyvitamin

D, který přímo inhibuje expresi parathyroidních hormonů. Pacienti ve stádiu čtyři a pět již nejsou schopni si vytvořit dostatek 1,25-dihydroxyvitaminu D a potřebují ho přijímat (Holick, 2007). Tato zhoršená přeměna z 25-hydroxyvitaminu na 1,25-dihydroxyvitamin D je častým rysem renálního selhání a vede ke zhoršení renálních funkcí (Zehnder, 2007).

Zatímco retrospektivní studie již signalizují prospěšný efekt aktivního vitaminu D na mortalitu u pacientů v chronickém selhávání ledvin, tak stále víme jen velice málo o jeho efektu na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu (Zittermann, 2007).

5.3.9 Omega-3 mastné kyseliny jako doplněk výživy

Nejprve se předpokládalo, že omega-3 mastné kyseliny v rybím oleji mají pouze preventivní vliv při náhlých srdečních atakách. Ale během několika let zjistili experti, že omega-3 mastné kyseliny mají pozitivní vliv na astma, rakovinu, demenci, neurologické potíže, diabetes, revmatoidní artritidu, lupus, osteoporózu a také na renální onemocnění (Liebman, 2007). K dalším známým účinkům patří efektivní snižování hladin triacylglyceridů (Saland, Ginsberg, 2007), dále pokles cholesterolu, ochrana kloubů a kostí a zlepšují také hojení po spáleninách (Tweed, 2007).

Omega-3 mastné kyseliny se při chronickém selhávání uplatňují především díky jejich protizánětlivému účinku, snížení krevního tlaku a redukci lipidového spektra. Na zvířecích modelech bylo dokázáno, že polynenasycené mastné kyseliny se mohou snadno inkorporovat do renálních buněk a mají za následek sníženou proliferaci glomerulárních buněk (Lerman, 2006). Například omega mastné kyseliny, přidávány ve formě rybiho oleje do jídla psům, jsou používány ke zmenšení zánětu, vedou k jizvení a tím napomáhají ledvinové tkáni (Grognet, 2006).

V dnešní době je prováděno mnoho studií, ale velká část z nich má proměnlivé výsledky. Ukazuje se však, že přijímání omega-3 mastných kyselin má prospěch při progresi renálních onemocnění. (Lerman, 2006).

5.3.10 Kompliance a dodržování doporučených dietních opatřeních

Velmi důležitou roli v působení nízkobílkovinné diety hraje compliance. Kompliance je podmíněna složkou objektivní danou typem nízkobílkovinné diety s ohledem na stupeň renální insuficience. Stejně tak je ovlivněna složkou subjektivní, tj. aktivní spolupráci nemocného při dlouhodobém dodržování dietologického režimu. Komplianci výrazně zhoršují projevy gastrointestinálního uremického syndromu, široké zastoupení oligosacharidů v dietě, chuťově nevhodné formy esenciálních aminokyselin a roky trvající poměrně monotónní dieta (Teplan, 2000).

Na druhé straně se objevují důkazy o ne stoprocentním prospěchu nízkobílkovinných diet. Striktní nízkobílkovinná dieta má negativní efekt na dusíkovou bilanci v predialyzačním období. Poruchy v proteinovém metabolismu během dialýzy má přibližně 20-50 % pacientů (Ikizler, 2004). Další studie uvádí protichůdná data týkající se efektu krátkodobého vysokého příjmu bílkovin u ledvinových onemocnění, zvláště ve vztahu k věku. Studie zkoumala vliv vysokého příjmu bílkovin na renální funkce a acidobazickou rovnováhu u starších (55-70 let) a mladších jedinců (25-40 let). Starší skupina, zejména ženy, vykazovala zvýšenou glomerulární filtraci po příjmu vysokých dávek proteinů (2,0 g/kg/den) ve srovnání s nízkoproteinovou dietou (0,5 g/kg/den), ale druhá skupina ne. Významně nižší bylo pH moče a vylučování amonia bylo významně vyšší po vyšším příjmu bílkovin u obou skupin, ale u žádné skupiny nebyla zjištěná acidóza po týdenním přijímáním vyšších dávek proteinů (Wagner, 2007).

6 Diskuse

Všechny dietní léčebné postupy týkající se akutního a chronického selhávání ledvin můžeme považovat pouze za doporučené. Vždy následuje přísná individualizace, díky které dochází i ke značným odchylkám od základních dietních režimů.

Mezi hlavní zásady patří vyvarování se nadměrného přívodu bílkovin a podání dostatečného množství biologicky hodnotných proteinů. Přívod energie přizpůsobujeme individuální potřebě za účelem dosažení normální tělesné hmotnosti a omezujeme příjem tuků, především nasycených. Adekvátní energetický příjem je pro nemocné s renální insuficiencí velmi důležitý, neboť zabraňuje katabolickým stavům. Dietní opatření se netýkají pouze základních živin, tuků, cukrů a bílkovin, ale i iontů, vitaminů, stopových prvků a mnoha dalších faktorů. Do popředí zájmu se dnes dostávají faktory typu karnitinu, produktů pokročilé glykace, omega-3 mastných kyselin, leptinu a homocysteinu.

U akutního renálního selhání používáme individualizovanou modifikaci nízkoproteinové diety, s energetickým příjmem 25 kcal/kg/den a příjmem 0,6 g/kg/den proteinů bohatých na esenciální aminokyseliny, která je obvykle dostačující (Guimarães, 2005). Je ovšem stále poměrně těžké vyrovnat negativní dusíkovou bilanci a velmi záleží na zkušenostech nefrologa. Je třeba mít na paměti, že případná získaná proteino-energetická malnutrice byla identifikována jako důležitý faktor přispívající k vyšší mortalitě u pacientů s akutním selháváním ledvin. Proto jiní autoři doporučí vyšší příjem bílkovin i energie. K zamezení katabolismu a degradaci tělesných bílkovin se při ASL doporučuje energetický příjem 40-50 kcal/kg/den a příjem bílkovin/aminokyselin 0,8 – 1,2 g/kg/den (Tesař, 2003).

V průběhu léčby je většinou nutné dodržovat restrikcii sodíku vzhledem k tomu, že je sníženo jeho vylučování ledvinami. V počátečních stádiích ASL, především při oligoanurii, představuje hyperkalemie jedno z největších nebezpečí ohrožení života nemocných. Renální vylučování draslíku je při akutním selháváním ledvin zmenšené. Dalším obecným rysem je hyperfosfatemie a poměrně často pozorujeme také hypokalcemii, a to v závislosti na délce trvání choroby a stupni hyperfosfatemie. U všech těchto faktorů u akutních ledvinových selhání neexistují striktně dané hodnoty, protože

skutečně záleží v jakém stádiu byla nemoc odhalena a hlavně na aktuálním stavu organismu.

Výživa nemocných s chronickou renální insuficiencí je závislá na stupni renální insuficience, frekvenci dialýz, věku a řadě dalších faktorů. V pokročilém stádiu chronické renální insuficience je nutno řešit výživu individuálně. Výživa by měla bránit nejen rozvoji malnutrice, ale i kumulaci nežádoucích metabolitů a vzniku komplikací. Jednou z hlavních zásad je zabezpečit dostatečný příjem energie, který je nutnou podmínkou pro optimální využití bílkovin, jejichž příjem je u chronické renální insuficience obvykle redukován. Prevalence malnutrice během chronického selhávání ledvin se během poslední doby nezměnila a zůstává stále okolo 50 %. Na energetické hodnotě diety se podílejí z 50 až 60 % sacharidy, které jsou hlavním zdrojem energie, a z 30 až 40 % tuky. Energetický podíl proteinů činí pouze do 10 %.

Na základě nálezů z posledních let a dlouholetých zkušeností používáme individuální modifikaci následujícího dietního schématu, které bez korekce platí pro nemocné s tělesnou hmotností větší než 50 kg.

Dieta při sérovém kreatininu 150 – 250 $\mu\text{mol/l}$:

- 0,8 g bílkoviny/kg/den (50 % bílkoviny s vysokou biologickou hodnotou)
- 140 – 150 kJ/kg/den
- příjem fosfátů 1- 1,2 g/den (33 – 40 mmol)
- příjem kalcia s ohledem na aktuální hladiny
- příjem natria volný, omezený pouze při otocích a hypertenzi
- příjem tekutin volný dle diurézy

Dieta při sérovém kreatininu 250 – 400 $\mu\text{mol/l}$:

- 0,6 g bílkovin/kg/den (70 % vysoce kvalitního proteinu)
- 150 kJ/kg/den
- příjem fosfátů do 0,8 g/den (do 27 mmol)
- příjem kalcia 0,5 – 1 g dle aktuální kalcemie
- příjem natria 80 – 100 mmol
- příjem kalia 55 – 65 mmol
- příjem tekutin dle vodní a elektrolytové bilance

Dieta při sérovém kreatininu 400 – 600 $\mu\text{mol/l}$:

- 0,6 g bílkovin/kg/den (70 % vysoce kvalitního proteinu)
- 150 – 160 kJ/kg/den
- příjem fosfátů do 0,8 g/den (do 27 mmol)
- příjem kalcia 1 – 1,5 g (včetně Ca v ketoanalogách) dle aktuální kalcemie
- příjem natria 80 – 100 mmol v závislosti na natriové bilanci
- příjem kalia 40 – 50 mmol dle aktuální kalcemie a hodnot exkrece kalia
- příjem tekutin volně dle bilance
- ketoanaloga esenciálních aminokyselin v dávce kolem 0,1 g/kg/den, popřípadě nízkobílkovinné nízkofosfátové energetické suplementy.

Je ovšem známo, že až dvě třetiny nemocných s chronickou renální insuficiencí mohou mít závažnější poruchu lipidového metabolismu a jedna polovina poruchu glukoregulace. Dieta by proto měla reflektovat možnou změnu lipidového metabolismu. U nemocných s hyperlipoproteinemií se omezuje příjem disacharidů a cholesterolu a zvyšuje podíl polysacharidů a tuků rostlinného původu. U některých nemocných se nedaří snížit hyperlipoproteinemii pouze upravenou dietou. V těchto případech přidáváme některé formy rostlinné vlákniny, respektive pektinu.

Také se dnes začínají objevovat studie, které se vrací k vlivu velmi nízkého příjmu bílkovin s ketoanalogy esenciálních aminokyselin (0,35 g/kg/den). Tato dieta snižuje hladinu močoviny, fosfátu a ostatních uremických toxinů a může oddálit potřebu dialýzy. (Bellizzi, 2007) Jiné studie ovšem ukazují, že pacienti s velmi nízkým příjmem bílkovin měli ve výsledku 1,8krát větší riziko úmrtí. Hlavní příčina spočívá v obrovském riziku malnutrice při striktním dodržování této diety. (Stein, 2004)

Vědci zkoumali vliv příjmu kombinace kyseliny listové (2,5 mg/den), vitamínu B6 (50 mg/den) a vitamínu B12 (1 mg/den) po dobu pěti let. Léčba vitamíny B snižovala hladinu homocysteinu u pacientů s renálním onemocněním. (Mann, 2008)

Ukazuje se, že antioxidanty jak β -karoten, α -tokoferol, lutein nepřímou úměrou souvisí s koncentrací γ -glutamyltransferázy, jejíž zvýšená hladina zvyšuje riziko chronického onemocnění ledvin.

Omega-3 mastné kyseliny se při chronickém selhávání uplatňují především díky jejich protizánětlivému účinku, snížení krevního tlaku a redukci lipidového spektra.

V dnešní době je prováděno mnoho studií, ale velká část z nich má proměnlivé výsledky. Ukazuje se však, že přijímání omega-3 mastných kyselin má prospěch při progresi renálních onemocněních.

V poslední době je věnována velká pozornost karnitinu a produktům pokročilé glykace. Ukazuje se, že snížení příjmu produktů pokročilé glykace může zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin, a proto by tato dietní intervence měla být zvážena u všech pacientů. Ovšem opět by to nemělo být za cenu vzniku malnutrice. Dále se ukazuje, že v důsledku malnutrice a poškození ledvin dochází k deficitu karnitinu a jeho případná suplementace vede k mírnému poklesu triacylglycerolů v plazmě.

Dalším faktorem souvisejícím s chronickým selháváním ledvin je homocystein. Jeho role je na rozdíl od dvou předchozích negativní. Studie ukazují, že vyšší hladina homocysteinu pozitivně koreluje s chronickým onemocněním ledvin.

Velmi důležitou roli v působení nízkobílkovinné diety hraje compliance. Ve skutečnosti je prokázáno, že až dvě třetiny pacientů nejsou ochotni a ani nedodržují tuto dietu. Představuje totiž značnou změnu v životním stylu, je poměrně monotónní a nepříliš chutná.

Z tohoto důvodu je třeba omezení proteinové dávky pečlivě uvážit a brát přitom v úvahu individuální potřebu, stupeň renální insuficience, symptomatologii a v neposlední řadě vůli nemocného konzumovat stravu chudou na bílkoviny. Proto někteří autoři doporučují například vložit do sedmidenního cyklu přísně nízkobílkovinné diety dva dny s vyšším obsahem bílkovin (až 1 g/kg/den).

Konečným cílem je upravit dietní režim směrem k individuální potřebě každého pacienta a maximalizovat prospěch z nutriční podpory v naději na zlepšení pacientovo přežití.

7 Abstrakt

Akutní a chronické ledvinové onemocnění patří stále mezi onemocnění s poměrně značnou prevalencí. Konzervativní léčba, včetně dietetických zásahů, hraje významnou roli v léčebné strategii. Jako záchytný kámen se stále používá dietní schéma z osmdesátých let 19. století. Toto schéma je ovšem nutno podrobit přísné individualizaci nejenom vzhledem k zdravotnímu stavu pacienta, ale musí se brát v ohled i psychický stav a compliance z něho vyplývající.

Základ dietních režimů tvoří nízkobílkovinné diety, pohybující se u akutního renálního selhání s energetickou hodnotou mezi 25-50 kcal/kg/den a příjmem 0,6-1,2 g/kg/den proteinů bohatých na esenciální aminokyseliny. Dále jsou doplněné sníženým příjmem sodíku, draslíku a fosforu.

U chronického selhávání ledvin jsou dietní postupy rozděleny do tří schémat v závislosti na hladině sérového kreatininu a dále respektují poruchu lipidového metabolismu, poruchu glukoregulace a opět individuální stav nemocného. Je důležité zahájit konzervativní léčebné postupy již v časném stadiu snížení renálních funkcí v době, kdy hladina sérového kreatininu dosáhne hodnoty kolem 150 $\mu\text{mol/l}$.

Dietní opatření se netýkají pouze základních živin, tuků, cukrů a bílkovin, ale i iontů, vitaminů, stopových prvků a mnoha dalších faktorů. Do popředí zájmu se dnes dostávají faktory typu karnitinu, produktů pokročilé glykace, omega-3 mastných kyselin, leptinu a homocysteinu.

Abstract

Acute and chronic renal diseases belong permanently among those with a relatively significant prevalence. Conservative treatment, including dietetic interventions, plays an important role in medical strategy. Dietetic scheme of the 80's of the 19th century is still used as a fastening point. For this scheme is, of course, unavoidable to be submitted to strict individualisation, not only regarding the health status of the patient, but also in relation to his psychic status and compliance resulting from it, must be taken into consideration.

In case of the acute renal failure, the basis of dietetic structures is created by low-protein diets, which range between the energetic value of 25-50 kcal/kg/day and the intake of 0,6-1,2g/kg/day proteins, rich in essential amino acids. Further, the low-protein diets are supplemented with the reduced intake of sodium, calcium and phosphorus.

With chronic renal failure, dietetic processes are divided into three schemes in dependency on the level of serum creatinin. Moreover, they respect a distortion of lipid metabolism, distortion of gluco-regulation and the individual status of the patients again. It is crucial to start conservative medical processes already in the early stadium of renal functions decrease. At the same time, the level of serum creatinin shouldn't exceed the level of about 150 $\mu\text{mol/l}$.

Dietetic measurements don't concern only basic nutrients, lipids, carbohydrates and proteins, but also ions, vitamins, trace elements and many other factors. Today, the factors such as carnitine, advanced glycation products, omega-3 fatty acids, leptin and homocysteine, are pushed into the centre of professional attention.

8 Seznam zkratek

Zkratky použité v textu	Český jazyk	Anglický jazyk
ADH	Antidiuretický hormon	Vasopresin
AGE	Produkty pokročilé glykace	Advanced glycation products
AKI	Akutní poškození ledvin	Acute renal injury
ASL	Akutní selhání ledvin	Acute renal failure
EDTA	Evropská asociace pro dialýzu a transplantaci	European Dialysis and Transplantation Association
ESPEN	Evropské společnosti pro klinickou výživu a metabolismus	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
GF	Glomerulární filtrace	Glomerular filtration
HDL	Lipoproteiny o vysoké denzitě	High-density lipoproteins
CHRI	Chonická renální insuficience	Chronic renal insufficiency
CHSL	Chronické selhání ledvin	Chronic renal failure
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny	
K/DOQI	Klinické praktické guidelines pro chronické ledvinové onemocnění	Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease
LDL	Lipoproteiny o nízké denzitě	Low-density lipoproteins
NHANES	Národní přehled o stavu zdraví a výživy	National Health and Nutrition Survey
PTH	Parathormon	Parathyroid hormone
STH	Somatotropní hormon	Somatotropin
VLDL	Lipoproteiny s velmi nízkou denzitou	Very low-density lipoproteins

9 Seznam použité literatury

1. Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Journal of Clinical Nutrition* 2001; ročník 74(1):6-24
2. Baylis CH. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *American Journal of Physiology : Renal Physiology* 2008; ročník 294(1):F1
3. Bellizzi V et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney International* 2007; ročník 71(3):245
4. Bozfakioğlu B. Nutrition in patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; ročník 16(suppl. 6):21-22
5. Bureš J. et al. *Základy vnitřního lékařství*. 1. vydání. Praha: Galén, 2003: 870
6. Cases A., Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney International* 2005; ročník 68(99):87-93
7. Cibulka R., Racek J. Metabolic Disorders in Patients with Chronic Kidney Failure. *Physiological Research* 2007; ročník 56(6):697
8. Coresh J et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *Journal American Soc Nephrol* 2005;16:180–188
9. Čihák R., Grim M. *Anatomie 2*. 2. vydání. Praha: Grada, 2002: 470
10. Dasgupta I., Rayner HC. Dialysis versus conservative management of elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2007; ročník 3(9):480-481
11. Deicher R., Horl WH. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney & Blood Pressure Research* 2003; ročník 26(2):100
12. Druml B. Nutritional management of acute renal failure. *Journal of Renal Nutrition* 2005; ročník 15(1):63-70
13. Dusilová Sulková S. Kalcifikace cév při chronickém onemocnění ledvin stadia 5: jaká je role cirkulujících inhibitorů. *Postgraduální nefrologie* 2005b; ročník 3 (4): [2008-04-02] http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/25_bulik_04_2005.pdf
14. Dusilová Sulková S. Praktická aplikace doporučených postupů v terapii poruchy fosfokalciového metabolismu (výsledky studie DOPPS I a II). *Postgraduální nefrologie* 2005a; ročník 3(1):[2008-04-02] http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/15_bulik_01_2005.pdf

15. Džurík R., Spoustová V., Štefková K. Inzulínová rezistencia: súčasný stav poznania a trendy výskumu. *Aktuality v nefrologii* 2004; ročník 10 (supplementum 1): [2008-02-03] <http://www.tigis.cz/AVN/AVNsup104/07.htm>
16. Ecknoyan G., Levin N. Clinical practice guidelines nutrition in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Nutrition* 2000; ročník 35(6):12
17. Evans M et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *American Journal of Kidney Disease* 2005; ročník 46:863–870
18. Fouque D, Guebre-Egziabher F. An update on nutrition in chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology* 2007; ročník 39(1):3
19. Fouque D. et al. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; číslo 2, Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub2
20. Frej D. *Dietní sestra ve zdraví a nemoci*. 1. vydání. Praha: Nakladatelství Trilon, 2006: 309
21. Garrett BM. The nutritional management of acute renal failure. *Journal of clinical nursing* 1995; ročník 4(6):377-382
22. Grandtnerová B. et al. Sledovanie účinnosti, bezpečnosti a tolerancie prípravku s obsahom kalcium karbonátu v liekovej forme instantný prášok jako viazača fosfátov u pacientov v chronickom hemodialyzačnom programe. *Aktuality v nefrologii* 2001; ročník 7 (2): [2008-01-26] <http://www.tigis.cz/AVN/AVN201/06.htm>
23. Grim M., Druga R. et al. *Základy anatomie*. 3. Trávicí, dýchací, močopohlavní a endokrinní systém. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2005: 163
24. Grognet J. Diet and kidney disease. *AKC Gazette* 2006; ročník 123(5):28
25. Guimarães SM et al. Nutrition in acute renal failure. *Sao Paulo Medical Journal* 2005; ročník 123(3):143-147
26. Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions and epidemiology. *Kidney Int* 2007; ročník 71:971–976
27. Holeček M. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. 1.vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2006: 288
28. Holick MF. Vitamin D Deficiency *Medical Progress*. *The New England Journal of Medicine* 2007; ročník 357(3):266

29. Chan LN. Nutritional support in acute renal failure. *Current Opinion in Critical Care* 2005; ročník 7(2):207-217
30. Ikizler TA. Role of nutrition for cardiovascular risk reduction in chronic kidney disease patients. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2004; ročník 11(2):162-171
31. Jamison RL et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; ročník 298(10):1163
32. Jelínková H., Balík M., Kubiš P., Chlibnová J. *Vybrané kapitoly z patologické fyziologie*. 1.vydání. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2004: 446
33. Johnson CA et al. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part I. Definition, Disease Stages, Evaluation, Treatment, and Risk Factors. *American Family Physician* 2004; ročník 70(5):144
34. Kalousová M. Snížený příjem produktů pokročilé glykace potravou zpomaluje v experimentu progresi renální insuficience. *Postgraduální nefrologie* 2007; ročník 5 (3): http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/81_PN_3-2007.pdf
35. Kaysen GA. Disorders in high-density metabolism with insulin resistance and chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition* 2007; ročník 1:4–8
36. Kohout P., Kotrlíková E. *Základy klinické výživy*. 1. vydání. Praha: Agentura KRIGL Praha, 2005: 116
37. Kopple JD. Phenylalanine and Tyrosine Metabolism in Chronic Kidney Failure 1-3. *The Journal of Nutrition* 2007; ročník 137(6S): 1586S
38. Korantzopoulos P et al. Multifactorial intervention in metabolit syndrome targeting at presentation of chronic kidney disease – ready for prime time? *Nephrol Dial Transpl* 2007; ročník 22:2768–2774
39. Kovacic V et al. Metabolic acidosis of chronically hemodialyzed patients. *American Journal of Nephrology* 2003; ročník 23(3):158-164
40. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic Acidosis of CKD: Diagnosis, Clinical Characteristics, and Treatment. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; ročník 45(6):978-993
41. Lam SW., Eschenauer GA. Identifying Patients at Risk of Chronic Kidney Disease. *American Family Physician* 2007; ročník 76(10):1454
42. Lerman RH. Essential fatty acids. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2006; ročník 12(3):20

43. Levey AS, Coresh J. Controversies in nephrology. Should the K/DOQI definition of chronic kidney disease be changed? *American Journal of Kidney Disease* 2003; ročník 42: 626-630
44. Levin A et al. Outcomes From Acute Kidney Injury: Report of an Initiative. *American Journal of Kidney Nutrition* 2007; ročník 1(50):1-4
45. Liebman B. Omega medicine? Is fish oil good for what ails you? *Nutrition Action Health Letter* 2007; ročník 34(8):1
46. Mak RH. Insulin and its role in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2008; ročník 23(3):355
47. Mak RH., Cheung W. Energy homeostasis and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2006; ročník 21(12):132
48. Mann JFE et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease--results of the renal Hope-2 study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2008; ročník 23(2):645
49. Mehrotra R., Nolph KD. Treatment of advanced renal failure: Low-protein diets or timely initiation of dialysis? *Kidney International* 2000; ročník 58(4):1381–1388
50. Merta M., Reiterová J. Dědičná onemocnění ledvin. Praha: Nakladatelství Triton, 2004: 272
51. Mitch WE. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2005; ročník 67(94):133-135
52. Mitch WE. Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *Journal of Renal Nutrition* 2006; ročník 16:208-211
53. Munikrishnappa D. Chronic kidney disease (CKD) in the elderly - a geriatrician's perspective. *Aging Male* 2007; ročník 10(3):113
54. Nanayakkara PWB et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Archives of Internal Medicine* 2007; ročník 167(12):1262
55. Nečas E. et al. Patologická fyziologie orgánových systémů Část II. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2003: 760
56. Pokorný J. et al. Přehled fyziologie člověka II. Díl. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2002: 255
57. Povýšil C. et al. Speciální patologie II. Díl. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2001: 151

58. Prathapasinghe GA et al. Detrimental role of homocysteine in renal ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology* 2007; ročník 292(5):F1354
59. Rabb H et al. Possible molecular basis for changes in potassium handling in acute renal failure. *American Journal of Kidney Nutrition* 2000; ročník 35(5):871-877
60. Ramel et al. Total plasma homocysteine in hospitalized elderly: Associations with vitamin status and renal function. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2008; ročník 51(6):537
61. Remuzzi A. Vitamin D, insulin resistance, and renal disease. *Kidney International* 2007; ročník 71(2):96
62. Rigalleau V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uraemia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2005; ročník 8(4):463-469
63. Ryu S et al. [gamma]-Glutamyltransferase as a Predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic korean men. *Clinical Chemistry* 2007; ročník 53(1):71
64. Safirstein RL. Acute renal failure: From renal physiology to the renal transcriptome. *Kidney International* 2004; ročník 66(suppl. 91)
65. Saland JM, Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatric Nephrology* 2007; ročník 22(8):1095
66. Saydah S et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors - United States, 1999-2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2007; ročník 56(8):161
67. Shankar A et al. Positive association between plasma homocysteine level and Chronic kidney disease. *Kidney & Blood Pressure Research* 2008; ročník 31(1):55
68. Schor N. Acute renal failure and sepsis syndrome. *Kidney International* 2002; ročník 61(2):54
69. Schrier RW. New aspects in pathogenesis of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; ročník 9(suppl. 4):16
70. Silbernagl S., Despopoulos A. Atlas fyziologie člověka. 6. vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2004: 448
71. Stein J. Very-low-protein diet can be detrimental for chronic kidney patients. *Medical post* 2004; ročník 40(45):16
72. Stevens PE et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007; ročník 72:92-99

73. Suliman ME et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. American Journal of Kidney disease 2006; ročník 48:761–771
74. Suliman ME. et al. Inflammation contributes to low plasma amino acid concentrations in patients with chronic kidney disease. American Journal of Clinical Nutrition 2005; ročník 82(2):342-349
75. Szromba Ch. Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. Nephrology Nursing Journal 2006; ročník 33 (5)
76. Szromba Ch. Palliative Care in Patients with CKD. Nephrology Nursing Journal 2007; ročník 34(5):551
77. Teplan V. et al. Infekce ledvin a močových cest v dospělém a dětském věku. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2004: 252+6
78. Teplan V. et al. Praktická nefrologie. 2. vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2006: 524
79. Teplan V. Konzervativní léčení chronické renální insuficience. Aktuality v nefrologii 2001a; ročník 7(4): [2008-02-15]
<http://www.tigis.cz/AVN/AVN401/05.htm>
80. Teplan V. Nefrologie - minimum pro praxi. 1. vydání. Praha: Nakladatelství Triton, 2001: 318
81. Teplan V. Perspektivy: Renaissance konzervativního léčení chronické renální insuficience: role nízkobílkovinné diety a esenciálních aminokyselin na začátku 21. století. Postgraduální nefrologie 2007c; ročník 5(2): [2007-12-02]
http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/79_PN_2-2007.pdf
82. Tesař V. Jaké jsou příčiny rozdílů v incidenci terminálního selhání ledvin v různých populacích?. Postgraduální nefrologie 2006a; ročník 4 (4): [2007-11-31]
http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/58_Postgradualni_nefrologie_4-06.pdf
83. Tesař V. Nefrologie Vnitřní lékařství. Svazek IX. 1.vydání. Praha: Galén, 2003: 130
84. Thabet MA., Chan JMC. Vitamin E in renal therapeutic regiment. Pediatric Nephrology 2006; ročník 21(12):5
85. Trirogoff ML. et al. Body mass index and fat mass are the primary correlates of insulin resistance in nondiabetic stage 3–4 chronic kidney disease patients. American Journal of Clinical Nutrition 2007; ročník 86(6):1642-1648
86. Trojan S. et al. Lékařská fyziologie. 4.vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2003: 772

87. Turek B. Výživový stav populace a nutriční rizika. 1. vydání. Praha: PROSTOSPIRÁLA, 2004: 32
88. Tweed V. Speciality nutrients. *Berger Nutrition* 2007; ročník 69 (8)
89. Van de Poll MCG. et al. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; ročník 79(2):185-197
90. Venkataraman R, Kellum JA. Prevention of acute renal failure. *Chest* 2007; ročník 131(1):300-308
91. Voss D et al. Nutrition and growth in kidney disease. *Australian Family Physician* 2007; ročník 36(4):253
92. Wagner EA et al. Short-term exposure to a high-protein diet differentially affects glomerular filtration rate but not acid-base balance in older compared to younger adults. *Journal of the American Dietetic Association* 2007; ročník 107(8):1404
93. Wanner C, Krane V. Uremia-specific alterations in lipid metabolism. *Blood purification* 2002; ročník 20(5):451-453
94. Watford M. Lowered Concentrations of Branched-Chain Amino Acids Result in Impaired Growth and Neurological Problems: Insights from a Branched-Chain [alpha]-Keto Acid Dehydrogenase Complex Kinase-Deficient Mouse Model. *Nutrition Reviews* 2007; ročník 65(4):167
95. Weir MR. Is it the low-protein diet or simply the salt restriction? *Kidney International* 2007; ročník 71(3):187-188
96. Whitfield JB. Serum [gamma]-glutamyltransferase and risk of disease. *Clinical Chemistry* 2007; ročník 53(1):1
97. Yi Fan, Li Pin-Lan. Mechanisms of homocysteine-induced glomerular injury and sclerosis. *American Journal of Nephrology* 2008; ročník 28(2):254
98. Zehnder D et al. Cross-sectional analysis of abnormalities of mineral homeostasis, vitamin D and parathyroid hormone in a cohort of pre-dialysis patients; The chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Neohrom* 2007; ročník 107(3):c109
99. Zittermann A. Vitamin D and vascular calcification. *Current Opinion In Lipidology* 2007; ročník 18(1):25