

3B Podvýživa, poruchy z nedostatku vitaminů a stopových prvků

1. Podvýživa

Definice

Podvýživa je stav výživy způsobený nedostatkem **energie** a **jednotlivých nutrientů** – **makro** (sacharidy, proteiny, lipidy) a případně i **mikro** (vitamíny, minerály, stopové prvky). Tento deficit vede k **negativnímu účinku na tkáň** (váhový úbytek, svalové atrofie, otok) a **jejich fci** (svalová slabost, zhoršené dýchání, imunodeficit), což zhoršuje **celkový klinický stav**, zvyšuje **riziko komplikací**, **prodlužuje hospitalizaci**, **snižuje kvalitu života** a tím zvyšuje i celkovou **morbidity** a **mortalitu** a **náklady na léčbu**.

Selektivní nedostatek nutrientů (př. bílkovin, vitaminů či stopových prvků) označujeme jako **karenci**.

Epidemiologie

- v ČR je podvýživa problémem především **hospitalizovaných P**, u nichž prodlužuje hospitalizaci a zvyšuje náklady na léčbu. V ambulantní terapii se týká malnutrice zejména **onkologických** a **některých gastroenterologických P**.

Základní klasifikace

1. Prosté hladovění (Marasmus) = energetická malnutrice = nedostatek příjmu potravy bez převažujícího nedostatku proteinů

př. **starší, alkoholici, bezdomovci, mentální anorexie, P s onemocněním GIT, onkologičtí P** – např. s ORL tumory)
→ charakterizováno **postupným symetrickým** úbytkem hm. (kvůli atrofii všech tkání – tukové, svalové, kostní atd.)
→ až do stavu **kachexie**

2. Stresové hladovění (Kwashiorkorový typ) = proteinová malnutrice = vystupňovaný katabolismus při SIRS

- je **mnohem závažnější** (nezbytná je prevence!)

patofyziologie: SIRS vede k → rychlému odbourávání vlastních **bílkovin** (**ztráta svalové hmoty o cca 0,5 – 1 kg/den!**), zatímco tukové zásoby zůstávají značně zachovány → **hypoproteinémii** → **otoky** (mohou zakrývat podvýživu)

př. P v **kritickém stavu** (někdy v kombinaci se ztrátami bílkovin – močí, GITem, ranami, popáleninami), s **polytraumaty**, s **metabolickým rozvratem**, např. i P s těžkou hemoragickou pankreatitidou
KO: vzedmuté břicho, s ascitem

3. Proteino-energetická malnutrice = kombinace předchozích – tzn. jak zvýšený katabolismus, tak snížený příjem

- asi **nejčastější** typ malnutrice v nemocnicích

př. **starší člověk**, který je v **energetické malnutrici** a dostane ještě **zápal plic** → ↑cytokinů → proteokatabolismus

Etiologie

1. Snížený perorální příjem = anorexie, demence, mentální anorexie, poruchy polykání, poruchy vědomí (př. po CMP), ORL nádory, ca jícnu, stomatologické problémy, psychické choroby (deprese, úzkosti), bolest, chudoba, omezená sebeobsluha, (autismus)

2. Maldigestce = stp. gastrektomie, insuficience pankreatu, nemoci žlučníku a žlučových cest, intolerance laktózy

3. Malabsorpce = IBD, sy krátkého střeva, postradiační enterokolitida, střevní píštěle, celiakie

4. Metabolické poruchy = jaterní insuficience, renální insuficience, kardiální insuficience, respirační insuficience

5. ↑energetické nároky + ↑ztráty = SIRS, infekce, sepse, OP, polytraumata, onko onemocnění, endokrinopatie, CHOPN

Klinický obraz

Morfologické změny: ↓hm., atrofie svalů, otoky, kožní defekty a vypadávání vlasů, kachexie

Funkční změny: svalová slabost, neuropatie, psychické poruchy, orgánové dysfunkce, imunodeficit, anémie

Komplikace

1. **Svalová slabost** → pády → často současná osteoporóza → **nízkotraumatické zlomeniny**

2. **↓práce dýchacích svalů** → hypoventilace → **↑riziko bronchopneumonie, prodloužení doby UPV**

3. **deplece bílkovin** → otoky, deplece transportních bílkovin, deplece lipoproteinů → **plicní edém**

4. **pokles imunity** → **↑riziko infekcí, zhoršené hojení ran a dekubitů**

5. orgánové komplikace → hepatopatie, kardiomyopatie, pankreatopatie, hypothyreóza, porucha krvevotvorby a

střevní sliznice

6. Zhoršené hojení ran a dekubitů → prodloužení hospitalizace a imobilizace → ↑ riziko infekce a jiných komplikací

Diagnostika

1. Anamnéza – Nechtěný úbytek hm. (více jak 5 % výchozí hm. za 1M, více jak 10 % za 6M)

- charakter stolice (ptáme se jak často musí vyprazdňovat stomický sáček)

2. Fyzikální vyš: - výška + váha + BMI na začátku hospitalizace a v průběhu hospitalizace

- zpomalené **PM tempo**

- neschopen si **odkašlat** (nemají sílu) – někdy u zahleněných P voláme plicáře, aby provedl BAL

- popsat všechny **rány, dekubity** (ideálně fotodokumentace) – na II. IK existují sestřičky, které jsou specialistky na terapii dekubitů

3. nutriční screening (hodnotí se např. BMI, zda P v poslední době zhubl, zda méně jedl, zda má vážné onemocnění) a **anatropometrické parametry**

4. vyšetření nutričním terapeutem a sestavení nutričního plánu

5. Laboratoř (s-albumin (pod 30 g/l patol., poločas 21 dnů), s-prealbumin (časný marker stavu výživy), transferin, KO + diff., TSH) a **nutriční index** (např. orosomukoid x CRP / albumin x -----)

6. fční testy (hand-grip test, spirometrické vyš.)

Vědět – denní potřeba energie u stabilizovaného P

25 – 30 kcal/kg tělesné hm/za den (u nestabilizovaného cca 35 – 40 kcal/kg/den)

(voda cca 2,0 – 3,0l/den; proteiny 0,8 – 1,5 g/kg hm., Glc 2 – 6 g/kg hm.) (15 % proteiny, 30 % lipidy, 55 % sacharidy)

Dítení systém: 0-tekutá; 1-kašovitá; 2-šetrčící; 3-rationální; 4-omezení tuků; 4S-přísné omezení tuků; 5-omezení zbytků; 6-nízkoproteinová...existují i další jako: dysfagická (např. u P po CMP, na geriatrii) = rozmixuje se strava do konzistence homogenního pyré

Terapie

- důležitá je **PREVENCE** (vyživit již podvyživeného je mnohem těžší) → 1. sledovat kolik toho P sní, individualizace stravy dle preference, úprava konzistence, asistence s jídlem (nutriční terapeuti) → **2. enterální výživa: a) sipping** (nutridrinky) (tzv. ONS = Orálně Nutriční Suplementa) → není-li P schopen plně přijímat p.o. → **b) NGS/NJS** (max. 6 – 8 týdnů) → je-li potřeba delší enterální výživa = **nad 6 týd.** → **PEG** (perkutánní endoskopická gastrostomie) → **PEJ** (perkutánní endoskopická jejunostomie) ← do ní lze stravu pouze **kontinuálně** → **3. parenterální výživa** dnes většinou systémem all-in-one přes periferní/centrální kanylu (dříve multi-bottle systém), dnes i **domácí parenterální výživa** (cca 500 P v ČR) pomocí centrálních katetrů: **Broviacova katetru** (přes kožní tunel do v. subclavia z ní do PS), **venózního portu** do ní se píchá **Huberovou jehlou** (jehla v pravém úhlu), **PICC** = z periferie zavedené centrální katetry

KI enterální výživy: NPB, střevní píštěle, krvácení do GIT, střevní neprůchodnost

Komplikace parenterální výživy: **mechanické** (změna polohy, okluze (trombotická/netrombotická), **trombotické**, **infekce**

2. Poruchy z nedostatku vitaminů

Obecné příčiny hypovitaminózy:

1. Nedostatek v potravě (u nás hlavně vit. D)

2. Porucha vstřebávání:

a) obstrukce žlučových cest

b) malabsorbční sy (př. nádorové stavy)

c) střevní záněty – celiakie, Crohn

d) pankreatická insuficience

e) porucha tvorby vnitřního faktoru

3. Zvýšená potřeba:

a) těhotenství

b) období růstu

c) nádorová onemocnění

4. Nedostatečná endogenní tvorba – při dysmikrobii či nedostatku UV

5. Porucha metabolismu (vrozená či získaná = **ledvinné selhání**) na úrovni skladování, transportu nebo přeměny do aktivní formy (př. defekt hydroxylace 25-hydroxycholecalciferolu na 1,25-dihydroxycholecalciferol)

v ledvině)

6. Farmakologicky navozená – ATB dysmikrobie, warfarin

- vit. rozpust. v tucích (A,D,E,K), vit. rozpust. ve vodě (B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, kys. listová, kys. nikotinová)

1. Vit. A → syntéza očního purpuru

a) šeroslepost

b) keratinizace epitelu → rohovka = xerophthalmie; respirační epitel = ↑ riziko bronchopneumonie; urotel = ↑ riziko urolitiázy

2. Vit. D → regulace kalcium-fosfátového metabolismu; imunomodulační účinek

příčiny: nedostatek v potravě, nedostatek UV, porucha vstřebávání (viz výše), vrozený deficit 1- α -hydroxylázy, jaterní/renální insuficience

a) rachitis – v dětství: porucha vývoje kostí → deformity kostí (rachitický růženec žeber, změna tvaru tibie) + otevřená fontanela

b) osteomalacie – v dospělosti: defekt mineralizace kostí → patologické fraktury

3. Vit. E → antioxidační účinek

a) anémie – u novorozenců

b) neuropatie – u dospělých: parestezie, poruchy reflexů, poruchy vizu/čítí

4. Vit. K → f. II, VII, IX, X, protein C a S

příčiny: dysmikrobie, porucha vstřebávání, warfarin

a) koagulopatie

5. Vit. B1 (thiamin) → nezbytný pro dekarboxylaci α -ketokyselin

- deficit u alkoholiků, u septických stavů, u dialyzovaných P

BERI-BERI: a) vlhká forma = kardiovaskulární: KMP, SS

b) suchá forma = polyneuropatie: parestezie, hyporeflexie

c) mozková forma = Wernickeův-Korsakoffův sy: nystagmus, diplopie, cefalea, nespavost, ataxie...

deficity Vit. B2, B3, B6, B12 – se obecně projevují kožními změnami, ragády koutků, neuropatiemi

6. Vit. B2 (riboflavin) → součást flavinových enzymů → detoxikační děje

a) záněty DÚ, kůže

7. Vit. B3 (niacin) → součást NAD, NADP

a) pelagra: zažívací poruchy s průjmy a ↓ hm., demence, dermatitidy

8. Vit. B6 (pyridoxin) → metabolismus AMK

a) defekty kůže, ragády koutků, neuropatie

9. Vit. B12 (kobalamin) a kys. listová → syntéza NK a u B12 i syntéza myelinu

příčiny: chronická gastritida typu A, gastrektomie, resekce distálního ilea

a) makrocytární anémie = megaloblastická, perniciózní anémie?

b) neurologické poruchy: parestezie, ataxie, hyporeflexie, psychóza, porucha sfinkterů

10. Vit. C → antioxidační, syntéza kolagenu, vstřebávání Fe, imunomodulátor...

a) skorbut: petechie, krvácení z dásní, sufuze, ↑ náchylnost infekcí, kazivost zubů, nehtů, vlasů, anémie

3. Poruchy z nedostatku stopových prvků

1. Fe

příčiny: krvácení, menstruace, resekce žaludku, hyperchlorémie, nedostatek vit. C, deskvamace buněk

a) mikrocytární (hypochromní) anémie (hladina ferritinu je nízká – odráží tkáňové zásoby železa)

2. Cu

- anémie, neutropenie, osteoporóza

3. Selen

- deficit u P v kritickém stavu (plná substituce) ← dnes je tomu věnována značná pozornost

porucha antioxidačních mechanismů, svalová slabost

Hodně stručně základy nutriční terapie – hodnoty pro stabilizované P: (více viz Česka od str. 313)

Voda: u stabilizovaného P – cca 2 000 - 3000 ml/den

- **více** u P se ztrátami ledvinami, kůží, GITem
- **méně** u P s kardiálním či renálním selháváním

Energie: bazální metabolismus = energie nezbytná pro udržení všech ZŽF – vypočítává se – u 75kg muže např. (hodně orientačně – jen pro představu) 7000 kJ/den, u ženy třeba 5 500kJ/den

Sacharidy: cca 40 – 60 %

Tuky: cca 25 – 40 %

Bílkoviny: cca 10 - 15 %, cca 1,0 – 1,2 g/kg hm. → poOP 1,3 – 1,5 g/kg → u sepse a katabolismu 1,5 – 2,0 g/kg

parenterální výživa: do PŽK – max. osmolarita 900mmol/l a max. 7 – 10 dní

do CŽK – obvykle osmolarita kolem 1200 mmol/l

PICC = Peripherally Inserted Central Catheter – stále více využívaný – lze až 6 měs.

- pod USG z žíly na paži do VCS

midline = to samé, ale jen do půlky cest – max. 3 měs

8C Poruchy acidobazické rovnováhy a hydratace, jejich léčba

- není to dokonale zpracovaná otázka, jsou zde hl. příčiny a KO ABR
- diagnostika a terapie např. z dalšího wordu nebo z vypracek v PDF
- komplet poruchy hydratace z dalšího wordu, tam je to hezky
- komplexní materiál (to je tak učení na celý den) viz PDF z patfyzu nebo Amboss

Úvod k ABR

ABR zajišťuje dynamickou rovnováhu mezi **kyselými** a **zásaditými** l. uvnitř organismu.

Závislé veličiny (proměnné)

1. $\text{pH} = 7,40 \pm 0,04$ (7,36 – 7,44)
2. $\text{HCO}_3^- = 24 \pm 2$ (22 – 26) mmol/l
3. BE (přebytek bazí) = 0 ± 2 (-2 - +2) mmol/l
=> BE - značí metabolickou odchylku
4. AG = 12 ± 4 mmol/l?
5. BB

Nezávislé veličiny (proměnné) ABR

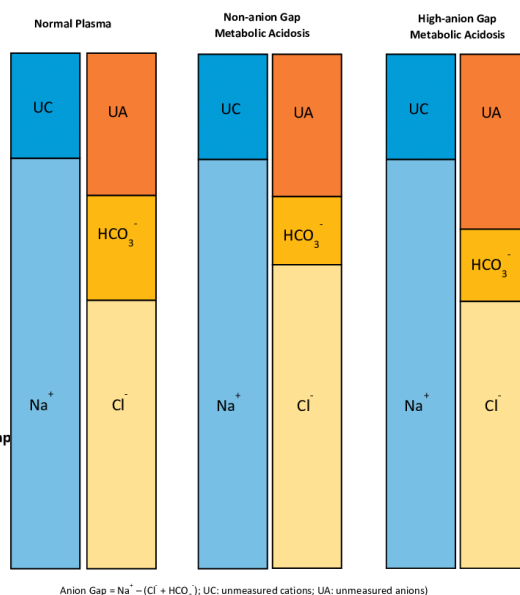
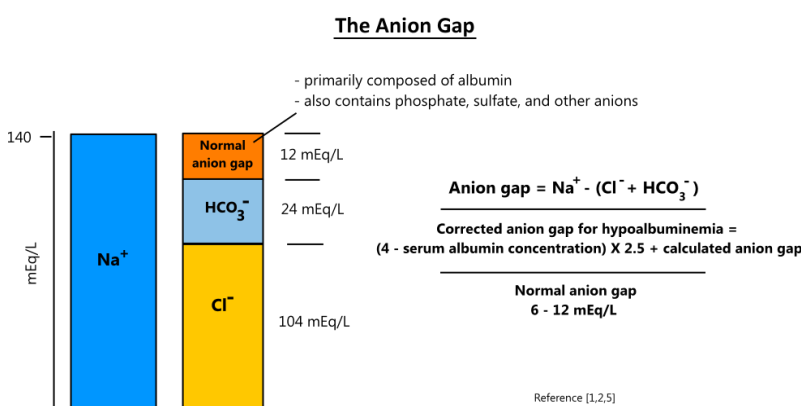
1. $\text{pCO}_2 = 5,3 \pm 0,5$ kPa
2. SID = rozdíl konc. silných kationtů a aniontů
3. Konc. slabých netěkavých kys. = konc. nonHCO_3^- pufrů
=> konc. **proteinů a fosforečnanů**

- závislé proměnné jsou výslednicí nezávislých proměnných (např. HCO_3^- je podmíněno PaCO_2)

- BE: toto asi není úplně správně: nám říká kolik bazí je potřeba přidat (je-li BE záporné) nebo odebrat (je-li BE kladné), aby pH bylo 7,4

- AG: $\text{AG} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$

- SID: $\text{SID} = [\text{silné kationty}] - [\text{silné anionty}] = [\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{Cl}^-] \rightarrow$ metabolická porucha ABR ($\downarrow \text{SID} = \text{MAC}$; $\uparrow \text{SID} = \text{MAI}$)



- k „utlačení“ HCO_3^- může dojít buď $\uparrow \text{Cl}^-$ či $\uparrow \text{AG}$

MAC

- obecně vzniká kvůli:

A) nadměrné ENDOGENNÍ tvorby kyselin

1. Ketoacidóza = MAC se $\uparrow \text{AG}$ (AG zde zvyšují ketolátky)
2. Laktátová acidóza = MAC se $\uparrow \text{AG}$ (AG zde zvyšuje laktát)
3. $\uparrow$ konc. netěkavých slabých kys. = hyperproteinémie a hyperfosfatémie = MAC s normální AG

B) nadměrný EXOGENNÍ přívod kyselin či jejich prekurzorů

1. Intoxikace etanolem (metabolizuje se na kys. octovou) = MAC se $\uparrow \text{AG}$ (AG zde zvyšuje kys. octová)
2. Otrava léky (ASA) = MAC se $\uparrow \text{AG}$ (AG zde zvyšuje kys. acetylsalicylová)

3. Diluční acidóza = nadměrný příjem FR či čisté H_2O = vzniká přebytek či relativní přebytek Cl^- nad HCO_3^- = hyper Cl^- MAC s normální AG

4. Přemrštěná acidifikační terapie

C) snížené VYLUČOVÁNÍ silných kys. = hromadění silných kys. (kys. sírová, fosforečná, močová)

1. Selhání ledvin (a urémie) = MAC se ↑AG

2. RTA distálního typu = porucha exkrece H^+ do moči = hyper Cl^- MAC s normální AG

D) nadměrné ZTRÁTY HCO_3^- = vždy hyper Cl^- MAC s normální AG

1. GITEM: Průjmy, odsávání střevního obsahu drény (ztráty střevní, duodenální a pankreatické šťávy, žluče), pístěle, zvracení duodenálního obsahu = hyper Cl^- MAC s normální AG

2. LEDVINAMA: a) proximální RTA = porucha zpětného vstřebávání HCO_3^- = hyper Cl^- MAC s normální AG

b) acetazolamid = inh. karbonanhydrázy = inh. zpětného vstřebávání HCO_3^- = hyper Cl^- MAC s normální AG

3. KŮŽÍ: Popáleniny = hyper Cl^- MAC s normální AG

MAI

A) nadměrné ENDOGENNÍ tvorba zásad

1. Metabolizace potenciálních HCO_3^- = metabolizace ketolátů, laktátu = hypo Cl^- MAI s normální AG

2. ↓ konc. netěkavých slabých kys. = hypoproteinemie a (hypofosfatemie) = MAI se ↓AG

B) nadměrný EXOGENNÍ příjem zásad

1. Nadměrný p.o. příjem antacid = hypo Cl^- MAI s normální AG

2. Přemrštěná alkalizační terapie

C) snížené VYLUČOVÁNÍ silných zásad

1. Kalium šetřící diuretika = amilorid, spironolakton, eplerenon = hypo Cl^- MAI s normální AG

D) zvýšení ZTRÁTY kyselin

1. GIT: Nadměrné zvracení = hypo Cl^- MAI s normální AG

2. LEDVINY: Bartterův sy = renální tubulární alkalóza; saluretika (hydrochlorothiazid) = hypo Cl^- MAI s normální AG

RAc = RI II. typu

Z centrálních příčin (přímý útlum respiračního centra);

Z postižení hrudní stěny a dýchacího svalstva;

Z postižení dýchacích cest a plic (př. ARDS, těžká exacerpace CHOPN, AB, těžká plicní fibróza?)

Z poruch poměru ventilace/perfúze.

RAI

1. Umělá hyperventilace

2. Dráždění respiračního centra

3. Psychogenní hyperventilace

4. Pobyt ve vysokých nadmořských výškách, hyperventilace při horečce

Klinický obraz acidózy

SRDCE: ↓ino- a ↓chrono- => ↓TF a ↓SV (kompenzace vyplavením KA → u P s BB je účinek KA blokován → významné ↓TF a ↓SV)
arytmie (naopak korekce acidózy významně usnadňuje terapii arytmií včetně defibrilace)

CÉVY: vazodilatace arteriol (včetně arteriol CNS), ale vazokonstrikce žil ← rizikové stran přetížení oběhu infuzemi
(možný vznik plicního edému)

CNS: cefalea a edém papily (z vazodilatace), neklid, třes, poruchy reflexů a psychické změny; kóma

ionty: hyper K^+ , ale s celkovým DEFICITEM K^+ ← terapie acidózy musí být provázená substitucí K^+
chronická acidóza vede k uvolňování Ca^{2+} z kostí → důsledkem je deficit Ca^{2+} a osteoporóza

CAVE! Komplikací hyper Cl^- alkalózy je taky deplece K^+ ← ledviny na to reagují nahrazením vylučováním K^+ za H^+ , aby K^+ šetřily → vzniká tzv. paradoxní acidurie (u alkalózy bychom očekávali alkalurii)

Finální stádium: **Acidotické kóma** (jednak kvůli denaturačním účinkům H^+ v CNS, jednak kvůli časté dehydrataci)

Klinický obraz alkalózy

Klinický obraz RAL

- a) Alkalemie + hypokapnie $\rightarrow \uparrow$ neuromuskulární dráždivosti $\rightarrow$ cirkumorální a digitální **parestezie**
- b) Karpopedální spasmy až tonicko klonické křeče „**tetanického**“ charakteru
- c) **Hypokapnie $\rightarrow$ centrální vazospasmus $\rightarrow$ bolesti hlavy, závratě, světloplachost**
- d) Nauzea a zvracení
- e) **vazokonstrikce v mozku $\rightarrow$ projevy z možné hypoxie $\rightarrow$ točení hlavy, závrat**

Diagnostika

1. ZJISTIT PORUCHU a ZJISTIT PŘÍČINU

acidóza? alkalóza?

metabolická = změny v BE; respirační = změny v $PaCO_2$

Kompenzovaná? Nekompenzovaná?

$\rightarrow$ primárně R

Úplně? Neúplně?

Se $\uparrow$ AG? s N AG?

hyperchloremie? normochloremie?

zhodnot' PaO_2

a) diabetická ketoacidóza = dehydratace, polyurie, foetor acetonicus, **KETOLÁTKY v moči!**

b) laktátová acidóza = **$\uparrow$ LAKTÁT v séru, známky šoku**

c) selhání ledvin = **$\uparrow$ urea a kreatinin, oligurie**

16C Poruchy elektrolytového hospodářství a její léčba

Základní hodnoty

Na ⁺	140 ± 5 mmol/l
K ⁺	3,5 – 5 mmol/l
Ca ²⁺	2,1 – 2,6 mmol/l

Obecně k poruchám iontové rovnováhy

- poruchy iontové rovnováhy se většinou nevyskytují samostatně, často jsou spjaty s poruchami **objemu, osmolarity** i **ABR**

- dobrým příkladem je zvracení, to vede k:

1. hypochlorémii
2. hyperosmolární dehydrataci (žaludeční šťáva je hypotonická)
3. alkalóze

- pro tip: Příčinou jakékoliv iontové dysbalance by mohla být neadekvátní terapie opačné dysbalance :D (př. nedekvát. korekce hypoNa⁺ → hyperNa⁺)

- u poruch konc. Na⁺ v KO dominuje neuro symptomatologie (cefalea, zmatenost, apatie, letargie, křeče, koma)

1. Hyponatrémie

= pokles pod 136 mmol/l (těžká hyponatrémie = pokles pod 125 mmol/l)

- je to **nejčastější** porucha elektrolytové rovnováhy u hospitalizovaných P

RF: vyšší věk ← starší lidé mají **sníženou schopnost vyrovnávat odchylky hladiny iontů** + často užívají **diuretika** či **NSA**, které omezují schopnost ledvin vylučovat méně Na⁺

Etiologie a klasifikace

1. Hypovolemická hyponatremie = ztráta Na⁺ > ztráta H₂O

a) ztráty ledvinami – diuretika, osmotická diuréza (hyperglykémie, urea u P s ATN), Addisonova choroba, chronická intersticiální nefritida („salt wasting nephropathy“) + poškozením CNS (trauma, subdurální krvácení, tu) – **CSWS** = „Cerebral salt wasting syndrome“ = zvýšená sekrece BNP (Brain **Natriuretic** Peptide)

b) ztráty GITem – průjem

c) ztráty kůží – pocení, popáleniny

d) ztráty do 3. prostor – pankreatitida, ileus, popáleniny,

2. Hypervolemická hyponatremie = retence H₂O > retence Na⁺ = naředění plazmy

= na 1 straně edémy, ale 2. straně ↓ efektivní cirkulující objem → ten zvyšuje sekreci ADH → to vede k retenci H₂O

a) CHSS selhání srdce

b) ascites u jaterní cirhózy selhání jater

c) nefrotický sy a selhání ledvin selhání ledvin

3. Euvolemická hyponatremie

a) SIADH = postižení mozku vyvolané různými příčinami: **léky** (antipsychotika, antidepressiva, NSA, opiáty), **plicní choroby** (pneumonie, CHOPN), **bolest, stres** (OP) či jako paraneoplastický sy u **malobuněčného ca**

b) hypothyreóza (proto vyšetříme fT₄ a TSH!)

c) psychogenní polydipsie, pijáci piva

Patofyziologie

hypoNa⁺ → hypoosmolarita → přesun H₂O do bb. = edém buněk → edém mozku (proto v KO hl. neurologické symptomy)

Klinický obraz

- závisí na **rychlosti vzniku!**

- KO obecně dominuje **neurologická symptomatologie** (hl. vznikla-li rychle)

a) mírná chronická hyponatrémie: často asymptomatická, ale častější pády, poruchy paměti, osteoporóza

b) těžká akutní hyponatrémie: nejdřív **cefalea, nauzea, letargie** → poté **hyporeflexie, křeče, kóma**

zajímavost: ↑ intrakraniální tlak a encefalopatie → ↑ permeabilita cév → **nekardiální plicní edém**

Diagnostika

Laboratoř: Na⁺, K⁺, Cl⁻, Mg²⁺, gly, osmolalita plazmy a moči, renální fce
EF Na⁺ v moči (obtížně hodnotitelné při diuretické terapii): ↓ u extrarenálních ztrát ↑ u SIADH
fT4 a TSH (dg. hypothyreózy), ranní kortizol (dg. Addisonovy choroby)

Terapie

CAVE!!!

1. Korekce nesmí být příliš rychlá = chronická max. o 10mmol/den, akutní max. o 2mmol/h
→ při rychlé korekci hrozí **osmotický demyelinizační syndrom** (pseudobulbární obrna, kvadruparéza, koma)
2. Zajistit negativní tekutinovou bilanci (větší ztráty než příjem)
3. Nepodávat hypotonické tekutiny = **restrikce tekutin** (tedy NE FR, **nýbrž 3% NaCl** (hyperosmolární))
4. Korekce současné hypoK⁺ povede sekundárně i ke korekci hypoNa⁺ (aby mohly ledviny zadržovat v dist. tubulu pomocí aldosteronu Na⁺, musí to vyměňovat za K⁺ (substitucí K⁺ jim dodáme „platidlo za výměnu“))

Cíl: Dosáhnout bezpečné koncentrace **120 mmol/l**

Postup:

- a) symptomatická akutní (do 48h.) a chronická (nad 48h) hypovolemická hypoNa⁺
3% NaCl až do vymizení symptomů a až ke 120mmol/l
- existují výpočty na deficit sodíku (str. 642)
- b) chronická mírná hypovolemická hypoNa⁺ → zhodnotíme volémii (asi jestli je dehydratovaný?)
nepodáváme 3% NaCl, pouze **tekutinová restrikce**
- c) euvolemická hypoNa⁺ (nejčastěji SIADH)
antagonisté ADH = vaptany
- d) hypervolemická hypoNa⁺ (klasický P co městná kvůli SS či CHRI)
furosemid + tekutinová restrikce + omezit příjem soli

2. Hypernatrémie

Definice

Na⁺ > 145 mmol/l

Patofyziologie – DŮLEŽITÉ

HyperNa⁺ = hyperosmolarita plazmy → přesun H₂O z buněk (z ICT) do ECT, ale **neurony se BRÁNÍ VYSÁVÁNÍ bb.** tak, že **zvýší ICT produkci osmoticky aktivních l. a zvýšeně zadržují ionty**, díky tomu **neurony zadržují vodu → proto:**
Jestliže bychom korigovali hyperNa⁺ příliš rychle → **hrozí EDÉM MOZKU!!!** (neurony budou se svými osmoticky aktivními l. nasávat vodu)
- hyperNa⁺ může být spjata s celkovou deplecí Na⁺

Příčiny

1. Nadměrný příjem **HYPERTONICKÝCH** tekutin: parenterální/enterální výživa, infuze (př. ATB), ↑ sůl v dietě
2. Nadměrné ztráty **ČISTÉ** vody: **DI** + klasický **ledviny** (diuretika, osmotická diuréza), **GIT, kůži**)
3. Snížený pocit žízně: starší lidé

Klinický obraz

- **Žízeň**, slabost, apatie, zmatenost, zhoršující se vědomí, podrážděnost, agresivita, křeče, kóma
- akutní hyperNa⁺ může vést (tak jako nepřiměřená korekce hypoNa⁺) k osmotickému demyelinizačnímu sy

Diagnostika

Žížeň + ionty: Na⁺, K⁺, Cl⁻, Mg²⁺, gly, osmolalita plazmy a moči, renální fce + EF Na⁺ v moči

Terapie

CAVE!!!

1. Korekce nesmí být příliš rychlá = chronická max. o 10mmol/den, akutní max. o 2mmol/h

Cíl: Dosáhnout bezpečné koncentrace **145 mmol/l**

Postup: Tak jako u hypoNa⁺ 1. vypočítáme podle vzorce očekávanou změnu konc. Na⁺ a 2. podle toho podáme **5% Glc** (neobsahuje žádné sodné ionty, proto logicky musí vést ke snížení natrémie)

3. HypoK⁺

- také jedna z nejčastějších u hospitalizovaných P

Definice

K⁺ < 3,5 mmol/l

Fyziologie

- **vstup K do buněk:** inzulin/teofylin/kofein, aldosteron, beta receptory SY (← SABA, LABA, KA)
- **acidóza:** H⁺ jde do bb. a K⁺ z bb.
- **hyperosmolarita ECT:** přesun H₂O z ICT do ECT → ↑ konc. K⁺ v ICT => zvýší se koncentrační gradient pro K⁺ z ICT do ECT
- **katabolismus:** K⁺ je ve vazbě na bílk. a glykogen → při katabolismu se uvolňuje K⁺
- **dehydratace:** aktivace RAAs → aldosteron zvyšuje vstřebávání Na⁺ za cenu exkrece K⁺ do moči

Příčiny

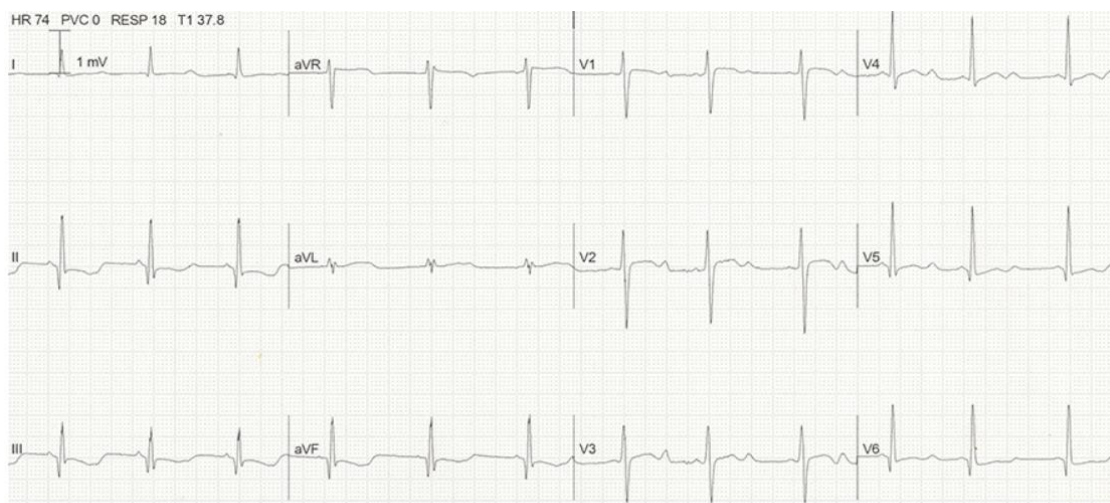
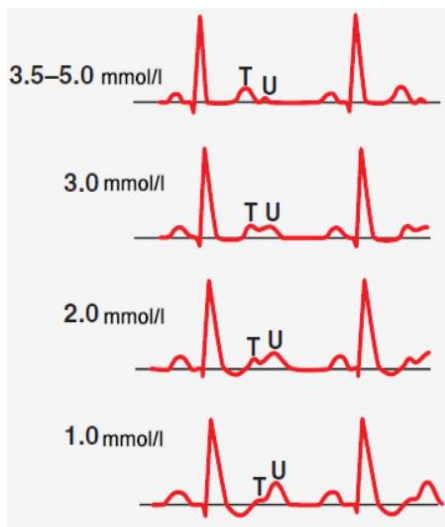
1. **Nedostatečný příjem K⁺**
2. **Ztráty GITem** = zvracení, průjem, stomie, gastrinom, VIPom
3. **Ztráty ledvinami** = diuretika, KS (mají i mineralokortikoidní účinek), hyperaldosteronismus, RTA, Bartterův sy, nefrotoxické l.
4. **Přesun K⁺ do ICT** (viz fyziologie) = INZ/teofylin/kofein, ↑ SY a SABA, LABA, alkalóza
5. **Hyperaldosteronismus** = primární (Connův sy), sekundární (SS, ascites)

Klinický obraz

asymptomatická → únava a slabost, zácpa, nauzea a vomitus → EKG změny:

1. **oploštění vlny T → až inverze**
2. **přítomnost vlny U** (až větší než T)
3. **ST deprese**
4. **prodloužení QTc** → riziko Torsade de Pointes
5. **prodloužení PQ**

→ **arytmie** (SVT tachyarytmie, SVT ES i KES, Komorovové arytmie) + **rhabdomyolýza** + **vzestupná paralýza až RI**



Hypokaliémia (1,9 mmol/l)

- **ST depresie** (II, III, aVF)
- **Negativne T vlny** (II, III, aVF)
- **U vlny** (II, III, aVF, V1-6)
 - U vlny vo zvodech V1 - V6 vyzerajú ako P vlny
- **Predĺžený QT (QU) interval** (> 0,44s)
 - Hrozí malígna komorová arytmia Torsades de Pointes

Terapie

- **lehčí hypoK⁺** řešíme **pomaleji** → **7,5% KCl p.o.** + **banány** v dietě :D :D :D
- **EKG abnormality** či **RI** řešíme **razantně** max. o 20mmol/l za hod. → **7,5% KCl i.v. do ČŽK lineárním dávkovačem + monitoring EKG**
- + **kalium šetřící diuretika** **amilorid, spironolakton, eplerenon**
- CAVE bolusové podání K⁺ = srdeční zástava (využívá se u některých kardiochirurgických výkonech)

4. HyperK⁺

Definice

K⁺ > 5 mmol/l

Pseudohyperkalemie = hemolýza odebrané krve ve zkumavce nebo zrádné uvolnění K⁺ ze zkumavky bez hemolýzy

Příčiny

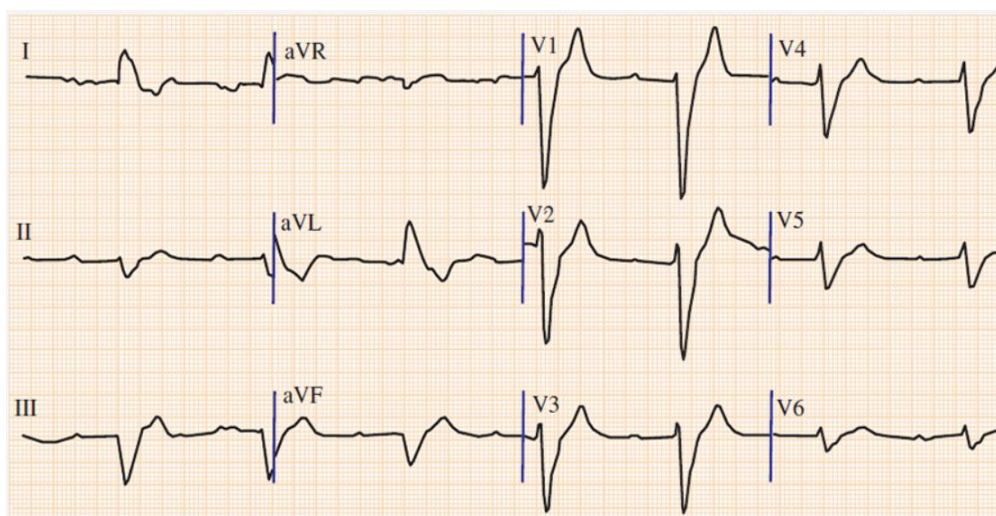
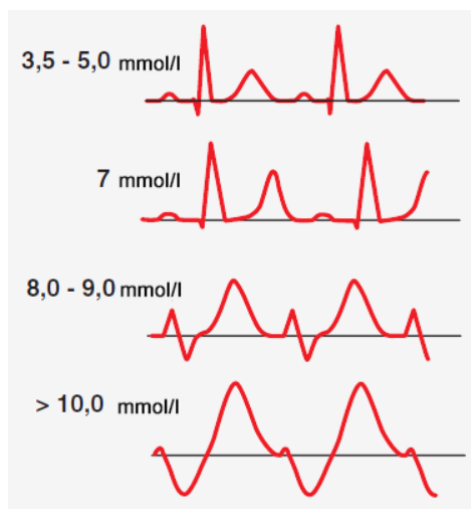
1. **CHRS** = při poklesu fce ledvin pod 25 % významně klesá jejich schopnost vylučovat K⁺
2. **iACE a sartany** = omezují aldosteron → ↓ exkrece K⁺
3. **amilorid, spironolakton, eplerenon** = Kalium šetřící diuretika
4. **BB** = možná blokáce β-R → omezují vstup K⁺ do bb.?
5. **další léky (cyklosporin, heparin a LMWH (omezují sekreci aldosteronu), NSAID (omezují průtok krve ledvinou))**
6. **Acidóza**
7. **Rhabdomyolýza** (např. po **statinech, Crush-sy**)
8. **Diabetická ketoacidóza** = deficit INZ
9. **Nepřiměřená terapie hypok⁺**
10. **Addisonova choroba a hypoaldosteronismus**

Klinický obraz

asymptomatická → slabost a únava, parestezie, paralýza až kvadruplegie → EKG změny:

1. **hrotnaté T („Eifellovka“)**
2. **Rozšíření QRS**
3. **Prodloužení PQ (= AV blok I. st.)**
4. **oploštění až vymizení P**

arytmie (od AV bloků přes raménkové blokády až po FiK či Asystolii)



- na hyperK⁺ pomyslet u každého EKG, kde vlny T převyšují kmit R!

Terapie – UMĚT

0. Vysadit hyperK⁺ léky (iACE, sartany, amilorid, spironolakton, eplerenon, KCl, NSA, BB)

1. Kalcium glukonát či Kalcium chlorid pro rychlou ochranu myokardu před arytmiemi (nikoliv pro snížení K⁺)

Léky snižující kalémii, nikoliv celkovou hladinu K⁺

2. INZ + Glc

(3. salbutamol inh. / terbutalin i.v.)

(4. Alkalizace 8,4% NaHCO₃)

Léky snižující i celkovou hladinu K⁺

5. Furosemid i.v.

6. Dialýza od 6,5 mmol/l

7. Prskyřice

15 j. Actrapidu ve 100ml 20% Glc

Moc se to nevyužívá. PŘ. u oligurického P (vyhneme se inf.) do dostupnosti dialýzy

Jen u acidózy s hypovolémií!

HI. u oligoanurických P (P s CHRS)

Vážou K⁺ ve střevě

5. HyperCa²⁺

Ca²⁺ > 2,6 mmol/l

- E:** v 90 %: **Primární hyperPTH a MM či meta do kostí**
sekund. hyperPTH, hypervit. D, sarkoidóza, hydrochlorothiazid/indapamid/chlortalidon=Ca²⁺ šetřící diuretika
- KO:** **polyurie, polydipsie, dehydratace** (← T = rehydratace), svalová slabost, letargie, kóma, zkrácení QT intervalu
- T:** Bezprostřední léčba hyperCa²⁺ do 3,5mmol/l obvykle **NENÍ NUTNÁ**. Symptomatická či hyperCa²⁺ nad 3,5mmol/l → **rehydratace** → **kalcitonin, bisfosfonáty, KS** (zvyšují kalciurii, zvyšují osteoresorpci) → **hemodialýza**

6. HypoCa²⁺

Ca²⁺ < 2,1 mmol/l

- E:** **hypoPTH, sekund. hypoPTH** (CHRS, hypovitaminóza D), **bisfosfonáty/cinacalcet**
- KO:** **tetanie + Trosseauových a Chvostůvův příznak**, prodloužení QT intervalu
- T:** akutní těžká: **Kalcium glukonát**
chronická: **vit. D + Ca²⁺**

ZBYTEK VIZ VYPRACKY nebo STR. 649, 650, 651, 652

87. Poruchy elektrolytového hospodářství a jejich léčba

Hyponatremie

- pokles sérové koncentrace Na pod 136 mmol/l, život ohrožující je koncentrace pod 120 mmol/l
- nejčastější porucha homeostázy u hospitalizovaných P
- RF: věk, léky (diuretika, NSAID)
- dělení dle osmolarity ECT:
 - a) hypoosmolární – vede k edému buněk
 - neurony se brání edému mozku obrannými mechanismy:
 - přesun IC iontů extracelulárně (hlavně K)
 - mezibuněčný transport osmolytů (glutamat) do astrocytů → edém astrocytů a ochrana neuronů, tato ochrana ale vyvolává neurologické symptomy – křeče, letargie, slabost
 - b) normální - pseudohyponatremie
 - c) hyperosmolární – sice hyponatremie, ale současně hyperglykemie, vysoká koncentrace urey, alkohol, manitol
- dělení dle volémie:
 - a) hypovolemická hyponatremie:
 - vzniká ztrátou Na iontů, které s sebou strhávají vodu, ztráta Na je ale větší než vody
 - hyponatremie se současnou deplecí Na (zásoby Na v těle jsou nižší)
 - renální ztráty: osmotická diuréza, diuretika, Addison, salt wasting nephropathy (chronická intersticiální nefritida), cerebral salt wasting syndrom (CSWS, vzniká po traumatu, nádoru CNS, dochází ke zvýšené sekreci BNP → ztráty Na a vody ledvinami)
 - extrarenální ztráty: průjem, pocení, ztráty do třetího prostoru (peritonitida, pankreatitida, ileus)
→ odlišení pomocí koncentrace Na v moči, pokud vysoká → renální ztráty X nízká → extrarenální ztráty
 - b) euolemická hyponatremie
 - SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece ADH
 - hypotyreóza
 - c) hypervolemická hyponatremie
 - vzniká retencí vody a iontů, neschopností vyloučit Na
 - hyponatremie se současnou retencí Na (zásoby Na v těle jsou vyšší)
 - příčiny: renální selhání, srdeční selhání, jaterní cirhóza s ascitem
→ odlišení renální a extrarenální příčiny pomocí koncentrace Na v moči
- klinický obraz:
 - závisí na rychlosti vzniku hyponatremie
 - vychází z edému mozku
 - akutní hyponatremie (do 48 h): bolest hlavy, nauzea, letargie, křeče až koma a smrt
 - mírná chronická (nad 48 h) může být asymptomatická, nebo zvýšené riziko pádu, poruchy paměti, chůze, zvýšené riziko osteoporózy → fraktury
 - hrozí plicní edém – nekardiální (edém mozku vede k ischemické odpovědi CNS → periferní vazokonstrikce → hydrostatický edém plic)
- laboratoř:
 - doplnit koncentraci Na v moči, osmolalitu séra a moči, koncentraci K, Mg, TSH a kortizol
- terapie:
 - cíl = dosáhnout bezpečné koncentrace Na (120 mmol/l)
 - hypovolemická hyponatremie:
 - zajistit negativní bilanci tekutin, nepodávat hypotonické tekutiny (tedy ne fyziologický roztok) - podává se 3% NaCl
 - opatrná korekce hyponatremie: u chronické max o 10 mmol/l za den, u akutní max o 2 mmol/l za hodinu
 - při rychlé korekci (o 2 mmol/h) hrozí osmotický demyelinizační syndrom (centrální pontinní myelinolýza nebo i extrapontinní, příznaky: pseudobulbární obrna, kvadruparéza až koma)
 - výpočet změny natremie po podání 3% NaCl:
$$\text{změna Na (na každý 1 l 3\%NaCl)} = (\text{koncentrace Na v podávaném roztoku} - \text{koncentrace Na v séru}) / \text{CTV} + 1$$
 - u chronické mírné hyponatremie se nepodává 3% NaCl, pouze se omezuje příjem tekutin
 - euolemická hyponatremie (SIADH):
 - demeclocyklin = kličkové diuretikum, které blokuje účinek AHD v ledvinách (WTF?)
 - antagonisté AHD = vaptany
 - u hypervolemické hyponatremie: omezení příjmu vody i soli, kličková diuretika

Hypernatremie

- zvýšení sérové koncentrace Na nad 145 mmol/l
- hypernatremie spojena s hyperosmolaritou ECT → přesun vody z buněk do ECT, neurony se brání zvýšením koncentrace iontů v buňce a zvýšením produkce osmoticky aktivních látek (díky tomu neurony zadržují vodu), na druhou stranu je tato kompenzace spojena s rizikem edému mozku při rychlé korekci hypernatremie

- příčiny:
 1. nadbytek hypertonických tekutin – totální parenterální výživa, enterální výživa, infuze, vzácně vysoký příjem vody v dietě
 2. zvýšené ztráty vody – diabetes insipidus
 3. snížený pocit žízně
- klinický obraz:
 - vychází z mozkové dehydratace
 - žízeň, apatie, slabost, zmatenost, agresivita, křeče, poruchy vědomí
- laboratoř:
 - koncentrace Na v moči
 - koncentrace glukózy, urey a kreatininu v séru
- léčba:
 - cíl = dosáhnout hodnoty 145 mmol/l
 - zaměřena na doplnění tekutin – roztok 5% glukózy nebo iontové roztoky
 - výpočet deficitu vody: $0,6 \times \text{tělesná hmotnost v kg} \times (\text{aktuální koncentrace Na v plazmě}/140)$
 - $0,6 \times \text{tělesná hmotnost} = \text{CTV}$
 - pro rychlost korekce platí stejné principy jako u hyponatremie
 - změna natremie po podání roztoku glukózy:
 - změna Na (na každý 1 l roztoku glukózy) = koncentrace Na v podávaném roztoku – koncentrace Na v séru/CTV +1

DRASLÍK

- přesuny K mezi ECT a ICT:
 - vstup K do buněk: inzulin, aldosteron, beta receptory SY
 - acidóza – H jde do buněk (vazba na IC ionty) výměnou za K (K jde z buněk), u alkalozy naopak
 - hyperosmolarita ECT - způsobí přesun vody z buňky, čímž se zvýší koncentrace K v buňce → vzniká gradient pro přesun K do ECT
 - katabolismus - K je ve vazbě na bílkoviny a glykogen, při katabolismu se uvolňuje
 - takže K z buněk do ECT při acidóze, katabolismu a hyperosmolaritě séra
- ovlivnění resorpce K v ledvině:
 - Na se vstřebává současně s Cl nebo výměnou za sekreci K⁺, H⁺ (vstřebání Na vytváří elektrický gradient)
 - ↑nabídka Na v moči → ↑sekrece K
 - ↑Cl v moči → ↓sekrece K (Na jde s Cl, čímž pak pro K nevzniká gradient)
 - ↑průtok moči v tubulech → ↑vylučování K (K rychleji odtéká a tím je ↑gradient pro sekreci, prostě ten secernovaný K rychle odtéká pryč a vytváří místo pro další K)
 - aldosteron – vylučování K
 - bikarbonáty nebo org. kyseliny (ketolátky, salicyláty, barbituráty) v moči → ↑sekrece K (elektricky přitahován)

Hypokalemie

- pokles sérové koncentrace K pod 3,5 mmol/l
- příčiny:
 1. nedostatečný příjem
 2. ztráty z GIT – zvracení (vede i k renálním ztrátám, protože vzniká dehydratace a sekundární hyperaldosteronismus), průjmy, tumory GIT produkující gastrin, VIP, ileostomie, střevní píštěle, vilózní adenom tlustého střeva
 3. ztráty renální - hyperaldosteronismus (primární či sekundární), diuretika, tubulopatie (Bartterův syndrom, Gitelmanův, Liddleův), glukokortikoidy (přes své mineralokortikoidní účinky), tubulotoxické léky (aminoglykosidy, amfotericin B, cisplatina)
 4. přesuny K z ECT do buněk – alkalóza, inzulin, zvýšený tonus SY, beta-sympatomimetika, teofylin, kofein
- klinický obraz:
 - může být asymptomatická
 - nauzea, vomitus, únava, slabost, zácpa
 - u těžší až rhabdomyolýza, vzestupná paralýza a respirační insuficience, paralytický ileus
 - arytmie: na EKG ST deprese, oploštění T vlny, prodloužení PQ intervalu až zástava srdce v diastole
- léčba:
 - u mírných perorální KCl, popř. zvýšit příjem K v dietě, přidat K šetřící diuretika
 - u těžších: podávání KCl iv. (do ČŽK – do PŽK by vznikaly flebitidy), max rychlost 0 20 mmol/l/hod (u rychlého podání hrozí arytmie až zástava srdce)

Hyperkalemie

- zvýšení sérové koncentrace K nad 5 mmol/l

- pseudohyperkalemie = vzniká chybou při odběru krve, hyperkalemie je způsobená hemolýzou odebraného vzorku krve
- příčiny pravé hyperkalemie:
 1. CHRI – při poklesu fce ledvin pod 25%
 2. léky – kalium šetřící diuretika, ACEi, beta-blokátory, NSAID, heparin (omezují výdej aldosteronu), cyklosporin, trimetoprim
 3. hypoaldosteronismus, Addisonova choroba
 4. vzácně tubulární syndromy – Gordonův syndrom
 5. katabolismus – rhabdomyolýza, rozpad nádoru
 6. přesuny z buňky - acidóza, deficit inzulínu, hyperosmolarita ECT
- klinický obraz:
 - asymptomaticky
 - slabost, únava, parestezie, motorická paralýza, kvadruplegie
 - EKG: hrotnaté T, rozšíření QRS, snížení amplitudy P vlny, prodloužení PQ intervalu (může vést až k idiovntrikulárnímu rytmu), hrozí asystolie nebo komorové arytmie
- léčba:
 1. snížit celkové množství K v organismu
 - kličková diuretika (40-120 mg furosemidu iv.) – účinnost jen při zachované diuréze, u P s CHRI a oligurií nefunkční
 - dialýza – u P s CHRI s oligurií
 - pryskyřice vyvazující K
 - kalcium polystyren sulfát nebo natrium polystyren sulfát
 - z pryskyřice se ve střevě uvolní Na nebo Ca a naváže se na ně K, K odchází stolicí ve vazbě na pryskyřici
 - nevýhody: účinek až za 1-2 dny, vyvolávají zácpu, nesmí se podávat dlouhodobě (nekrozy tlustého střeva)
 - další opatření: snížit přísun K v dietě, vysadit K šetřící diuretika
 2. snížit sérové kalium, respektive snížit toxicitu K
 - kalcium chlorid, kalcium glukonát - antagonizují toxický účinek K na kardiomyocyty, ale K v séru nesnižují
 - inzulin s glukózou
 - inzulin stimuluje vstup K do buněk (nutno s glukózou jako prevence hypoglykemie)
 - 15 j krátkodobého inzulínu v 100 ml 20% glukózy, účinek za 30 min
 - 40%glukoza – podávat jen do CŽK
 - alkalizace (8,4%infuzio natrii hydrogencarbonatis) – alkalóza stimuluje vstup K do buněk, jen u P s acidózou
 - beta-sympatomimetika
 - způsobují vstup K do buněk přímo a taky nepřímo přes zvýšení sekreci inzulínu
 - zvyšují ztráty K přes aktivaci RAA systému
 - efekt krátkodobý, příliš se v praxi nevyužívá, ale vhodné u P s CHRI, než bude dostupná dialýza, navíc P s CHRI je převodněný, nemůžeme mu podávat infuze

VÁPŇÍK

- 40% Ca je vázáno na albumin → celková kalcemie je závislá také na albuminemii, fyziologický význam má jen ionizované Ca
- Při alkalóze se zvyšuje vazba Ca na albumin, čímž klesá ionizovaný Ca, u acidózy naopak
- hladina regulována pomocí PTH, vit D a kalcitoninu
- PTH
 - z příštítných tělísek
 - stimul pro jeho vyplavení – hypoCa, hyperfosfatemie, katecholaminy
 - aktivuje vit D (1- α -hydroxylasa v ledvině), stimuluje resorpci kosti, zvyšuje resorpci Ca v ledvině a naopak stimuluje exkreci fosfátů v ledvině, zvyšuje absorpci Ca ve střevě (i nepřímo pomocí aktivace vit D)
- kalcitriol = vit D3
 - stimulace: hypoCa, hypofosfatemie, PTH
 - aktivován na aktivní formu hydroxylací v ledvině a v játrech
 - zvyšuje resorpci Ca a fosfátů ve střevě i ledvině, novotvorba kosti při fyziologických koncentracích, při vyšších koncentracích resorpce kosti
- kalcitonin
 - z parafolikulárních C-buněk štítné žlázy
 - uvolňován při vysoké hladině Ca
 - snižuje hladinu Ca – novotvorba kosti, snížená resorpce ve střevě, zvýšená exkrece Ca a fosfátů

Hyperkalcemie

- vzestup sérové koncentrace ionizovaného kalcia nad 2,6 mmol/l
- pseudohyperkalcemie = vzestup celkového Ca při normální hladině ionizovaného Ca

- příčiny: zvýšená absorpce ve střevě, zvýšené uvolňování z kostí, snížená renální exkrece či kombinace

1. hyperCa závislá na PTH

- primární hyperparatyreóza – obvykle asymptomatická, vyšší, život ohrožující kalcemie (nad 3,25 mmol/l) spojeny spíše s malignitou
- sekundární hyperparatyreóza
 - zvýšená sekrece PTH v reakci na hypokalcemii:
 - ➔ u CHRI – jednak snížená tvorba vit D v ledvině, jednak snížená exkrece fosfátů v ledvině → hyperfosfatemie, součin fosfátů a Ca v plazmě je konstantní, když se zvýší fosfáty, klesá Ca a naopak
 - ➔ hypovitaminóza D – malnutrice, malabsorpce tuků (nevstřebávají se ani vitaminy rozp. v tucích), renální nebo jaterní dysfunkce – nedochází k aktivaci na aktivní vit D3
 - ➔ akutní pankreatitida – Ca se váže na MK a vznikají vápenatá mýdla
 - ➔ osteoblastické metastázy – Ca se ukládá do kostí
 - sekundární hyperparatyreóza je tedy spojena primárně s hypoCa!
 - k hyperCa dojde u P po transplantaci ledviny, kdy nová ledvina tvoří vit D, ale příštítná tělíska stále tvoří hodně PTH
- terciální hyperparatyreóza – na pokladě sekundární hyperparatyreózy dojde hyperplazii příštítných tělísek, produkce PTH se stane autonomní → hyperkalcemie
- familiární hyperparatyreóza – MEN I, MEN II
- FHH = familiární hypokalciriurická hyperkalcemie po mutaci kalciového receptoru, tato mutace způsobí nedostatečné tlumení sekrece PTH z příštítných tělísek

2. hyperCa nezávislá na PTH

- hyperkalcemie u malignit
 - zvýšená resorpce kosti – mnohočetný myelom
 - tvorba PTHrP (= PTH related peptid) nádorem
 - tvorba kalcitriolu - lymfomy
- intoxikace vitamínem D
- sarkoidóza – nadprodukce kalcitriolu
- léky – thiazidy, vysoké dávky vit A, teriparatid (analog PTH)
- milk-alkali syndrom – u P se žaludečním vředem při zvýšeném příjmu mléka a alkálií
- imobilizace – Ca se uvolňuje z kostí
- parenterální výživa, akromegalie, hypertyreóza, feochromocytom (katecholaminy zvyšují sekreci PTH)

- klinický obraz:

- mírná – asymptomatická, nebo únava, deprese, zácpa
- kost – nedostatečně kalcifikovaná, projasnění na RTG, spontánní fraktury
- snížená neurosvalová dráždivost – svalová slabost, zácpa
- hyperkalciurie → urolitiáza, osmotická diuréza → polyurie, dehydratace, polydypsie
- zkrácení QT intervalu, arytmie
- arteriální hypertenze z periferní vazokonstrikce
- zvýšená srdeční kontraktilita
- GIT příznaky – pankreatitida, cholecystolitíza
- neurologické příznaky (letargie, zmatenost až koma), křeče vzácné
- Ca nad 3,75 mmol/l → hyperkalcemická krize = život ohrožující stav, hrozí zástava srdce v systole

- léčba:

- u P s mírnou hyperCa (do 3) není léčba nutná, dokonce ani u P s déletrvající hyperCa do 3,5 mmol/l
- rehydratace – důležitá proto, že osmotická diuréza při hyperkalcemii způsobí hypovolemii, čímž se sníží vylučování Ca ledvinami a zvyšuje se koncentrace Ca v séru
- parenterální aplikace kalcitoninu (parenterálně proto, že kalcitonin je bílkovina) – krátkodobý efekt, rychle vzniká tolerance, od kalcitoninu se proto upouští
- bisfosfonáty – tlumí resorpci kosti
- glukokortikoidy (prednison) – inhibují tvorbu vit D, zvyšují kalciurii
- u těžké formy nereagující na léčbu - hemodialýza

Hypokalcemie

- pokles sérového kalcia pod 2,1 mmol/l

- příčiny:

1. primární hypoparatyreóza

- paratyreoidektomie, tyreoidektomie
- poškození ionizujícím zářením při terapii hyperfunkční ŠŽ

- AI polyglandulární syndrom
- DiGeorgův syndrom – hypoplasie thymu a příštítných tělísek, anomálie srdce a oblouku aorty

(ze sekundárních hypoparatyreoz vede k hypokalcemii jen deplece Mg, protože Mg je nutná pro sekreci PTH, ostatní sekundární hypoparatyreozy jsou způsobeny hyperkalcemií)

2. sekundární hyperparatyreóza

3. pseudohyperparatyreóza – rezistence receptorů pro PTH → PTH zvýšeno, ale Ca nízké

4. léky

- inhibitory kostní resorpce (kalcitonin, bisfosfonáty)
- kalciové chelátory – např. fosfáty
- cinacalcet – aktivátor kalciového receptoru (ten je fyziologicky aktivován vápníkem, jeho aktivace tedy vede k tlumení sekrece PTH)
- foscarnet – antivirotikum tvořící komplexy s Ca

- klinický obraz:

- zvýšená neurosvalová dráždivost = tetanie (způsobuje ji hypoCa, hypoMg, alkalóza, hyperNa a hyperK)
 - mírné projevy – parestezie
 - těžké projevy – laryngospasmus, křeče fokální až generalizované
- hypotenze, snížená srdeční kontraktilita
- prodloužení QT intervalu, hrotnaté T, vzácně arytmie
- psychické změny – úzkost, deprese

- dif dg:

- PTH snížené u hypoparatyreozy, u hypoMg
- PTH zvýšené u CHRI, hypovitaminoze D, pseudohyperparatyreozy
- fosfáty snížené u deficitu vit D
- fosfáty zvýšené u sekundární hyperparatyreozy

- léčba:

- akutně vzniklé, závažné hypokalcemie s křečemi – kalcium glukonát iv. (1-2 g 10% roztoku, kapat 15 min)
- mírnější formy – vit D a Ca perorálně
- pokud přítomna i hypomagnesemie – magnesium sulfát (1-2 g 10% roztoku, kapat 15 min)
- u P s CHRI – aktivní formy vit D

Hyperfosfatemie

- ledviny mají velkou schopnost vyloučit fosfáty

- pseudohyperfosfatemie – vzniká interferencí s analytickými metodami, při hyperlipidemii, hyperglobulinemii, hyperbilirubinemii a hemolýze

- příčiny:

1. akutní nebo chronická **renální insuficience**
2. uvolnění fosfátů z rozpadajících se buněk
 - **tumor lysis syndrome** – syndrom z rozpadu nádorových buněk, vzniká po chemoterapii, krom fosfátů se do krve dostává i K a kys močová (hrozí ASL)
 - rhabdomyolýza – také hrozí ASL (toxicita Mb na buňky PT)
3. zvýšená tubulární resorpce fosfátů v PT – **hypoparatyreóza**
4. léky – laxativa obsahující fosfáty, bisfosfonáty, vit D, liposomální amfotericin B

- léčba:

- u P s renálním selháním – hemodialýza, u CHRI navíc omezit fosfáty v dietě, vazače fosfátů
- u P s normální fcí ledvin – fyziologický roztok – prosté naředění

Hypofosfatemie

- pseudohypofosfatemie – u P s paraproteinemii interferuje paraprotein s fosfáty při analytickém stanovení

- příčiny:

1. redistribuce z ECT do ICT
 - hyperalimentace = intenzivní enterální a parenterální výživa vede k zvýšené inzulinemii, při glykolýze se uvolňují fosfáty do krve a jsou vyloučeny ledvinami, dochází tedy k depleci fosfátů v organismu
 - akutní respirační alkalóza – při alkalóze vystupuje H⁺ z buněk, zvyšuje se pH v buňce, což stimuluje glykolýzu
 - syndrom „hladové kosti“ – po paratyreidektomii vymizí vliv PTH na kost, která je osteopenická, hypomineralizovaná, převládá vliv kalcitoninu a ukládají se fosfáty a Ca do osteopenické kosti
2. snížená absorpce ve střevě
 - nedostatečný příjem v dietě – vzácné, musí jít o kombinaci více faktorů

- antacida s Al nebo Mg – interakce s fosfáty, nevstřebávají se
 - průjmy, hlavně steatorea
 - **deficit vit D** nebo rezistence tkání na vit D
3. zvýšená renální exkrece
- **hyperparatyreoz** (primární, sekundární i terciální)
 - deficit vit D nebo rezistence na vit D
 - osmotická diuréza
 - Fanconiho syndrom - tubulopatie
4. refeeding syndrom – po dlouhodobém hladovění a následné realimentaci, při hladovění se stimuluje glykolýza, katabolismus proteinů a lipolýza (u katabolismu se uvolňují fosfáty, K, Mg do krve, následně se vyloučí a dojde k jejich depleci), po příjmu potravy se aktivuje anabolismus, při kterém se tyto minerály ukládají do buněk → snížení jejich sérových koncentrací
- klinický obraz:
- symptomatická je jen těžká hypofosfatemie pod 0,3 mmol/l
 - hypofosfatemie → ↑vit D → kostní resorpce → hypokalcemie, hyperkalciurie (→ urolitiíza), osteomalacie
 - encefalopatie – parestezie, zmatenost, křeče
 - svalová slabost, srdeční selhání, slabost dýchacích svalů, dysfagie, ileus
 - proximální myopatie až rhabdomyolýza, hemolýza
- dif dg: pomocí frakční exkrece fosfátů (podíl iontů, který se dostane do definitivní moči z celého profiltrovaného množství)
- nízká frakční exkrece (pod 5%) → redistribuce fosfátů do buněk nebo ztráty extrarenální
 - vyšší frakční exkrece (nad 5%) → renální příčiny
- léčba:
- u P s deficitem vit D → suplementace vit D
 - u symptomatických P → suplementace fosfátů (kalium hydrogenufosfát)

Hypomagnesemie

- jedna z nejčastějších elektrolytových poruch, je poddiagnostikovaná
- příčiny:
1. střevní
 - malabsorpce
 - chronické průjmy
 - akutní pankreatitida
 - abúzus alkoholu
 - zvýšený denní příjem fosfátů – s Mg interferují, nevstřebává se ani jedno
 - dlouhodobé odsávání z NGS
 2. renální
 - léčba **diuretiky** – nejčastěji, kličková i thiazidová
 - u DM – zvýšená exkrece fosfátů, která je způsobena glykosurií
 - deplece fosfátů y hyperkalcurie
 - nefrotoxické léky
 - vrozené tubulopatie – Bartterův a Gitelmanův syndrom
- klinický obraz (podobný hypokalcemii):
- ataxie, svalová slabost, křeče, pozitivní Chvostkův a Trousseauův příznak
 - u těžké hrozí život ohrožující arytmie typu torsades de pointes
 - často současně s hypokalemií a hypokalcemií (deplece Mg vede ke sníženému vylučování PTH)
- dif dg: pomocí frakční exkrece Mg, podobně jako u fosfátů
- léčba:
- asymptomatická mírná – perorální substituce
 - těžká symptomatická – magnesium sulfát iv.
 - amilorid = K šetřící diuretikum, snižuje močové ztráty Mg

Hypermagnesemie

- Mg se volně vylučuje do moči → hypermagnesemie vzácně
- vzniká jen při podávání vysokých dávek Mg (např při preeklampsii) nebo u P se sníženou fci ledvin
- klinický obraz: asymptomatická, nebo parestezie, svalová slabost až bradykardie, hypotenze a útlum dech centra
- léčba: u P s útlumem dech centra – kalcium glukonát iv., u P se selháním ledvin hemodialýza

21B Metabolické kostní nemoci

Definice

Heterogenní skupina chorob charakterizovaná poruchou metabolismu kostní tkáně vedoucí k **úbytku** kostní hmoty, **změně složení** kostní tkáně a **narušení architektiky** kostí, to vede ke snížení pevnosti a biomechanické odolnosti.

1. Osteoporóza
2. Osteomalacie
3. Pagetova ch.
4. Osteogenesis imperfecta

1. Osteoporóza

Definice

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované **progresivním úbytkem mineralizované kostní tkáně** a **poruchou její mikroarchitektiky**, což má za následek **snížení mechanické odolnosti** a **zvýšené riziko nízkotraumatických zlomenin**.

V běžné praxi je posuzování mikroarchitektiky složité, a proto zjednodušeně můžeme definovat osteoporózu jako: **Snížení BMD (Bone Mineral Density = Kostní denzity) v bederní páteři nebo v proximálním femuru o více než 2,5 směrodatné odchylky pod průměr BMD u mladých zdravých osob**, při současném vyloučení jiného kostního onemocnění, které by tento pokles způsobovalo.

T-skóre = 1 směrodatná odchylka od průměrné hodnoty BMD v $[g/cm^2]$ u mladých zdravých dospělých osob téhož pohlaví.

„Normální nález“: **BMD ≥ -1 T-skóre** (tj. nejhůř -1 T-skóre)

„Osteopenie“: **BMD = mezi -1 až -2,5 T-skóre**

„OSTEOPORÓZA“ **BMD $\leq -2,5$ T-skóre** (tj. -2,5 a horší (třeba -2,8))

CAVE! U dětí, **mladších osob** do 50 let a **premenopauzálních žen** hodnotíme Z-skóre = 1 SD od průměrné BMD pro osoby téhož **věku** → je-li Z-skóre ≤ -2 SD = „významně snížená BMD vzhledem k věku“; Je-li Z-skóre lepší tzn. nad -2 = „přiměřený nález“

- **BMD** je zodpovědná za pevnost kostí asi ze **75 %**, **mikroarchitektika** a **kvalita** (daná mikropoškozeními, geneticky podmíněným složením matrix) asi z **25 %**.

Epidemiologie

- velmi časté onemocnění → odhaduje se, že tím trpí více cca 900 000 osob starších 50 let
- 2x častěji ženy
- incidence narůstá s věkem
- naprostá většina zlomenin po 55. roce u žen a po 65. roce u mužů je podmíněna osteoporózou
 - 50 % kompresivní fr. obratlů
 - 20 % fr. proximálního femuru (krčku) a distálního předloktí
 - **50 % postižených osteoporotickou frakturou zůstává trvale invalidizována nebo odkázána na cizí pomoc!**
 - **10 – 20 % P umírá na komplikace zlomeniny do 1 roku!** (P neumírá na fr. jako takovou, ale třeba na to, že se dostane do nemocnice, tam jenom leží, dostane pneumonku nebo uroinfekt → urosepsi a na to zemře)

Etiologie

1. PRIMÁRNÍ osteoporóza

a) **involuční (senilní)** (po 65. roce, ženy : muži = 2 : 1)

- typické jsou **neobratlové** fr. (80 % všech)

b) **idiopatická** (např. u mladé osoby bez známé příčiny)

2. SEKUNDÁRNÍ osteoporóza

a) **postmenopauzální**

- typické jsou **obratlové** fr.

b) **FARMAKOLOGICKY** navozená: **KS indukovaná** (3. nejčastější), warfarin, PPI, cytostatika, thyreostatika aj.

c) **ENDOKRINNÍ**

c1) **primární hyperparathyreóza**

c2) **hyperthyreóza**

c3) **primární a sekundární hypogonadismus**

- c4) Cushingova ch.
- c5) DM
- d) GIT
 - d1) malabsorpční sy
 - d2) chronická jaterní insuficience
 - d3) IBD
- e) MM, myeloproliferativní sy
- f) Renální osteopatie
- g) CHOPN
- h) chronická zánětlivá onemocnění (SLE, RA aj.)
- i) imobilizace a nízká fyzická aktivita (např. i u neuromuskulárních a neurologických chorob)

RF: předčasná menopauza, kouření, abusus alkoholu, +RA, věk, ženské pohlaví + **RF pádů:** svalová slabost, hypotenze

Patofyziologie

Osteoporóza je výsledkem dlouhodobé nerovnováhy mezi **osteoresorpcí** a **novotvorbou kosti**.

- tedy základní mechanismy jsou:
 - a) ↑resorpce = typické pro **postmenopauzální** (estrogeny brání resorpci)
 - b) ↓novotvorba = typické pro **KS indukovanou** (KS inhibují osteoblasty)
 - c) kombinace = typické pro **involuční**

- určitý pokles BMD je fyziologický, avšak s narůstajícím věkem se pokles zrychluje
 - běžný fyziologický pokles BMD k osteoporóze většinou nevede
 - osteoporóza nastává při **akcentaci fyziologického poklesu BMD** či **vlivem různých onemocnění**, která pokles zrychlují
 - riziko osteoporózy ovlivňuje také **maximum BMD mezi 25. a 30. rokem** (protože ženy dosahují nižšího maxima, nastává u nich, zejména po menopauze, osteoporóza dříve), tedy i **nízké maximum je rizikové**

Klinický obraz

- dlouho asymptomatická, často náhodný nález na RTG
- 1. příznakem je **osteoporotická nízkotraumatická fraktura** – nejčastěji:
 - kompresivní fr. obratle** (převažující lokalizace u **postmenopauzální**)
 - zlomeniny distálního radia**
 - zlomeniny proximálního femuru**
 - zlomeniny **proximálního humeru**
 - zlomeniny **žeber**
 - zlomeniny **pánve a tibie**

KO zlomeniny obratle: často **asymptomatické**
 většinou dlouhodobou kumulací mikropoškození → **chronické intermitentní bolesti** zad
 méně často po prudkém pohybu či při zvedání břemene → **silná prudká bolest** zad

Diagnostika osteoporózy

- na osteoporózu musíme myslet:
 1. u každé fr., která vznikla po nepřiměřeně malém úrazu
 2. u každé kompresivní fr. obratle
 3. u fr. u níž byly na RTG zjištěny známky osteoporózy
- většina P je asymptomatická, u většiny P se na osteoporózu přijde v rámci **SCREENINGOVÉHO vyš. rizikových sk.!**

Anamnéza (prodělané fr., bolesti zad, RF)

Fyzikální vyš. (hm. a **výška** (došlo-li k poklesu o 3cm → v. s. kompresivní fr. obratle! → RTG páteře))

Kostní denzitometrie (metodou **DXA** = Dual-energy X-ray Absorptiometry) → **BMD [g/cm²] = ≤ -2,5 T-skóre** → **vyloučíme-li jiné příčiny nízké BMD př. osteomalacii, primární hyperPTH, Pagetova ch. → můžeme říci, že P má osteoporózu → určíme etiologii**

- standardně se měří z **prox. femuru a lumbální páteře**

- indikace k denzitometrii: nízkotraumatická fr., věk nad 65 let, postmenopauza + min. 1 RF, P s rizikem sekundární osteoporózy, monitoring terapie osteoporózy
- myelom může způsobovat jednak osteolytická ložiska, jednak paraneoplasticky osteoporózu

Diagnostika etiologie

Anamnéza (OA, FA, věk)

Fyzikální vyš. (např. Cushingoidní habitus, známky tyreotoxikózy aj.)

RTG Th a L páteře (mám-li podezření na malignitu (metastázy, MM) → RTG/CT/scinti skeletu)

Laboratoř: - Ca^{2+} a P – měly by být v normě → není-li → pátráme po sekundární příčině (př. ↓ u osteomalacie a ↑ u primární hyperPTH)
- **kostní markery**: základem je **PINP (N-terminální propeptid prokolagenu typu I)**, **kostní izoenzym ALP** = odráží novotvorbu, základem je **CTX-1 (C-terminální telopeptid kolagenu typu I)**, **kostní izoenzym ACP** = odráží resorpci
- urea, kreatinin, ALP, GMT, TSH, glykemie, KO, FW, konc. 25(OH)D a PTH, ELFO bílk. (asi na HOK malignity?)

Kostní biopsie (mám-li podezření na nějakou jinou patologii)

Odhad rizika zlomeniny

Je důležitý proto, abychom **racionálně indikovali farmakoterapii** (největší prospěch z léčby budou mít P s největším rizikem zlomeniny).

- vyjadřujeme jako **riziko nízkoprahové fr. v následujících 10 letech** – př. 20 %/10 let (něco jako riziko fatální KV příhody do 10 let)
- závisí na 6: **BMD, věku, anamnéze fraktur, +RA na osteoporotickou fr. u rodičů, kouření, pohybové aktivitě**
→ riziko se vypočítá podle **algoritmu FRAX**

Terapie

cílem je **snížit riziko fraktur a mortalitu**

Nefarmakologická terapie

Pravidelná pohybová aktivita, redukce „pádotovnrých“ léků :D – antihypertenziva při hypotenzii, BZD aj., vyloučení nadměrné zátěže, nekouřit, prevence pádů

Suplementace vit. a Ca^{2+}

Vždy suplementace vit. D cca 800 IU a Ca^{2+} cca 1000 – 1200 mg

Farmakoterapie

indikována u **každé diagnostikované osteoporózy (BMD = $\leq -2,5$ T-skóre)** a u osteopenie, pokud měl P nízkotraumatickou fr.

LV1: Bisfosfonáty (alendronát p.o. 1x/den, ibandronát p.o. 1x/měs nebo i. v. 1x/3měs, zolendronát i.v. 1x/rok)

MÚ: Chelatuje Ca^{2+} v kostech a komuluje se v kostech → když osteoklast odbourá kost → uvolní se bisfosfonáty → utlumí metabolismus osteoklastu → apoptóza → **antiresorpční efekt**

NÚ: osteonekróza čelistí!, hypo Ca^{2+}

LV2: Denosumab = Ab proti RANKL (RANK ligandu) → osteoklasty mají RANK R a po navázání RANKL se aktivují a diferencují → **antiresorpční efekt**

LV3: teriparatid = rekombinantní lidský PTH → při intermitentním podávání PTH má PTH osteoanabolický účinek

- je velmi **drahý**, určený pouze u **závažných případů** nebo u **KS indukované osteoporózy!**

Specifické případy osteoporózy

substituce estrogenery → u předčasné menopauzy nebo u hypogonadismu u dívek (léčbu řídí gynekolog), NÚ: ↑ riziko ca prsu

substituce androgeny → u mužského hypogonadismu, NÚ: ↑ ca prostaty

2. Osteomalacie

Definice

Osteomalacie je metabolické onemocnění skeletu charakterizované **poruchou mineralizace** kostí z různých příčin (nejčastěji při deficitu vit.D) vedoucí ke **změkčení kostí**, což má za následek **deformity** a **zvýšenou fragilitu kostí**.

- obdobná porucha v dětství vede k **rachitidě**

Rozdíl oproti osteoporóze

u osteoporózy je hustota kosti nižší, ale mineralizace je zachovaná | u osteomalacie je snížená mineralizace, bývá nižší BMD než u osteoporózy

Epidemiologie

- u jinak zdravých osob je vzácná, častější hl. mezi seniory v pečovatelských službách (tam i 5 %)

Etiologie

- 1. Nedostatek účinku vit. D:** **malabsorpční sy, nedostatek v dietě + nedostatek slunečního záření**
vitamin D-dependentní rachitida I. typu = AR deficit 1 α -hydroxylázy
chronická renální insuficience = **nedostatečná hydroxylace 1 α -hydroxylázou**
deficit 25-hydroxylázy
vitamin D-dependentní rachitida II. typu = AR rezistence cílových tkání na vit. D3
- 2. Farmakologicky navozený deficit vit. D:** **bisfosfonáty** bez suplementace vit. D a Ca²⁺, barbituráty, fenytoin, rifampicin
- 3. Systémová acidóza:** renální tubulární acidóza
- 4. Hypofosfatemie:** geneticky podmíněné ztráty fosfátů ledvinami, Fanconiho sy, paraneoplasticky, ↓vstřebávání (antacidy)

Klinický obraz

- mírné formy jsou asymptomatické, náhodný nález

1. Svalová slabost – kvůli hypoCa²⁺
2. Difuzní bolesti kostí (citlivé na poklep)
3. Deformace skeletu a „kachní chůze“ – šavlovité tibie, ↑hrudní kyfóza
4. Patologické fr. – obratlů

Diagnostika

Nález u nedostatku účinku vit. D: **hypoCa²⁺, hypoP, ↑ALP, ↑PTH, ↓25-OH-vit-D** (toto nebude u rezistence na vit. D3)
= nález **sekundární hyperparathyreózy**

Nález u hypofosfatemické osteomalacie: hyperfosfaturie

RTG: **Looserovy zóny** = pseudofrakturny = zóny projasnění kortikální kosti kolmo k dlouhé kosti

Kostní denzitometrie: většinou pod -4 T-skóre

Terapie

Dle příčiny

substituce vit. D + Ca²⁺ vždy společně! ← u těžších forem nebo u malabsorpce podáváme **parenterálně**
u hypofosfatemické: **substituce fosfátů**

3. Pagetova ch. – JE TO ČASTĚJŠÍ NEŽ OSTEOMALACIE! – UMĚT!!!

Definice

Pagetova ch. (osteodystrophia deformans) je **lokalizované benigní multifokální progredující** metabolické onemocnění skeletu charakterizované **poruchou remodelace** navozující **hypertrofii a abnormální kostní strukturu** → přesto je zvýšené riziko fraktur.

Tak jako osteoporóza je to **progresivní metabolické** onemocnění skeletu, avšak na rozdíl od ní je **lokalizované multifokální**. Dochází u ní k **poruše remodelace** navozující sice **hypertrofickou**, avšak **ABNORMÁLNÍ kostní strukturu** – tzn. že nemá normální lamelární strukturu, nýbrž **chaotickou „plstovitou“** strukturu = ↑objem, za cenu ↓pevnosti → to se projevuje **zduřením na kostech + ↑rizikem fraktur**.

Epidemiologie

2. NEJČASTĚJŠÍ metabolické onemocnění skeletu!

- typicky v 5. – 6. dekádě, muži o něco častěji (3:2)

Etiopatogeneze

nejasná, multifaktoriální (genetické f., f. perzistující infekce)

Patofyziologie: V kostech je multifokálně vystupňovaná resorpce (až 10x), kvůli poruše regulace osteoklastů → (to by až tak nevadilo, ale) novotvořená kost nemá lamelární strukturu, nýbrž má **chaotickou „plstřovitou“ strukturu** = **větší objem, menší pevnost** → proto nacházíme **zduření na kostech**

Klinický obraz

počet kostí: **monoostotická** x **polyostotická** forma

lokalizace: **lebka** (mohou být i neuro projevy), **páteř, sternum, pánev, femur**

- **potíže má jen 10 % P**

bolest, deformace, lokální ↑teploty (vyšší průtok krve plstřovitou kostí)

Komplikace: útlak nervů → např. až hluchota; fraktury; osteosarkom

Diagnostika

RTG, Scinti skeletu, ↑↑↑ALP (normální GGT)

Terapie

LV1: Zolendronát

4. Osteogenesis imperfecta

- dědičná porucha kolagenu typu I → fragilita skeletu, zubů, modré skléry, porucha růstu

T: Ca²⁺, vit. D, bisfosfonáty

5. Osteitis fibrosa cystica, osteopetróza – str. 340, 341

22B Poruchy metabolismu purinů, dna a ostatní krystaly indukované artropatie

Puriny a jejich metabolismus

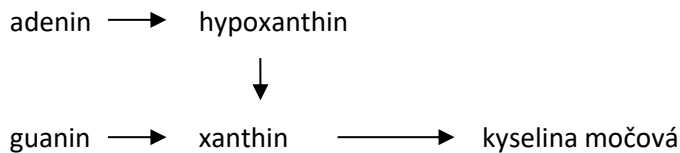
- puriny a pyrimidiny jsou heterocykly, které jsou součástí nukleotidů (resp. NK)

- mezi **puriny** patří: **adenin, guanin**

- vylučovány jsou močí

a) prekurzorem pro syntézu je **ribóza-5'-fosfát**

b) degradace: (**enzym xantinoxidáza** – zajišťuje jak přeměnu hypoxantinu na xantin tak i xantinu na kys. moč.)



Poruchy metabolismu purinů

- mohou být jak na úrovni **syntézy**, tak na úrovni **degradace**

a) Poruchy syntézy purinů = dědičné enzymopatie (vzácné)

1. Zvýšená aktivita PRPP syntázy (zajišťuje fosforylaci ribóza-5'-fosfátu na fosforibosyl-difosfát)

X-vázané onemocnění

↑ aktivita PRPP → ↑ tvorba purinů de novo, což provází i nutnost jejich ↑ degradace → ↑ koncentrace **kys. močové** → **sekundární dna**

2. Deficit adenylo-sukcinát-lyázy (enzym uplatňující se v syntéze purinů)

nedostatek adenylosukcinátlyázy → hromadění adenylosukcinázy a nedostatek purinů →

typ I = psychomotorická retardace a epilepsie

typ II = svalová hypotonie, křeče, autismus

terapie: **substituce adeninem** + **alopurinol** (blokáci xantinoxidázy se snižuje degradace purinů)

b) Poruchy degradace purinů

1. Deficit xantinoxidázy

AR dědičné

- kys. močová je nahrazena xaninem a hypoxaninem → xantinurie → xantinové kameny

→ jedná se o **benigní onemocnění**, doporučuje se snížit příjem purinů ve stravě (např. v mase, luštěninách)

2. Deficit adenosindeaminázy

AR nebo X-vázané

- hromadí se adenosin (mimo jiné v lymfocytech) a adenin → vznikají močové konkrementy, je výrazná lymfopenie

→ rozvíjí se SCID → časté infekce

terapie: **transplantace KD** + **substituce adenosindeaminázy**

c) Poruchy šetřící cesty

1. Lesh-Nyhanův sy – **NEJČASTĚJŠÍ** enzymopatie z výše uvedených – postihuje **DĚTI**

- X-vázaný nedostatek nebo defekt enzymu zajišťujícího **regeneraci nukleotidů** z purinových bazí → proto je zapotřebí zvýšená syntéza purinů → zvýšený katabolismus purinů → důsledkem je hyperurikémie → **urátové konkrementy**

klinický obraz: nejprve viditelné krystaly v pomočené plínce → později psychomotorická retardace, křeče, zvracení, sebepoškozování + dnavé záchvaty v dětství a urátová nefropatie v dětství → umírají kolem puberty

terapie: **alopurinol** + **nízkopurinová dieta** + **zvýšený pitný režim**

1. Hyperurikémie a dna

Hyperurikémie = ↑konc. kys. močové v krvi

- kys. močová je jednak **konečným produktem metabolismu purinů** a jednak pochází z **potravy** (hl. maso, vnitřnosti)
- kys. močová je **nerozpustná slabá kys.**, která má **antioxidační charakter**, dostává se do glomerulárního filtrátu, ale z **90% se resorbuje zpět**

- hyperurikémii dělíme na: **1. Primární** = NEMÁ jednoznačně známou příčinu
 2. Sekundární = MÁ jednoznačně známou příčinu

- k hyperurikémii dochází při: a) zvýšeném katabolismu nukleotidů
 1. cytostatické léčbě – rozpad nádorových bb. včetně jejich DNA
 2. myeloproliferativní, lymfoproliferativní onemocnění a karcinomy
 3. těžké katabolické stavy

 b) sníženém vylučování kys. močové

1. renální insuficience

2. vlivem thiazidových diuretik!

 c) nadměrným příjmem purinů v potravě

1. z masa, vnitřností, luštěnin, ale RF je i alkohol, fruktóza

- kys. močová se lépe vylučuje v alkalickém prostředí – proto se při léčbě **uroliázy** (způsobena uráty = soli kys. močové) se **moč uměle alkalizuje**

- hyperurikémie často doprovází **metabolický sy**

Dna (pakostnice) = nejčastější krystaly indukovaná artropatie

Definice

- dna je klinickou manifestací **hyperurikémie**

= je to metabolicky podmíněné chronické zánětlivé onemocnění způsobené **poruchou metabolismu purinů** → způsobující hyperurikémii → vedoucí k **ukládání krystalů natrium-urátu do kloubů** → vedoucí k **aseptické artritidě**

Epidemiologie

- 2x častěji jsou postiženi muži, postihuje cca 1 % populace (CAVE! Hyperurikémie u 15% populace!), incidence stoupá s věkem

- prevalence dlouhodobě roste = dává se to do souvislosti s nevhodnými stravovacími návyky a se ↑příjmem alkoholu

- častý výskyt s metabolickým sy (nebo s jeho jednotlivými nosologickými jednotkami, které jej tvoří)

Klasifikace

dělíme na: **1. Primární (idiopatická) (90%)**

 - příčina není známa

2. Sekundární

 - hyperurikémie je důsledkem jiného onemocnění (popř. léčby tohoto onemocnění) viz výše

Patofyziologie

- hyperurikémie vede k → tvorbě **mikrokrystalků kys. močové** → ty jsou **fagocytovány leukocyty** a tím se **aktivuje zánět** → fagocyt není schopen je rozložit → rozpadá se a tím se uvolňuje množství **hydrolytických enzymů**

- dnavý záchvat: vzniká když se **mikrotofy** (nahromaděné krystalky urátu v kloubech) **rozpadnou** (např. traumatem) → vzniká **akutní aseptický zánět kloubu**

- krystalky kys. močové se lépe tvoří v chladu, proto snáze vznikají **v akrech**

Klinický obraz – 4 stádia

1. asymptomatické = pouze hyperurikémie

2. akutní stádium: **Dnavý záchvat** = intenzivní bolestivý zánět 1 či více kl. = oteklý, zarudlý, kůže napjatá a lesklá
- nejčastěji MTP kl. palce a kloubů DKK (nárty, kotníky, kolena), ale může i jiné kl.
- často vzniká přes noc a trvá několik dní
- nejčastěji tedy jako mono- či oligoartritida

3. interkritické období: - P záchvat odezněl → ale u většiny nastane do 1 roku znovu (u menšiny je jen 1 záchvat za život) → to kdy ho dostane je nepředvídatelné, P to však může ovlivnit dietou, abstinencí alk. a farmakoterapií

4. chronické stádium (do něj přejde jen menšina P): = **chronický zánět v kl.**, který je střídán **dnavými záchvaty**
→ vzniká **destrukce** a **deformace kl.** (kvůli chron. synovitidě)
- u 1/3 P nalézáme **dnavé tofy** (v kl., na ušním boltci) = krystalky natrium-urátu

Komplikace

Postižení **LEDVIN**:
1. **urátová urolitiáza**
2. **intersticiální nefritida** (usazením krystalů v intersticiu) ← ta je v pohodě, k ledvinnému selhání nedochází
3. **ATN = akutní tubulární nekróza (např. při tu-lysis-sy)** ← ta není v pohodě, vede k ledvinnému selhání a k vysoké mortalitě

- Dna se často vyskytuje s obezitou, AH, DM, dyslipidemií = tedy častý výskyt s metabolickým sy

Diagnostika

absolutní průkaz dny = **PRŮKAZ KRYSTALŮ natrium-urátu z punkce** (kolenního) **kloubu** (v polarizačním mikroskopu)
- jinak pro dg. svědčí splnění klinických kritérií (viz str. 706) a nález hyperurikémie

Laboratoř: **hyperurikémie** (u 90 % P během dnavého záchvatu) u mužů > 420 μmol/l
u žen > 360 μmol/l

↑CRP

punkce výpotku – zánětlivý (obsahuje leukocyty s převahou neutrofilů) a někdy ty zmíněné krystaly
RTG – průkazný u chron. dny (deformity, tofy), **MRI**, **USG**

Terapie

dnavý záchvat => cíl co nejdřív ukončit zánět + omezit bolest:

LV1: NSAID (indometacin, diklofenak) → při KI → LV2: kolchicin (NÚ: průjmy) → alternativou jsou **KS p.o. nebo intraartikulárně** (ty můžeme podat jen u jisté dg. dnave artritidy, u infekční artritidy by to mělo pro kloub velmi špatný následek)
- neužíval-li P dosud alopurinol, tak jej v akutní fázi **NENASAZUJEME**, užíval-li jej, tak v terapii **POKRAČUJEME**

interkritické období => cíl snížit hladinu kys. močové pod 360 μmol/l a u P s dnavými tofy dokonce pod 300 μmol/l
a) dietní opatření = omezit maso, masné výrobky, vnitřnosti, luštěniny, alkohol, fruktózu (glukózo-fruktózové sirupy)
b) LV1: alopurinol → nestačí-li → LV2: febuxostat = inhibují xanthinoxidázu
c) urikosurika = **probenecid, benzbromaron, lesinurad** (ten vždy v kombinaci s výše uvedenými)
d) prevence tu-lysis-sy či terapie chronické tofózní dny = **resburikáza** = enzym metabolizující kys. močovou na allantoin (zvířata ho mají přirozeně, my ne)

chronická tofózní dna => cíl potlačit zánět a omezit akutní ataky

- malé dávky NSAID či KS
- v nepříznivých lokalizacích odstranění tofů chirurgicky

Nemoc z ukládání kalcium-pyrofosfát-dihydrátu = 2. nejčastěji krystal-indukovaná artropatie

= ukládání CaPPD do vazů, hyalinních chrupavek a kl. → vznik kalcifikací viditelných na RTG

KO: 1. může připomínat akutní dnový záchvat, ale **nepostihuje to I. MTP**, nýbrž spíš KOLENO a KYČEL!
2. může připomínat RA s ranní ztuhlostí

Dg.: **nejdůležitější je průkaz CaPPD krystalů z punktátu v polarizačním mikroskopu**

T: Příčina neznámá = nemáme kauzální terapii = pouze symptomatická (analgetika, NSAID, event. KS)

29B AL Amyloidóza

Definice

Amyloidóza je **vzácná závažná** metabolická porucha charakterizována **systémovým** (do různých tkání) nebo **lokálním** (= do 1 orgánu) **extracelulárním ukládáním abnormálního proteinu amyloidu**.

- častější je **získaná** (viz níže), ale existuje i **hereditární** amyloidóza
- **prognóza je závažná**, onemocnění pomalu progreduje a vede k selhání postiženého orgánu, průměrné přežití 2-5 let
- základem terapie získaných amyloidóz je terapie základního onemocnění, které je zdrojem amyloidu
- nejčastěji se amyloid ukládá v: **ledvinách (> 70 %)** → **srdci (> 60 %)** → **játrech (> 25 %)** → **PNS a ANS (20 %)** → GIT, KD, jazyk, kůže, muskuloskeletál aj.

Klasifikace

- a) Lokalizovaná amyloidóza** – př. Alzheimerova choroba, Prionová choroba = ukládání amyloidu do CNS
- b) Systémová amyloidóza** – př. AL a AA amyloidóza

1. Hereditární (vzácná)

2. Získaná (taky vzácná, ale častější)

2a) Primární (AL a všechny další amyloidózy) amyloidóza: způsobená nadměrnou produkcí a nedostatečným odbouráváním **lehkých řetězců Ig**

2b) Sekundární (pouze AA) amyloidóza: způsobena nedostatečným odbouráváním **zánětlivých proteinů** u chron. nemocí

1. AL amyloidóza (70 %) (Amyloid Light-chain) = nejčastější

Definice

= způsobená nadměrnou produkcí a nedostatečným (překročená kapacita makrofágů) odbouráváním **lehkých řetězců Ig**

Etiologie

AL amyloidóza provází **monoklonální gamapatie**:

1. mnohočetný myelom

- **nejčastěji IgG** → méně **IgA** → méně (do 20 % MM) pouze **lehké řetězce = Bence-Jonesova forma MM** → velmi vzácně IgD, IgE či IgM secernující

2. Waldenströmovu makroglobulinémii = lymfoplazmocytární lymfom secernující IgM (typ non-Hodgkinského low-grade B-lymfomu)

3. MGUS = Mnohočetné Gamapatie Nejasného Významu

pozn. monoklonální gamapatie jsou důsledkem **plazmocelulární dyskrázie** (= souhrnný termín označující patologické stavy charakterizované nadměrnou klonální (klonální = 1 typu plazmatické bb.) proliferací plazmatické b. s produkcí **monoklonálního Ig a/nebo pouze lehkého řetězce (κ či λ)**
- u státnic jsem se dozvěděl, že MM není nejčastější příčinou AL amyloidózy, tak to jsem byl mírně překvapen, tak nevím, jestli není správná odpověď, že tou příčinou jsou plazmocelulární dyskrázie, přičemž maligní formou plazmocelulární dyskrázie je právě MM, ale jinak podle téhle otázky jsem tu otázku u státnice zvládl v pohodě, takže by měla stačit.

Terapie

- spočívá v **ChT** základního onemocnění

2. AA amyloidóza (3 %) = 2. nejčastější

= reaktivní amyloidóza

- prekurzorem je SAA (sérový solubilní AA amyloid), což je pozitivní protein akutní fáze, který tvoříme každý
- vzniká u chronických zánětlivých (často AIO) onemocnění, která jsou charakterizována i ↑ konc. TNF-α, IL-1, IL-6

Etiologie

- AA amyloidóza provází:
1. **chronická infekční onemocnění** – TBC a lepra, osteomyelitida,
 2. **chronická neinfekční onemocnění** – IBD, RA, m. Bechtěrev, kolagenózy
 3. **maligní nádory**
 4. **familiární středozevní horečka** – AR dědičné onemocnění

Terapie

- spočívá v **razantní dlouhodobé imunosupresivní terapii**

Obecná patofyziologie

Ukládání amyloidu extracelulárně → poškození bb. a jejich apoptóza

Klinický obraz AL amyloidózy

- rychle progredující závažný průběh (bez léčby umírá P do 1 roku)! (u AA se to rozvíjí víc pomalu a nespecificky)

1. NEJČASTĚJI amyloidóza ledvin → nefrotický syndrom

1. Velká (= nefrotická) proteinurie (nad 3,5g/24 hod.)
 2. Hypoproteinémie a hypoalbuminémie (albumin obvykle < 20g/l; norma > 35 g/l)
 3. Otoky
 - (4. Hypercholesterolémie – protože při ↑ syntéze proteinů se ↑ syntéza lipoproteinů)
- nefrogenní DI
→ Renální Tubulární Acidóza II. typu = RTA proximální typ

2. SRDCE: restriktivní KMP = ukládání amyloidu vede k omezení roztažnosti → diastolické LSS či bilat. SS + arytmie

1. extrémně nízká voltáž na EKG
2. AV bloky, LBBB, RBBB, FiS
3. průkaz diastolické dysfunkce na TTE

3. JÁTRA: hepatomegalie

4. PNS a ANS: periferní a autonomní neuropatie

5. GIT: malabsorpční sy

6. JAZYK: makroglosie (poznám podle otisku zubů)

7. KRVETVORBA: krvácivé poruchy, splenomegalie

8. KŮŽE: trofické změny, purpura a jiné krvácivé projevy

9. MUSKULOSKELETÁL: sy karpálního tunelu



↑ makroglosii poznám podle otisku zubů

Diagnostika

- definitivní diagnózu stanovujeme na základě **BIOPSIE!** postiženého orgánu: **KŮŽE** (většinou stačí biopsovat jen kůži, protože **bývá pozitivní v 85 %**), **SLIZNICE REKTA, BUKÁLNÍ SLIZNICE, LEDVIN, JATER** aj.

Krok 1.: Základem je vznést podezření na amyloidózu:

1. Anamnéza a fyzikální vyš. = **otoky** (z nefrotického sy či ze SS), **dušnost** (známka SS), hepatosplenomegalie, makroglosie, neuropatie
- resp. měli bychom na to myslet u **každého P s dg. MM** (ten se manifestuje CRAB sy)!
2. Laboratoř = postižení ledvin (↑ urea a kreatinin, hypoalbuminémie, proteinurie), srdce (↑ NT-proBNP), jater (↑ ALP, GGT)
3. Zobrazovací a endoskopické metody = postižení sleziny (nález na USG, CT či MR), postižení GIT (endoskop)

Krok 2.: Průkaz tvorby monoklonálního proteinu:

1. Laboratoř: **ELFO séra** a **ELFO moči** = průkaz **monoklonálního proteinu** a **Bence-Jonesovy bílk. v moči**
Freelite test = více **senzitivní** na průkaz lehkých řetězců ← **uplatňuje se i pro sledování průběhu**

Krok 3.: Průkaz amyloidózy v orgánech = definitivní dg.

1. Biopsie postiženého orgánu: **KŮŽE** (většinou stačí biopsovat jen kůži, protože **bývá pozitivní v 85 %**), **SLIZNICE REKTA, BUKÁLNÍ SLIZNICE, LEDVIN, JATER**
→ s následnými **barvicími, imunohistochemickými, imunofluorescenčními metodami** či **elektronovým mikroskopem**:
a) ZMÍNIT!!! barvení KONGO ČERVENÍ (ZLATÝ STANDARD) → prokáže amyloid, ale netypizuje jej!

Terapie

- neexistuje definitivní terapie, prognóza je nepříznivá, záleží na počtu a tíži postižených orgánech (SS = výrazně horší prognóza)

u indikovaných P: **alogenní transplantace KD**

u neindikovaných P: **ChT + KS + bortezomib**

terapie postižených orgánů: **terapie nefrotického sy, SS**

← někdy transplantace daného orgánu

37B Hyperlipoproteinemie a dyslipoproteinémie (klasifikace, diagnostika, léčba)

Definice

- HLP a DLP představují velmi častou **skupinu metabolických onemocnění** charakterizovanou ↑lipidů a/nebo ↑lipoproteinů v plazmě anebo v případě DLP nevhodným – aterogenním složením lipidů v plazmě (↓HDL, ↑TAG a ↑LDL částic)

- jsou významné zejména proto, protože představují jeden z nejvýznamnějších RF **KV onemocnění** ← a nejvýznamnějším z nich je **LDL-C** (a dále Lp (a) = lipoprotein a), LDL-C někteří autoři vlastně chápou jako jediný kauzální f. AS

Epidemiologie

- postihují nejméně **30 % dospělé populace** (u starších 60 let přes 50 %)

Normální hodnoty lipidů

celkový CH < 5 mmol/l

LDL-C < 3 mmol/l

TAG < 1,7 mmol/l

HDL u ženy > 1,2 mmol/l

HDL u muže > 1,0 mmol/l

→ toto jsou také cílové hodnoty u osob s **nízkým KV rizikem** (= pod 5 % dle tabulek SCORE2)

→ pro pacienty se **středním KV rizikem** (5 – 10 % dle SCORE2) platí **LDL-C < 2,5 mmol/l**

→ pro pacienty s **vysokým KV rizikem** (nad 10 % dle SCORE2) platí **LDL-C < 1,8 mmol/l** (nebo snížení aspoň o 50 %)

Klasifikace

A) klasifikace dle příčiny

1. Primární dyslipidémie (VĚTŠINA!) = geneticky podmíněné poruchy metabolismu lipoproteinů

př. familiární hypercholesterolemie, familiární hypertriacylglycerolemie, **familiární kombinovaná hyperlipidémie**, familiární chylomikronémie

2. Sekundární dyslipidémie = důsledek jiného onemocnění, které zasahuje do metabolismu lipidů a lipoproteinů

př.: **hypothyreóza**, **nefrotický sy**, **léčba KS** a **diuretiky** (↑CH i TAG), **DM**, **alkoholismus** a **choroby jater**, **obezita** (↑TAG)

- nutno podotknout, že u **většiny** dyslipidemií se uplatňují genetické faktory i faktory životního stylu = dalo by se to označit jako **3. smíšená etiologie** (př. 2 lidé mají stejnou gen. predispozici – u sportovce se HLP/DLP nemanifestuje, ale u nezdravě žijícího ano)

B) terapeutická klasifikace

1. izolovaná hypercholesterolemie

2. izolovanou hypertriacylglycerolémii

3. kombinovanou dyslipidémii

Patofyziologie některých primárních HLP/DLP

1. FKH = Familiární kombinovaná hyperlipidémie (NEJČASTĚJŠÍ!) = geneticky podmíněná ↑syntéza apo B-100 → ↑produkce VLDL a vznik „malých denzních“ LDL

→ terapie **statin** → nestačí-li → přidat **fibrát** → nestačí-li → přidat **Ezetimib**

2. FH = Familiární hypercholesterolemie = AD podmíněná **porucha fce LDL-R**, někdy **defekt apolipoproteinu B** (patologický apo B 100 se nenaváže na LDL-R), někdy **mutace genu pro PCSK-9** (= enzym ovlivňující destrukci LDL-R) ← nejčastěji se vyskytuje v **heterozygotní formě (frekvence 1:200 – 1:300)** (naopak homozygoti vzácně → ICHS do 20. roku)

→ typicky **izolovaná hypercholesterolemie** (7 – 10 mmol/l někdy i 15 mmol/l!) → ICHS mezi 30. – 50. rokem

→ terapie maximální dávky **statinů** + **Ezetimib** (inhibitory NPC1L1 proteinu = protein zajišťující vstřebávání CH ze střeva (u dětí **pryskyřice**) → nepomůže-li → přidáme **inhibitory PCSK9 (alirokumbab)**

Klinický obraz

- většinou asymptomatický a projeví se až **KVO** (ICHS, CMP, ICHDKK aj.) (u familiárních forem často v dřívějším věku), u některých nemocných známky (viz fyzikální vyšetření)
- u některých typů dyslipidemií (hl. **kombinovaných**) jako u vzácné **familiární chylomikronémie** může být 1. projevem **akutní pankreatitida** (hyperTAG (nebo třeba hyperCa²⁺) je jedna z metabolických příčin akutní pankreatitidy)

Diagnostika

1. **Anamnéza** – zajímají nás komorbidity: OA (DM2, KVO, metabolický sy, obezita) a RA (KVO, dyslipidémie) ← u všech těchto osob je na místě provést **laboratorní vyš.**
2. **Fyzikální vyšetření** – **arcus senilis cornea** a **xanthelasmata palpebrarum**, raritně **šlachové xantomy**
3. **Laboratoř:** celkový CH, LDL-C, TAG, HDL-C
u některých **apolipoprotein A1, B** a **lipoprotein (a)**

CAVE! u všech P s diagnostikovanou HLP/DLP **aktivně pátráme po výskytu komplikací = ateroskleróze** a to pomocí: **USG karotid a tepen DKK**, **vyšetření kotníkových tlaků** (ABI) aj. + **stanovit KV riziko**, protože podle toho se určuje cílová hodnota LDL-CH, které se snažíme dosáhnout

Terapie

cílem je **snížit KV riziko** a navodit regresi aterosklerózy

A) NEFARMAKOLOGICKÁ: úprava diety, ↑ fyzické aktivity, zanechání kouření, ↓ hm.

B) FARMAKOLOGICKÁ (viz farma str. 93, zde pouze indikace):

1. **Statiny** – primární hyperCH, smíšené dyslipidémie, sekundární prevence AIM, CMP (TIA), ICHDKK
2. **Fibráty (fenofibrát)** – primární hyperTAG, smíšená dyslipidémie (do kombinace)
3. **Pryskyřice (cholestyramin)** – při intoleranci či KI statinů (např. těhotné)
MÚ: vážou ŽK ve střevě → omezují enterohepatální oběh → hepatocyty musí tvořit více ŽK → spotřebovávají tím více CH (je to prekurzor ŽK) → aby si zajistili jeho přívod, zvyšují konc. LDL R → ↓ cholesterolémie
4. **Ezetimib** – snížení LDL-C (do kombinace se statiny či statiny a fibráty)
5. **inhibitory PCSK-9 (alirokumab)** – familiární hyperCH, smíšená dyslipidémie

→ vzhledem k tomu, že většina HLP/DLP je geneticky podmíněných, je léčba **celoživotní**

90. Hyperlipoproteinemie a dyslipoproteinémie (klasifikace, diagnostika, léčba)

Definice

- HLP a DLP představují velmi častou skupinu metabolických onemocnění charakterizovanou ↑lipidů a/nebo ↑lipoproteinů v plazmě anebo v případě DLP nevhodným – aterogenním složením lipidů v plazmě (↓HDL, ↑TAG, ↑malých denzních LDL částic)

- jsou významné zejména proto, protože představují jeden z nejvýznamnějších RF KV onemocnění ← a nejvýznamnějším z nich je **LDL-C** (a dále Lp (a) = lipoprotein a), LDL-C někteří autoři vlastně chápou jako jediný kauzální f. AS

Epidemiologie

- postihují nejméně **30 % dospělé populace** (u starších 60 let přes 50 %)

Kategorie KV rizika

- běžně používáme k odhadu KV rizika tabulku SCORE2, která ukazuje 10letou pravděpodobnost úmrtí na KV onemocnění

- existují modifikující faktory, které mohou riziko zvýšit: hladina triglyceridů, HDL, lipoproteinu (a), albuminurie, pozitivní RA časné manifestace ASKVO, sociální deprivace, psychiatrická onemocnění a stres, obezita, syndrom spánkové apnoe, fibrilace síní, CKD, hypertrofie levé komory, NASH, autoimunitní onemocnění

- u některých pacientů tabulku nepoužíváme, protože mají v anamnéze faktory, které je automaticky řadí do určité kategorie KV rizika

Tab. 2. Kategorie KV rizika (upraveno dle 1, 2)

Velmi vysoké riziko	Vysoké riziko	Střední riziko	Nízké riziko
Klinicky prokázané ASKVO (IM, AP, koronární a arteriální revascularizace, CMP a TIA a ICHDK) Zobrazovací metodou prokázané ASKVO více koronárních tepen se stenózou 2 velkých epikardiálních tepen > 50 %, nebo významné AS změny karotid detekované ultrasonograficky DM s orgánovým poškozením anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF Časně vzniklý DM1T s dobou trvání > 20 let CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m ²) Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE > 10 % FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým RF	Významné zvýšení izolovaného RF, zejména T-C > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK 180/110 mmHg Pacient s FH bez dalších velkých RF Pacient s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM > 10 let nebo s dalším RF CKD 2. a 3. stupně (eGFR > 0,5 a < 1,0 ml/s/1,73 m ²) Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE > 5 % a < 10 %	Mladší pacient (s DM1T do 35 let věku; DM2T do 50 let věku) s trváním DM < 10 let, bez dalších RF Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE > 1 % a < 5 %	Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE < 1 %

RF – rizikový faktor; ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; IM – infarkt myokardu; AP – angina pectoris; CMP – cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; RF – rizikový faktor; DM – diabetes mellitus; KV – kardiovaskulární; CKD – chronické onemocnění ledvin; FH – familiární hypercholesterolemie; T-C – celkový cholesterol

Normální hodnoty lipidů

celkový CH < 5 mmol/l

LDL-C < 3 mmol/l

TAG < 1,7 mmol/l

HDL u ženy > 1,2 mmol/l

HDL u muže > 1,0 mmol/l

→ toto jsou také cílové hodnoty u osob s **nízkým KV rizikem** (= pod 5 % dle tabulek SCORE2)

Tab. 3. Cílové hladiny LDL-cholesterolu dle (1)

Kategorie rizika	Cílová hladina LDL-cholesterolu (mmol/l)
Extrémně vysoké	1,0 mmol/l
Velmi vysoké	< 1,4 mmol/l a > 50 % ↓
Vysoké	< 1,8 mmol/l a > 50 % ↓
Střední	< 2,6 mmol/l
Nízké	< 3,0 mmol/l

Klasifikace

A) klasifikace dle příčiny

1. Primární dyslipidémie (VĚTŠINA!) = geneticky podmíněné poruchy metabolismu lipoproteinů
př. familiární hypercholesterolemie, familiární hypertriacylglycerolemie, familiární kombinovaná hyperlipidémie, familiární chylomikronémie

2. Sekundární dyslipidémie = důsledek jiného onemocnění, které zasahuje do metabolismu lipidů a lipoproteinů
př.: **hypothyreóza, nefrotický sy, léčba KS a diuretiky** (↑CH i TAG), **DM, alkoholismus a choroby jater, obezita** (↑TAG)

- nutno podotknout, že u **většiny** dyslipidemií se uplatňují genetické faktory i faktory životního stylu = dalo by se to označit jako **3. smíšená etiologie** (př. 2 lidé mají stejnou gen. predispozici – u sportovce se HLP/DLP nemanifestuje, ale u nezdravě žijícího ano)

B) terapeutická klasifikace

1. izolovaná hypercholesterolemie
2. izolovanou hypertriacylglycerolémii
3. kombinovanou dyslipidémii

Patofyziologie některých primárních HLP/DLP

1. FKH = Familiární kombinovaná hyperlipidémie (NEJČASTĚJŠÍ!) = geneticky podmíněná ↑syntéza apo B-100 → ↑produkce VLDL a vznik „malých denzních“ LDL

→ terapie **statin** → nestačí-li → přidat **fibrát** → nestačí-li → přidat **Ezetimib**

2. FH = Familiární hypercholesterolemie = AD podmíněná **porucha fce LDL-R**, někdy **defekt apolipoproteinu B** (patologický apo B 100 se nenaváže na LDL-R), někdy **mutace genu pro PCSK-9** (= enzym ovlivňující destrukci LDL-R)
← nejčastěji se vyskytuje v **heterozygotní formě (frekvence 1:200 – 1:300)** (naopak homozygoti vzácně → ICHS do 20. roku)
→ typicky **izolovaná hypercholesterolemie** (7 – 10 mmol/l někdy i 15 mmol/l!) → ICHS mezi 30. – 50. rokem
→ terapie maximální dávky **statinů + Ezetimib** (inhibitory NPC1L1 proteinu = protein zajišťující vstřebávání CH ze střeva (u dětí **pryskyřice**) → nepomůže-li → přidáme **inhibitory PCSK9**

Klinický obraz

- většinou asymptomatický a projeví se až **KVO** (u familiárních forem často v dřívějším věku), u některých nemocných známky (viz fyzikální vyšetření)

- u některých typů dyslipidemií (hl. **kombinovaných**) jako u vzácné **familiární chylomikronémie** může být 1. projevem **akutní pankreatitida**

Diagnostika

1. Anamnéza – zajímají nás komorbidity: OA (DM2, KVO, metabolický sy, obezita) a RA (KVO, dyslipidémie) ← u všech těchto osob je na místě provést **laboratorní vyš.**

2. Fyzikální vyšetření – **arcus senilis corneae** a **xanthelasmata palpebrarum**, raritně **šlachové xantomy**

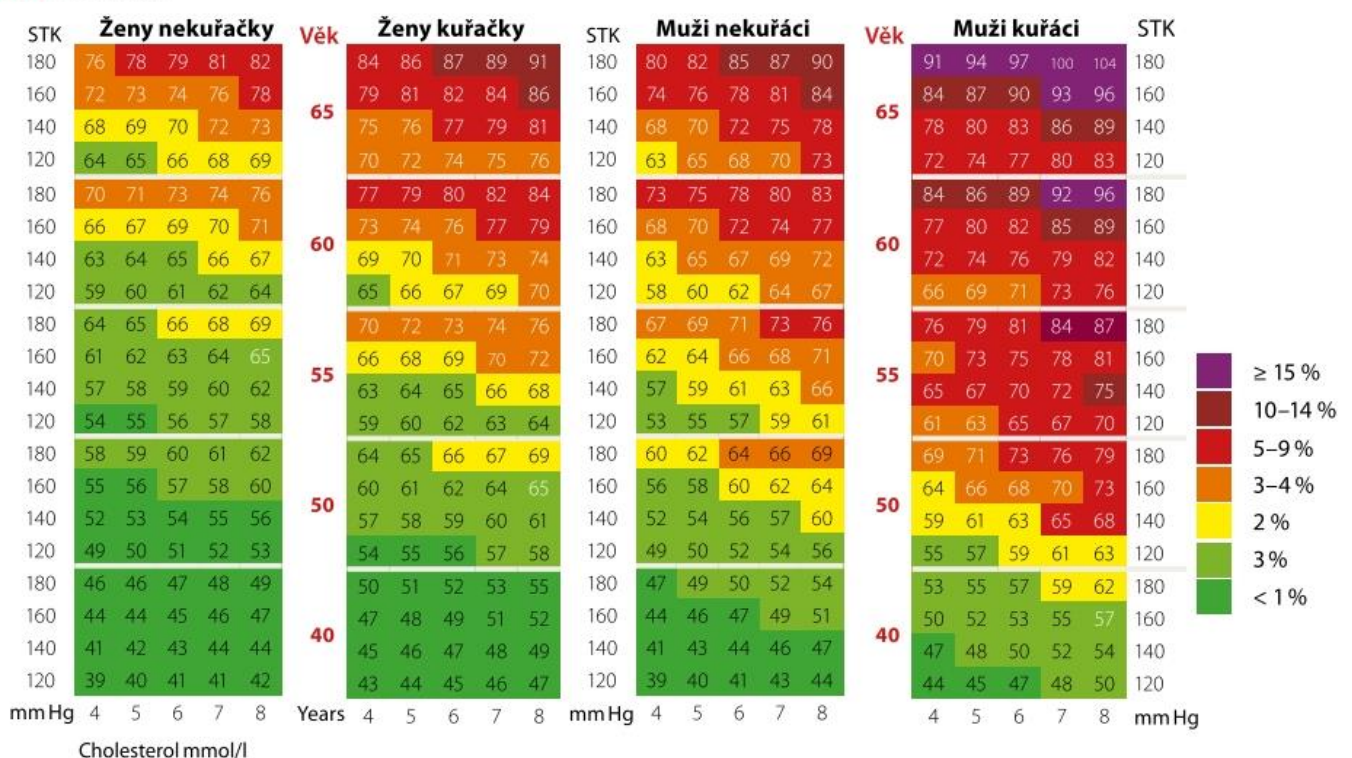
3. Laboratoř: celkový CH, LDL-C, TAG, HDL-C
u některých **apolipoprotein A1, B** a **lipoprotein (a)**

CAVE! u všech P s diagnostikovanou HLP/DLP **aktivně pátráme po výskytu komplikací = ateroskleróze** a to pomocí: **USG karotid a tepen DKK**, **vyšetření kotníkových tlaků (ABI)** aj. + **stanovit KV riziko**, protože podle toho se určuje cílová hodnota LDL-CH, které se snažíme dosáhnout

Terapie

- cílem je **snížit KV riziko** a navodit regresi aterosklerózy
- pacienty můžeme motivovat tím, že jim v tabulce **SCORE2** ukážeme jejich riziko smrti v následujících 10 letech a ukážeme jim, jak se toto riziko sníží při doporučené změně/léčbě.
- u mladých pacientů mohou názorněji KV riziko ukazovat tzv. **cévní tabulky**, které místo pravděpodobností ukazují cévní věk pacienta. Věta „Je vám 40 let, ale protože kouříte a máte vysoký krevní tlak a vysoký cholesterol, vypadají vaše cévy, jako kdyby vám bylo 60 let,“ je pro většinu pacientů pochopitelnější.

Tab. 4. Cévní věk (4)



A) NEFARMAKOLOGICKÁ: úprava diety, ↑ fyzické aktivity, zanechání kouření, ↓ hm.

B) FARMAKOLOGICKÁ

- farmakoterapii bychom měli zahájit co nejdříve za diagnózou dislipidemie, většině pacientů se nepovede dosáhnout cílových hladin pouhou úpravou životosprávy a i malá změna hladiny výrazně snižuje riziko

STATINY

- lék první volby
- většinou rosuvastatin, nebo atorvastatin
- je nutná kontrola lipidogramu, pokud není dosaženo cílové hladiny přidat →

EZETIMIB

- výborná tolerance, existují i fixní kombinace se statiny

PRYSKYŘICE

- většinou se nepoužívají, častá GIT intolerance
- možné v těhotenství nebo u familiární hypercholesterolemie

FIBRÁTY

- používají se u pacientů s TAG nad 10 mmol/l v prevenci akutní pankreatitidy (nutná abstinence alkoholu a limitace příjmu tuků)

- (velmi) vysoké KV riziko s TAG >2,3 mmol/l se řeší primárně statiny, při neúčinnosti jsou možné fibráty, nebo o-3 mastné kyseliny

INHIBITORY PCSK9

- inhibují tuto molekulu v hepatocytech a snižují internalizaci LDL receptorů

- pouze u pacientů s maximální dávkou statinu ± ezetimibu, kde není dosaženo cílových hodnot (jsou drahé)

→ vzhledem k tomu, že většina HLP/DLP je geneticky podmíněných, je léčba **celoživotní**

92. Metabolický syndrom

Definice

Metabolický syndrom označuje **soubor několika poruch a onemocnění**, které ve svém důsledku **významně zvyšují riziko KVO a DM2** (Ačkoliv někteří autoři uvádějí, že ↑ výskyt KVO je dán jednotlivými RF a nikoliv metabolickým syndromem jako takovým.)

Nejaktuálnější je tzv. „**Harmonizovaná definice**“, která se od definice „**Mezinárodní diabetické federace**“ liší zejména tím, že **obezita není nezbytným kritériem**:

Metabolický syndrom = nejméně 3 z 5 rizikových faktorů	
Zvýšený obvod pasu	specifické hranice pro jednotlivé populace/země
Muži (evropského původu)	≥ 94 cm (zvýšené riziko), ≥ 102 (vysoké riziko)
Ženy (evropského původu)	≥ 80 cm (zvýšené riziko), ≥ 88 (vysoké riziko)
HDL-cholesterol	muži < 1,0 mmol/l, ženy < 1,3 mmol/l nebo specifická léčba
Triglyceridy	≥ 1,7 mmol/l nebo specifická léčba
Krevní tlak	≥ 130 / ≥ 85 mm Hg nebo specifická léčba
Glykemie nalačno	≥ 5,6 mmol/l nebo diabetes mellitus 2. Typu

Dříve též syndrom 4H: **Hypertenze, Hyperinzulinémie, Hyperglykémie, Hypertriacylglycerolémie**

Epidemiologie

- prevalence stále **narůstá** (trpí jím odhadem 20 – 30 % evropské populace), v důsledku **vysokokalorické stravy, sedavého způsobu života, narůstající prevalence obezity, nezdravý životní styl**

Etiopatogeneze

Za patofyziologický podklad metabolického syndromu je obecně považována **INZULINOVÁ REZISTENCE**

- existuje řada teorií (metabolická, genetická, antropometrická, vaskulární, prozánětlivá aj.), které se snaží vysvětlit příčinu a mechanismus vzniku **inzulinové rezistence**, ale detailní vysvětlení stále chybí.

- inzulínová rezistence se vyskytuje jak u **obézních**, tak i **neobézních**

1. Centrální obezita

- je jeden z nejvýznamnějších RF pro vznik **inzulinové rezistence**

- za **patofyziologií** stojí zejména **viscerální tuk**, který je více metabolicky aktivní (ale závěry řady studií říkají, že se na tom podílí jak viscerální, tak subkutánní tuk):

1. je **zdrojem PROZÁNĚTLIVÝCH cytokinů** (TNF-α, IL-6) → to přispívá k tzv. chronickému zánětu → RF **aterosklerózy**

2. je **zdrojem hormonů – tzv. adipokinů** (př. leptin – u obézních je hyperleptinémie → nízká konc. leptinu způsobuje hlad, avšak u obézních je leptinová rezistence = hlad i přes hyperleptinémii)

3. je ↓ **hladina adiponektinu** = INZ-senzitizující a protizánětlivý

→ výsledkem je narušení **subcelulárních mechanismů**, které zajišťují signální dráhu INZ receptoru → **INZ rezistence**

4. **ovlivňuje RAAs a kardiální natriuretický systém** → u obézních ↑ hladina reninu, angiotenzinogenu i ATII (a naopak zhubnutí tyto hladiny snižuje) + ↓ hladin natriuretických peptidů → **přispívá k hypertenzi**

5. **obézní mají ↑ aktivitu SY** → ↑ hladiny reninu i ovlivnění metabolických procesů → **přispívá k metabolickému sy**

další RF: nízká porodní hmotnost, spánková deprivace, složení mikrobiomu, genetické faktory, životospráva

Klinický obraz

- vyplývá z kritérií + je spjat s významně ↑KV rizikem (a rizikem DM2)

P s metabolickým sy je typicky asociován s:

1. **Centrální obezitou**
2. **AH** (ale pro metabolický sy je to 130/85)
3. **Dyslipidemií**
4. **INZ rezistencí, Hyperinzulinémií a hyperglykemií** → vede to od prediabetu (↑glykémie na lačno/porucha Glc tolerance) až k DM2
5. **nealkoholická steatohepatidou**
6. **cholecystitidou**
7. **dnou**
8. **sy spánkové apnoe**
9. **protrombotickým stavem**
10. **anxiózně-depresivním sy**
11. **sy polycystických ovaríí**
12. **neplodností**

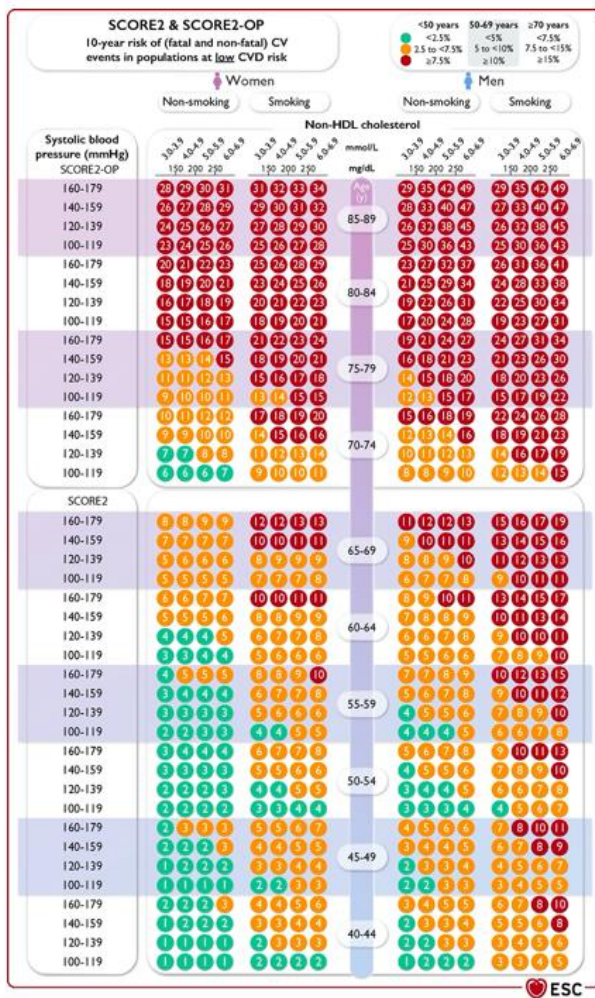
Terapie

Stěžejní je **nefarmakologická!**

Farmakoterapie jednotlivých složek metabolického sy

Od r. 2021 existují nové tabulky SCORE – tzv. SCORE 2 → ty změny jsou malé ale nějaké tam jsou:

1. nezahrnuje to jen riziko fatální KV příhody, ale i nefatální
2. ty tabulky jsou kalibrovány pro 4 různé regiony, ČR spadá do 2. nejvíce rizikového clusteru
3. Pro osoby nad 70 let byla vytvořena tabulka SCORE 2-OP
4. Má to jinou grafickou podobu



45A Sarkoidóza

Definice

Sarkoidóza je **multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie**.

Nejčastěji se projevuje **oboustrannou hilovou lymfadenopatií**, plicní infiltrací, očními a kožními lézemi.

z dalších orgánů mohou být postiženy: **játra, LU, slinné žlázy, slezina, srdce, NS, svaly, kosti** a další tkáně

- diagnóza sarkoidózy je stanovena, když **klinické a radiologické nálezy** podpoří průkaz **epiteloidního granulomu**.

- u sarkoidózy (na rozdíl od TBC) nedochází ke kaseifikační nekróze granulomů

- většinou má **dobrou prognózu** → více než polovina P se zhojí **spontánně** a u dalších značné části zlepšení po **KS!**

Epidemiologie

- sarkoidóza je onemocnění **mladého** nebo **středního věku**

- častěji postihuje **ženy**

Etiopatogeneze

V etiopatogenezi se uplatňuje **geneticky podmíněná** (usměrněná) **abnormální imunitní reakce na neznámou noxu**.

Přesná etiologie je však neobjasněná, mohou se uplatňovat **genetické, infekční, alergické či autoimunitní procesy**

- granulomy jsou **infiltrovány CD4+ T-ly** a **makrofágy** (později i **fibroblasty**), a proto v periferní krvi nacházíme **pokles CD4+**

Klinický obraz

0. nemoc může být **zcela asymptomatická** (dg. na základě **náhodného nálezu na RTG S+P**)

manifestní sarkoidóza = se projevuje příznaky SIRS (syndrom systémové zánětlivé odpovědi) (obdoba B-symptomů):

1. subfebrilie až horečky

2. únavnost

3. hubnutí

4. malátnost a celková alterace stavu

5. respirační příznaky (90% případů): chronický dráždivý neproduktivní kašel, dušnost, (vzácně bolesti na hrudi)

typickým obrazem **akutní sarkoidózy** je tzv. **Löfgrenův syndrom**:

1. horečka

2. **artralgie a artritida** – nejčastěji talokrurální kloub (bolest, otok, zarudnutí, teplý)

3. **nodózní erytém kůže** (= kulaté zarudlé skvrny na kůži) – nejčastěji na bérkách a kotnících

4. **TYPICKÁ bilaterální hilová lymfadenopatie** (zjistitelná na RTG) + **negativní tuberkulinový test**

5. někdy konjunktivitida a uveitida

chronická sarkoidóza je taková, která **trvá alespoň 2 roky**

mimoplicní příznaky: **oči** – slzení, bolest, fotofobie, poruchy visu, konjunktivitida, uveitida, skleritida

kůže – nodózní erytém, **sarkoid v jizvě/v tetování**

klouby a svaly – artralgie, artritida, myalgie

NS – parézy hlavových nervů (n. VII), cefalea, parestezie, křeče, meningoencefalitidy

srdce – arytmie, synkopy, SS

...

Diagnostika

zásadní: 1. RTG a CT – průkaz **bilaterální hilové lymfadenopatie**, v těžších stádiích **retikulonodulace a infiltrace** v plicním parenchymu, v nejtěžším stádiu **obraz plicní fibrózy**

- RTG se využívá i ke zhodnocení stádia onemocnění (viz dále „klasifikace“)

další vyšetření:

2. Laboratoř (nespecifická) – KO (↑FW, anémie chronických chorob, lymfopenie); ↑CRP, ↑ALP, hyperurikemie **hyperCa** a **hyperkalciurie** (v granulomu se tvoří vit. D₃)

imunologické testy: zmnožení cirkulujících IK, gamaglobulinů, **negativní tuberkulinový kožní test** (u většiny P),
↓CD4+ T-ly v periferní krvi

3. Spirometrie: buď v **normě** nebo **snížení VC** (= obraz restriktivní poruchy) a **snížení plicní difuze**

4. Bronchoalveolární laváž – průkaz 20 – 40 % lymfocytů s převahou pomocných CD4+ oproti cytotoxickým CD8+
- nález zvýšeného množství lymfocytů v BAL by mohl být např. i u EAA

5. biopsie plic, LU či jiného postiženého orgánu – průkaz granulomů

6. PET/CT či scintigrafie – pro zjištění postižení dalších orgánů

Klasifikace – dle RTG, NE dle kliniky!!!

sarkoidózu rozdělujeme do stádií 0-IV dle RTG nálezů, ne dle kliniky!!!

- **stádium 0** → negativní skiagram hrudníku, mimoplicní postižení
 - **stádium I** → bilat. hilová lymfadenopatie
 - **stádium II - III** → bilat. hilová lymfadenopatie + změny parenchymu (plicní infiltrace a retikulonodulace), ale ještě nejsou známky fibrózy
 - **stádium IV** → fibróza
- reverzibilní změny – stádium I + II (opacities mléčného skla) → ireverzibilní změny – stádium IV (voština)

Terapie

- u řady nemocných je možné **vyčkat s léčbou** a P pouze sledujeme! → **ČASTO DOCHÁZÍ KE SPONTÁNNÍ REMISI!**

LV1: KS (prednison) 6 – 24 měsíců ← indikujeme při závažných symptomech/závažných poruchách fce plic/známky progresu/závažné mimoplicní projevy/hyperCa²⁺ a hyperkalciurie

LV2: antimalarika (hydroxychlorochin), imunosupresiva (azathioprin, mykofenolát-mofetil), cytostatika (methotrexát – HLAVNĚ TENTO, cyklofosfamid),

LV3: biologická léčba (infliximab = anti TNF-α)

LV4: transplantace plic