

# Vnitřní lékařství

časopis České internistické společnosti  
a Slovenskej internistickej spoločnosti

## IX. postgraduální diabetologický seminář

Brno, 13.–14. únor 2004

Vnitř Lék 2005; 51(S1)



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica,  
MEDLINE/Index Medicus, CHEMICAL ABSTRACTS,  
INIS Atomindex, Bibliographia medica čechoslovaca

**MEDICA**  
PUBLISHING &  
CONSULTING

# Suplementum 1: Přednášky IX. postgraduálního diabetologického semináře Brno 2004

## Obsah

<b>Program IX. postgraduálního diabetologického semináře Brno 2004</b>	<b>6</b>
<i>Programme of IX<sup>th</sup> Postgradual Diabetologic Meeting, Brno 2004</i>	
<b>Tuková tkáň a endotel jako endokrinní orgány</b>	<b>7</b>
<i>Fat tissue and endothelial cells as endocrine organs</i>	
Š. Svačina	
<b>Steroidní diabetes mellitus</b>	<b>12</b>
<i>Corticosteroid-induced diabetes mellitus</i>	
Y. Pospíšilová	
<b>Endokrinní příčiny hypertenze</b>	<b>17</b>
<i>Endocrine causes of hypertension</i>	
V. Olšovská	
<b>Možnosti využití metforminu v léčbě syndromu polycystických ovarií</b>	<b>21</b>
<i>Metformin in treatment of polycystic ovary syndrome</i>	
H. Višňová, P. Ventruba, I. Crha	
<b>Izolovaná transplantace pankreatu a transplantace Langerhansových ostrůvků</b>	<b>28</b>
<i>Isolated pancreatic transplantation and transplantation of islets of Langerhans</i>	
P. Girman, J. Kříž, F. Saudek	
<b>Transplantace ledviny a pankreatu</b>	<b>33</b>
<i>Simultaneous kidney and pancreas transplantation</i>	
R. Kožnarová, F. Saudek, P. Bouček, V. Bartoš, M. Adamec, L. Janoušek	
<b>Mikroalbuminurie v diabetologii</b>	<b>39</b>
<i>Microalbuminuria in diabetology</i>	
J. Perušičová	
<b>Manifestní diabetická nefropatie</b>	<b>45</b>
<i>Overt diabetic nephropathy</i>	
M. Kvapil	
<b>Diabetická nefropatie – péče o pacienty v predialýze</b>	<b>50</b>
<i>Diabetic nephropathy – care of predialysis patients</i>	
M. Nedbálková	
<b>Hemodialýza u diabetiků</b>	<b>56</b>
<i>Haemodialysis in diabetics</i>	
J. Svojanovský	
<b>Peritoneální dialýza u diabetiků</b>	<b>60</b>
<i>Peritoneal dialysis in diabetics</i>	
A. Zharfbin, D. Sobotová	

<b>Izolovaná transplantace ledviny u diabetiků</b> <i>Isolated kidney transplantation in diabetics</i> D. Sobotová	<b>64</b>
<b>Léčba CSII u pacientů po transplantaci ledviny</b> <i>CSII treatment in patients after kidney transplantation</i> J. Bělobrádková	<b>68</b>
<b>Terapie hyperglykemie u diabetiků s nefropatií</b> <i>Hyperglycaemia therapy in diabetics with nephropathy</i> A. Šmahelová	<b>71</b>
<b>Diabetická nefropatie a gravidita</b> <i>Diabetic nephropathy and gravidity</i> A. Adamíková	<b>75</b>
<b>Stenóza renálních tepen u diabetiků</b> <i>Renal artery stenosis in patients with diabetes mellitus</i> L. Trešlová, I. Rychlík, O. Lang, D. Chroustová, M. Anděl	<b>79</b>
<b>Antihypertenzní léčba diabetické nefropatie</b> <i>Antihypertensive treatment of diabetic nephropathy</i> J. Olšovský	<b>83</b>

# Vnitřní lékařství

Suplementum 1 ■ únor 2005 ■ ročník 51

## Vedoucí redaktor

prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

## Zástupce vedoucího redaktora

prof. MUDr. Ján Murín, CSc., Bratislava

## Editor emeritus

doc. MUDr. Dušan Mrkos, CSc., Brno

## Redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno  
 prof. MUDr. Ivan Balažovjeh, DrSc., Bratislava  
 doc. MUDr. Radan Brůha, CSc., Praha  
 doc. MUDr. Andrej Dukát, CSc., Bratislava  
 prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., Olomouc  
 doc. MUDr. Jozef Gonsorčík, CSc., Košice  
 prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC, Praha  
 prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP (Hon.), Praha  
 doc. MUDr. Petr Husa, CSc., Brno  
 doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., Bratislava  
 prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., Hradec Králové  
 prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., Praha  
 prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., Martin  
 prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Praha  
 prof. MUDr. Milan Pavlovič, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Peter Pončuch, CSc., Bratislava  
 prim. MUDr. Jaroslav Přehnal, CSc., Zlín  
 prof. MUDr. Anna Remková, Ph.D., Bratislava  
 prof. MUDr. Hana Rosolová, CSc., FESC, Plzeň  
 prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc., Zlín  
 doc. MUDr. František Salajka, CSc., Hradec Králové  
 prof. MUDr. Otto Schüick, DrSc., Praha  
 doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc., Brno  
 doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc., Brno  
 prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., Praha  
 prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, Praha  
 prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., Olomouc  
 prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., Praha  
 prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Brno  
 prof. MUDr. Miloš Štejf, DrSc., FESC, Brno



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

## Vnitřní lékařství

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně ve spolupráci s Medica Publishing and Consulting, s.r.o.

Vedoucí redaktor prim. MUDr. Petr Svačina, zástupce vedoucího redaktora prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

Odpovědná redaktorka PhDr. Eliška Skalková. Jazykový redaktor PhDr. Boris Skalka.

Grafická úprava: Medica Publishing and Consulting – Karel Zlevor. Registrační značka MK ČR E 1202. ISSN 0042-773X.

Nakladatel: Medica Publishing and Consulting, s.r.o., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno, tel./fax: +420 533 337 311, e-mail: medica@medic.cz. Vychází 12krát ročně. Předplatné na rok 1 260 Kč (1 668 Sk), jednotlivé číslo 105 Kč (139 Sk).

Informace o předplatném na rok 2005 podává a objednávky českých a zahraničních předplatitelů přijímá:

Medica Publishing and Consulting, s.r.o., e-mail: medica@medic.cz, informace o podmínkách inzerce v roce 2005 poskytuje a objednávky přijímá: Medica Publishing and Consulting, s.r.o., Mgr. Kateřina Svobodová, e-mail: svobodovak@medic.cz.

Rukopisy zasílejte na adresu: prim. MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno.

**Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno**  
**Diabetologické centrum II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny, Brno**

## **IX. postgraduální diabetologický seminář Brno 2004**

pod záštitou České diabetologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně

**13. – 14. února 2004 v Brně**

### **Program:**

#### **Diabetes a endokrinopatie**

- J. Škrha, *Praha*: **Gastrointestinální hormony a regulace glukózového metabolismu**  
Š. Svačina, *Praha*: **Tuková tkáň a endotel jako endokrinní orgány**  
Y. Pospíšilová, *Brno*: **Steroidní diabetes mellitus**  
V. Olšovská, *Brno*: **Endokrinní hypertenze**  
D. Zeman, *Brno*: **Autoimunní polyglandulární syndrom – APS**  
H. Višňová, P. Ventruba, I. Crha, *Brno*: **Možnosti použití metforminu v léčbě POCS**  
P. Girman, *Praha*: **Transplantace ostrůvků a izolovaná transplantace pankreatu**  
R. Kožnarová, *Praha*: **Kombinovaná transplantace pankreatu a ledviny**

#### **Diabetes a ledviny**

- J. Perušičová, *Praha*: **Mikroalbuminurie**  
M. Kvapil, *Praha*: **Proteinurie**  
M. Nedbálková, *Brno*: **Diabetická nefropatie**  
J. Svojanovský, *Brno*: **Hemodialýza u diabetiků**  
A. Zharfbin, *Brno*: **Peritoneální dialýza u diabetiků**  
D. Sobotová, *Brno*: **Izolovaná transplantace ledvin u diabetiků**  
J. Bělobrádková, *Brno*: **Léčba CSII u pacientů po transplantaci ledviny**  
A. Šmahelová, *Hradec Králové*: **Terapie hyperglykemie u diabetiků s nefropatií**  
A. Adamíková, *Zlín*: **Diabetická nefropatie a gravidita**  
L. Trešlová, *Praha*: **Stenóza renálních tepen u diabetiků**  
J. Olšovský, *Brno*: **Antihypertenzní terapie diabetické nefropatie**

MUDr. Michal Pohanka, Ph.D., ředitel Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno  
Doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc., přednosta II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny, Brno  
Doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc. předseda České diabetologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně



# Tuková tkáň a endotel jako endokrinní orgány

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

**Souhrn:** Tuková tkáň a endoteliální buňky vytvářejí řadu hormonů (adipokininy, cytokininy, endoteliny, selektiny a další), které se podílejí na rozvoji složek metabolického syndromu. Spektrum hormonů tukové tkáně (např. leptin, adiponektin, angiotensinogen) tak ovlivňuje rozvoj diabetu 2. typu i hypertenze. Endoteliální dysfunkce pak vzniká jak primárně v endotelu, tak sekundárně působením hormonů tukové tkáně.

**Klíčová slova:** inzulinorezistence – endoteliální dysfunkce – leptin – adiponektin – metabolický syndrom

## Fat tissue and endothelial cells as endocrine organs

**Summary:** Fat tissue and endothelial cells are producing many hormones (adipokines, cytokines, endothelins, selectins and others), which are influencing the development of metabolic syndrome components. Levels of fat tissue hormones (eg leptin, adiponectin, angiotensinogen) influence the development of type 2 diabetes and hypertension. Endothelial dysfunction develops primary in endothelial cells, but it can be also secondary influenced by fat tissue hormones.

**Key words:** insulin resistance – endothelial dysfunction – leptin – adiponectin – metabolic syndrome

## Úvod

Patogeneze klasických endokrinopatií je dána nadměrnou, či nedostatečnou produkcí konkrétního hormonu produkovaného obvykle malou endokrinní žlázou o hmotnosti maximálně desítek gramů. Onemocnění hromadného výskytu, jakými jsou složky metabolického syndromu, např. diabetes 2. typu či hypertenze, mají do značné míry rovněž hormonální patogenезu. Patogenetically se mohou podílet netypické, ale zato mnohem větší „endokrinní“ orgány. Takovými orgány jsou tuková tkáň a endotel. První z nich o hmotnosti řádově desítek kilogramů a druhý pravděpodobně o hmotnosti kilogramů. Oba tyto orgány se mohou podílet jak na vazbě složek, tak na společné patogenезe složek metabolického syndromu i na rozvoji jeho komplikací. Obecně však platí, že pro vysvětlení vztahů mezi jednotlivými složkami Reavenova metabolického syndromu existuje obvykle mnoho teorií a žádná není dnes uznávána jako jediná platná [17]. Jednou

z otázek je i otázka, zda je možné považovat diabetes 2. typu či esenciální hypertenzi za endokrinopatii tukové tkáně. Kvantitativně epidemiologické vztahy složek metabolického syndromu [9,19] naznačují možnost společné patogenезe a právě multiorganové postižení ukazuje i na možnost hormonálního původu, resp. hormonální patogenезe onemocnění.

## Tuková tkáň jako endokrinní orgán

Tuková tkáň je nepochybně největší endokrinně aktivní orgán těla. Je to aktivní sekreční orgán produkující řadu látek. Část těchto látek se podílí na vzniku diabetu, hypertenze i tzv. metabolického syndromu. Patogenetically vztahy složek metabolického syndromu jsou zajímavé, ale velmi nejasné (v podrobnostech lze odkázat na monografie uvedené v literatuře) [6,7,12,16,18,17]. Základní patogenetically jev metabolického syndromu – inzulinorezistence – je vyjádřen v celém těle, zejména ve sva-lech, játrech, tukové tkáni, mozku, cévách, destičkách, B-buňkách (be-

ta-buňkách) pankreatu. Inzulinorezistentní tkáň pak může měnit metabolismus i spektrum hormonálních produktů vlastní i jiné tkáně. V případě tukové tkáně je knock-out-myš bez inzulinového receptoru v tuku (FIRKO) chráněna před rozvojem diabetu a obezity, a naopak tzv. tukuprostá myš dostane brzy diabetes 2. typu [5,7,8].

Ve starších učebnicích fyziologie bývají uváděny 3 funkce tukové tkáně: ochrana mechanická, ochrana tepelná a energetická zásoba organismu. Tuková tkáň je však aktivní sekreční orgán. Secernuje řadu látek, které mají k metabolickému syndromu přímý vztah. Tyto jevy vysvětlují, proč platí např. vazba mezi obvodem pasu a metabolickým syndromem [17]. Může jít o pouhou nepřímou korelaci, ale pravděpodobněji jde o příčinné vztahy, jak ukazují fyziologické poznatky o produktech tukové tkáně.

Je pravděpodobné, že tuková tkáň u obezích i viscerální tuk u nemocných s nadváhou a normální

**Tab. 1. Některé látky produkované tukovou tkání a jejich účinek.**

Látka	Předpokládaný efekt
leptin	potlačení hladu, ovlivnění reprodukce, energetického výdeje a hemopoézy
lipoproteinová lipáza	lipolýza
interleukin-6	aterogeneza, imunita, zánět
adipsin	chuť k jídlu
rezistin	inzulinorezistence
angiotenzinogen	hypertenze
tumor-nekrotizující faktor alfa	inzulinorezistence
plasminogen activator inhibitor-1	fibrinolýza

hmotností se podílejí na patogeneze metabolického syndromu a jeho komplikací.

Zejména po objevu rezistinu se předpokládalo, že byl objeven hlavní spojovací článek mezi tukovou tkání a inzulinorezistencí, resp. vznikem cukrovky. Tento jeho vliv však byl u člověka přeceněn.

Haluzík uvádí v přehledu v Trendech v diabetologii [7], že z celkem 15 popsanych produktů tukové tkáně jich 5 inzulinovou citlivost zhoršuje, 3 zvyšují a u dalších není k inzulinorezistenci žádný vztah. Produkty tukové tkáně mají zcela nepochybně větší vztah k diabetu než hypertenzi.

Tuková tkáň tak může vysvětlit vazbu obezity na inzulinorezistenci a snad i na diabetes 2. typu. Podobně je tomu ve vztahu tukové tkáně k esenciální hypertenzi. Také ovlivnění receptorů PPAR- $\gamma$  přítomných např. v tukové tkáni (tzv. inzulinovými senzitivizéry) rovněž ovlivňuje i krevní tlak zejména v experimentu. Koagulační poruchy vázané na metabolický syndrom souvisí zejména s produkcí inhibitoru aktivace plazminogenu (PAI-1) v tukové tkáni. Modelově lze zkoumat vztah tukové tkáně a hypertenze například při podávání orlistatu – inhibitoru střevní lipázy. Tato látka se nevstřebává, a přesto ve 4leté studii Xendos vedla k významnému poklesu krevního tlaku po 1 roce i po 4 letech, podrobně v [18].

Podobně centrálně působící antiobezitikum sibutramin krevní tlak

u většiny pacientů spíše snižuje, přestože jde o látku sympatikotonní. Na jedné straně je to dáno právě poklesem kvanta tukové tkáně a jejím novým naladěním při poklesu hmotnosti. Na nedávném Evropském obezitologickém kongresu v Praze však profesor Sharma přednášel i o centrálním klonidinovém efektu sibutraminu. U hypertoniků se tedy tento lék může chovat i jako anti hypertenzivum.

Kromě hormonů a cytokininů jsou patogenním produktem tukové tkáně i další látky. Mastné kyseliny uvolňované tukovou tkání mají pravděpodobně významnou úlohu při rozvoji diabetu 2. typu (lipotoxické působení na B-buňku pankreatu), inzulinorezistence a aterogeneze.

Již od 70. let minulého století bylo předpokládáno, že platí lipostatická teorie regulace příjmu potravy. Parabiotické experimenty propojení krevních oběhů zvířat prokázaly, že tzv. ob/ob-myš má deficit faktoru pocházejícího z tukových buněk a db/db-myš je na tento faktor rezistentní. Až v 90. letech 20. století molekulárně biologické metody prokázaly, že je to hormon nazvaný **leptin**. Lidský leptin je produktem ob-genu na 7. chromozomu. Hlavním místem produkce je bílá tuková tkáň, dále placenta a žaludek. Leptin je všeobecně nejznámějším hormonem tukové tkáně. Je to proteohormon o 167 aminokyselinách velmi podobný tzv. cytokininu. Haynes již v roce 1997 prokázal po injekci leptinu zvý-

šení sympatické aktivity. V naší literatuře pojednává podrobně o leptinu monografie Haluzíkova [6]. Jde o anorekticky působící hormon, který působí centrálně. V léčbě obezity se leptin významně neuplatnil. Kromě zmíněné produkce hormonů je významnou funkcí tukové tkáně i schopnost postprandiálně adsorbovat přijatý tuk, a chránit tak další tkáň a orgány před ektopickým ukládáním tuku. Takto postižené orgány, zejména játra, sval a ostrůvky pankreatu, pak mohou vykazovat poruchy funkce. Postižena je i cévní stěna. Je zajímavé, že leptin se v experimentu podílí na odstranění tukové infiltrace jater. Ovlivňuje klíčový enzym tvorby mononeasycených mastných kyselin tzv. stearyl-CoA-desaturáza-1, jejíž aktivita typicky souvisí s metabolickým syndromem. Jaterní steatóze brání jiným mechanismem i adiponektin, podrobně v [16].

Ve vztahu k esenciální hypertenzi je nejprozkoumanějším efektem leptinu jeho působení na zvýšení tonu sympatiku [3]. Patogeneticky je to snad významné pro postprandiální výdej energie. Vzácné mutace leptinového genu mají snížený tonus sympatiku. Dalšími metabolickými jevy při mutaci genu pro leptin jsou u lidí hypogonadismus a obezita, u zvířat hypotermie, hyperkortikolizmus a hyperglykemie.

Vztah leptinu (i obezity) k hypertenzi lze prokázat spíše u mladších osob. Poměrně velká čínská studie však potvrdila, že leptin koreluje s krevním tlakem i po adjustaci na BMI, věk a inzulinovou senzitivitu vyjádřenou HOMA-indexem. Leptin je také významně vyšší u obézních hypertoniků než u obézních bez hypertenze.

K hypertenzi může mít vztah i působení leptinu na cévní stěnu. Vztah inzulinu a leptinu v účinku na cévní stěnu může být velmi komplexní [3]. Oba hormony zde působí společně. Leptin indukuje fosforylaci endotelialní NO-syntázy a je v tom po-

tencován inzulinem. Oba hormony tak způsobují větší sekreci kysličníku dusnatého, a společně tak moduluji tonus cévní stěny.

Lidská obezita je typická změnami v řízení krevního oběhu sympatiíkem. Původně v ontogenezi člověka pravděpodobně mělo zvýšení leptinu a sympatické aktivity za cíl zvýšení výdeje energie zejména svaly. Současně však tato aktivace sympatiíku působí vazokonstrikci, tachykardii, a tím i hypertenzi. Tento efekt u obézních převažuje.

Přímo v ledvině působí leptin natriuretický. I v ledvině jsou leptinové receptory, které mohou být relativně leptinorezistentní, podrobně v [16].

Vyšší hladina leptinu je provázána asi 3krát vyšším rizikem centrální mozkové příhody [13]. Pokles leptinu při poklesu hmotnosti je určující pro pokles krevního tlaku. Tento pokles je významnější než změny katecholaminů či inzulinové senzitivity. Roli leptinu v patofyziologii inzulinorezistence, esenciální hypertenze i diabetu 2. typu lze dnes považovat za prokázanou, pravděpodobně však není základním patogenetickým fenoménem [2].

**Adiponektin** je protein, který je v plazmě přítomen v relativně abundantních vysokých hladinách. Negativně koreluje s inzulinovou rezistencí a aterosklerózou. Je tedy pokládán za významný protektivní faktor v patogenezi metabolického syndromu, obezity a jejich komplikací, srovnej např. s [16]. Podání adiponektinu redukuje jaterní produkci glukózy a snižuje endoteliální dysfunkci, zvyšuje utilizaci mastných kyselin a u zvířat snižuje hladinu triglyceridů a mastných kyselin a nepochybně snižuje i jaterní a svalovou steatózu. Adiponektin secernuje zdravá tuková tkáň štíhlého jedince, u obézních je produkován méně. Je pokládán za významný protektivní produkt tukové tkáňe, a je proto intenzivně hledán lék, který by zvyšoval adiponektin.

Krátkodobý trénink zvyšuje adiponektin a inzulinovou senzitivitu. Mechanismus, jakým adiponektin působí zlepšení citlivosti na inzulin, není zcela jasný. Malé dávky alkoholu zvyšují hladinu adiponektinu a tento efekt je nezávislý na zvýšení HDL-cholesterolu. Význam adiponektinu podle posledních studií stále stoupá. Je zajímavé, že u mladých dospělých vysvětluje hladina adiponektinu 73 % variace inzulinové senzitivity nezávisle na BMI, podrobně v [16].

Redukci jaterní steatózy lze prokázat u zvířat i experimentálním podáním adiponektinu, které také významně omezuje produkci TNF $\alpha$ . Velká analýza skupin mladých obézních prokázala jen mírně vyšší krevní tlak při nižší hladině adiponektinu. Daleko významnější byly vztahy k diabetu. S poklesem hladiny adiponektinu souvisí pokles sekreční kapacity B-buněk pankreatu. Významné může být snížení adiponektinu i v patogenezi gestačního diabetu. Adiponektin také nejvíce ovlivňuje schopnost na endotelu nezávislé vazodilatace. Má tak podle Fernandese také přímý efekt na snížení endoteliální dysfunkce nezávisle na ovlivnění inzulinové senzitivity, podrobně v [1,16].

I u nás prokázal Stejskal [14] nižší hladiny adiponektinu u diabetiků 2. typu s hypertenzí. Prioritní je i popis negativní korelace poměru adiponektin/BMI ke kompenzaci diabetu. I to naznačuje větší vztah deficitu adiponektinu ke glykoregulaci než k hypertenzi.

**Angiotezinogen** je produkován zejména v játrech, ale jeho produkce v tukové tkáni je rovněž vysoká. Tento hormon je ve vztahu obezita – hypertenze zmiňován nejčastěji.

Plazmatický angiotenzinogen je součástí alfa-2-globulinové frakce, má 453 aminokyselin. Jeho produkce v játrech je stimulována například estrogeny. Proto je hladina vyšší v graviditě. Angiotenzinogen není pro ži-

### Tab. 2. Produkty tukové tkáňe a inzulinorezistence podle Haluzíka [7].

**Inzulinorezistenci vyvolávají:**  
TNF $\alpha$ , interleukin 6, rezistin, protein stimulující acylaci – ASP, inhibitor aktivátoru plazminogenu-1 – PAI-1

**Citlivost na inzulin mohou zlepšovat:**  
leptin, adiponektin, inzulinu podobný růstový faktor 1

**K inzulinorezistenci nemají vztah:**  
bone morphometric protein, další růstové faktory, metaloproteinázy

vot nezbytný, jak ukázaly experimenty na myších s knockoutovaným genem pro angiotenzinogen. Vztah k hypertenzi je prokazatelný podáním hormonu i podáním protilátek, při němž roste, respektive klesá krevní tlak. Angiotenzinogen je přítomen v řadě orgánů a tento tkáňový angiotenzinogen neovlivňuje plazmatický pool. Tukové buňky mají pravděpodobně vztah k lokální i systémové produkci angiotenzinogenu.

U obézních se na hypertenzi pravděpodobně podílí sympatické působení na ledviny a snížená natriuréza. Tyto jevy mají vztah, jak bylo uvedeno, k leptinonii, ale i k hladině angiotenzinogenu a k aktivitě sympatiíku. Právě angiotenzinogen produkován tukovými buňkami může mít v patogenezi esenciální hypertenze význam.

Podle přehledu v Součkové monografii [12] kandidátní geny pro angiotenzinogen ukázaly ve studiích relativně nejvyšší vztahy k hypertenzi ze všech sledovaných genů.

Ve studii DASH s podáním ovoce a zeleniny v léčbě hypertenze nesouvisela léčebná odpověď s genovými polymorfizmy ACE. Vztah k polymorfizmům genu angiotenzinogenu byl však evidentní. Genotyp AA, který je spojen s rizikem hypertenze, také nejlépe reaguje na dietní léčbu.



**Tab. 3. Endoteliální dysfunkce (příčiny a následky) podle Goldsteina [5].****Porucha**

snížení uvolnění a odpovědávosti na NO  
 zvýšená exprese a syntéza endotelinu-1  
 snížení uvolnění prostacyklinů  
 zvýšená sekrece adhezivních molekul  
 adheze monocytů a destiček  
 prokoagulační aktivita  
 porucha fibrinolýzy

**Následek**

snížení endoteliální reaktivity  
 vazokonstrikce, hypertenze  
 porucha vazodilatace  
 adheze monocytů,  
 vznik pěnových buněk, trombóza  
 větší tuhost stěny  
 přetrvávání adheze a trombů

Genotyp GG má odpověď na dietu výrazně menší.

Prozánětlivý cytokinin tumor-nekrotizující faktor alfa (**TNF $\alpha$** ) je produkován také adipocyty. Jeho hladina je vyšší u obézních a klesá po poklesu hmotnosti. Je dále významně produkován i monocyty a játry. U myši je gen pro **TNF $\alpha$**  nezbytný pro dietou indukovanou obezitu a hypertenzi.

**TNF $\alpha$**  je multifunkční cytokinin, má katabolické efekty, suprimuje přenašeče glukózy, zvyšuje inzulinorezistenci, zvyšuje lipolýzu. Většina efektů je prokazatelná spíše v tkáňové kultuře než v organizmu. Hypertonicí s mírnou hypertenzí mají poruchu fibrinolýzy a koagulace, ta má vztah k **TNF $\alpha$** , interleukinu-6, nižší hladině adiponektinu a leptinu.

Tzv. acylaci stimulující protein (**ASP**), který je produkován v tukové tkáni, má vztah k inzulinorezistenci a diabetu 2. typu větší než k hypertenzi. **ASP** má zcela jistě vztah k endoteliální dysfunkci a k inzulinové rezistenci, a to již velmi časně. Ovlivňuje zejména metabolismus mastných kyselin a jejich ukládání. Porucha této cesty vede k neschopnosti ukládat mastné kyseliny do tukové tkáně a k inzulinorezistenci.

Dalším významným produktem tukové tkáně měl být **rezistin**. Jeho větší význam v patogeneze diabetu a inzulinorezistence je dnes již prakticky vyloučen. Vyšší hladiny rezistinu nebyly prokázány ani u hypertoniců. Čínská studie sice prokázala vztah cirkulujícího rezistinu k po-

ruchám glykoregulace, ale žádné vztahy k hypertenzi. I v čínské populaci byl sledován polymorfismus rezistinového genu. Jen diabetici s genotypem GG měli vyšší prevalenci hypertenze (odds ratio 1,375; 95%;  $p = 0,001$ ). Uvedený gen má tedy snad vztah k hypertenzi u diabetiků. Mechanismus působení však zůstává nejasný, podrobně v [16].

Dalším produktem tukové tkáně je tzv. **PAI-1-inhibitor**. Jeho hladina je do značné míry regulována dalšími systémy, a to jak zánětlivými mediátory, tak systémem renin-aldosteron. Restrikce soli zvýší **PAI-1** u hypertoniců a v regresní analýze se zdá, že aktivity systému renin-aldosteron souvisí s hladinou **PAI-1**, podrobně v [1,16].

Produkce **PAI-1** může být stimulována zánětem, vlivem jak interleukinu-1, tak interleukinu-6. Tyto efekty mohou stimulovat produkci jak v játrech systémově, tak lokálně v tukové tkáni. Tuto produkci in vitro mohou snižovat statiny. Produkce **PAI-1** může být vyšší u kuřáků a některé popsané alely **PAI-1 4G/5G** jsou trombogennější. Tato alela je také častější u hypertoniců.

**Endoteliální dysfunkce a tuková tkáň**

Porucha funkce endotelu zvaná endoteliální dysfunkce provází metabolický syndrom, a tedy i jeho významné složky, jakými jsou obezita a hypertenze. Endoteliální dysfunkce je vyvolávána řadou mechanismů, mezi kterými hrají hormony tukové tkáně včetně těch výše uvedených určitou úlohu.

Tzv. **adipokininy** – interleukiny tukové tkáně, C-reaktivní protein, **TNF $\alpha$**  a další přispívají k systémovému zánětu a vzniku inzulinorezistence. Klinicky použitelným indikátorem endoteliální dysfunkce je například mikroalbuminurie. Podobně jako u metabolického syndromu je u endoteliální dysfunkce sporný pojem příčina a následek a celá řada jevů se vyvíjí paralelně.

Faktory, které se podílejí na endoteliální dysfunkci, jsou například diabetes, hypertenze, metabolický syndrom a jeho složky, migrace monocytů, poruchy funkce hladké svaloviny, porušená architektura cévní, časné vlivy na geny (fetální malnutrice) a vlivy prostředí (stres, absence pohybu, přejídání). Významná je disociace efektů inzulinu na cestách, vedoucí k utilizaci glukózy a k **MAP-kináze**. Inzulin je pak růstovým faktorem pro růst buněk cévní svaloviny a cévní matrix. Zde působí i angiotenzinogen.

Pokles hmotnosti snižuje nejen krevní tlak, ale přes pokles aktivity sympatiku upravuje reaktivitu cévní.

Je však významné, že kromě celé řady výše přímých mechanismů reakce endotelu jako sekrečního orgánu (uvedené níže) významně působí i faktory nepřímé (vliv tukové tkáně na endoteliální dysfunkci).

Produkty tukové tkáně – výše uvedené – vyvolávají systémový zánět, inzulinorezistenci či hyperglykemii, tak mohou působit i tím, že ovlivňují další velký disperzně rozmístěný endokrinní orgán, a tím je masa endoteliálních buněk.

**Endotel jako endokrinní orgán**

Kromě tukové buňky je tedy další buňkou secernující spektrum působků podílejících se na systémovém zánětu a aterogenezi a snad i hypertenzi a diabetu i buňka endoteliální. Masa endotelových buněk je tak dalším významným objemným endokrinně aktivním orgánem. Endotel může být aktivován řadou faktorů:

aktivace proteinkinázy hyperglykemií může vyvolávat jak změny cévní kontraktility, tak prostupnost cév a proliferaci buněk.

Jako **endoteliny** [10] označujeme rodinu 3 vazoaktivních peptidů vznikajících z proendotelinu pomocí endotelin-konvertujících enzymů (ECE). Endoteliny jsou významné vazokonstriktory. Produkci endotelinů stimuluje například hyperglykemie. Ani blokáda endotelinových receptorů ani jeho antagonisté neměli očekávaný klinický význam na snížení aktivity endotelu, či na ústup vaskulárních specifických diabetických komplikací. Vaskulární endoteliální růstový faktor VEGF je významným faktorem zvyšujícím cévní permeabilitu s podílem na diabetických komplikacích. Za běžných okolností secernuje endotel kysličník dusnatý (NO) – významný vazodilatátor. NO je hlavním faktorem upravujícím bazální tonus cévní a krevní tlak. Jiným významným vazodilatátorem je EDHF – endothelial derived hyperpolarising factor.

Pro rozvoj endoteliální dysfunkce je typická snížená sekrece NO, snížená bioavailability NO působením superoxidovými aniontů, snížená produkce EDHF, zvýšená sekrece vazokonstričních prostaglandinů.

Tzv. **integriny** hrají roli v zakotvení cytoskeletu v matrix. Jejich třída beta-3 vzniká v endotelu, ostatní jsou produktem krevních elementů. V patogenezi systémového zánětu je významná adheze monocytů na cévní stěnu. Ta může být vyvolávána tzv. selektiny, imunoglobuliny, integriny a tzv. mucin-like-adhezi. Na patogenezi endoteliální dysfunkce se dále podílí snížení prostacyklinu a přítomnost tzv. pozdních produktů glykace (advanced glycosylation endproducts).

### Závěr – existují endokrinopatie endotelu a tukové tkáně?

Tuková tkáň je zcela jistě největším hormonálně aktivním orgánem těla. Zdravý muž a žena mají obsah tuku v těle do 20 %, resp. 30 % hmotnosti

organizmu. Měřením impedance zjistíme u diabetiků 2. typu běžně hodnoty nad 40 % i 50 %, i hypertenzi mají obvykle vyšší hodnoty než norma.

Obezita je onemocněním definované kvantitativně. Ne každý obézní pacient má hypertenzi, ne každý obézní pacient dostane diabetes, skoro každý obézní pacient má endoteliální dysfunkci a inzulinorezistenci. Jak bylo výše uvedeno, klasické složky metabolického syndromu mají určitou vazbu na obezitu. Metabolický syndrom je tak do značné míry endokrinopatií tukové tkáně. Z jeho složek je pravděpodobně více endokrinopatií tukové tkáně diabetes 2. typu než esenciální hypertenze. Metabolický syndrom je pravděpodobně také endokrinopatií endotelu, a to jak endokrinopatií sekundární (vyvolanou mimo jiné působením hormonů tukové tkáně a dalších orgánů i jiných faktorů například dietních), tak endokrinopatií primární.

Tuková tkáň i endotel má však i produkty působící pozitivně. Jak bylo uvedeno, některé látky produkované tukovou tkání mohou citlivost na inzulin zvyšovat sympatikotonií a tukovou infiltraci orgánů snižovat. Klíčové je tedy optimální naladění těchto významných sekrečních orgánů, ve kterém pravděpodobně největší roli hraje fyzická aktivita.

### Literatura

- Adamczak M et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 72–75.
- Bullo M et al. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003; 11: 525–531.
- Eikelis N et al. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003; 41: 1072–1079.
- Fernandes-Real JM et al. Adiponectin is associated with vascular function independent of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27: 739–745.
- Goldstein BJ, Muller-Wieland D. Textbook of type 2 diabetes. London: Martin Dunitz 2003.

6. Haluzík M. Poruchy výživy a leptin. Praha: Grada 2002.

7. Haluzík M. Tuková tkáň jako endokrinní orgán: její význam při vzniku a rozvoji inzulinové rezistence, diabetu 2. typu a přidružených komplikací. In: Perušičová J. (ed). Trendy v diabetologii. Praha: Galén 2003. 8 vol: 107–136.

8. Kim JK et al. Mechanism of insulin resistance in A ZIP fatless mice. *Biol Chem* 2000; 276: 8456–8460.

9. Meigs JB et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594–1600.

10. Schmidt-Shonbein GW, Neil Granger D. Molecular basis for Microcirculatory Disorders. Paris Springer: 2003.

11. Soderberg S et al. High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 63–69.

12. Souček M et al. Klinická fyziologie hypertenze. Praha: Grada 2003.

13. Sierksma A et al. Effect of Moderate Alcohol Consumption on Adiponectin, Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  and Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27: 184–189.

14. Stejskal D et al. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers Med Fac Univ Pal Ol* 2003; 147(2): 167–172.

15. Strazzullo P et al. Olivetti Prospective Heart Study. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 17–23.

16. Svačina Š. Hormony tukové tkáně a hypertenze. In: Marek J (ed). Trendy v endokrinologii. Praha: Galén. 1. vol: 2004.

17. Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. Praha: Triton 2003.

18. Svačina Š. Prevence diabetu. Praha: Galén 2003.

19. Svačina Š, Owen K. Obezita, diabetes 2. typu a jejich kvantitativní vztahy. *Vnitř Lék* 2002; 48(6): 500–506.

20. Vecchione C et al. Cooperation between insulin and leptin in the modulation of vascular tone. *Hypertension* 2003; 42: 166–170.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA  
www.lf1.cuni.cz  
e-mail: svacinas@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 6. 7. 2004

Přijato k otištění: 6. 7. 2004

# Steroidní diabetes mellitus

Y. Pospíšilová

Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

**Souhrn:** Steroidním diabetem se rozumí většinou diabetes mellitus způsobený exogenním podáváním steroidních preparátů, po nejvíce glukokortikoidů. Tento typ diabetu je řazen mezi tzv. sekundární diabetes, přesněji diabetes indukovaný léky či chemikáliemi. Porucha glukózového metabolismu je jedním z hlavních nežádoucích účinků terapie glukokortikoidy. Dochází k ní téměř u všech osob léčených glukokortikoidy, u asi 25 % osob pak terapie glukokortikoidy působí přímo vznik diabetu, u již diagnostikovaných diabetiků zhoršení dosavadní kompenzace diabetu. Glukokortikoidy vedou k aktivaci endogenní tvorby glukózy (zvýšení glukoneogeneze v játrech), ke snížení utilizace glukózy v periferních tkáních (inzulinorezistence) a pravděpodobně snižují i sekreci inzulínu z beta-buněk pankreatu. Zhoršení metabolismu glukózy závisí na velikosti dávky glukokortikoidů, délce jejich podávání, způsobu aplikace a chemické struktury podávaného léku. Nejvyšší hodnoty glykemie při terapii glukokortikoidy bývají postprandiálně a během odpoledne a večer, nejnižší hodnoty bývají během noci a ráno. U pacientů již léčených inzulínem je při terapii glukokortikoidy většinou potřeba upravit dávky inzulínu a u pacientů, kteří byli dosud bez inzulínoterapie, je nutná úprava perorálních antidiabetik, či převedení pacientů na terapii inzulínem. Z perorálních antidiabetik se díky mechanismu působení glukokortikoidů (inzulinorezistence) uplatňují metformin a thiazolidinediony. Velkým problémem je tzv. posttransplantační diabetes mellitus, který se vyskytuje po kombinované imunosupresivní terapii obsahující glukokortikoidy.

**Klíčová slova:** glukokortikoidy – inzulínorezistence – post–transplantační diabetes mellitus

## Corticosteroid-induced diabetes mellitus

**Summary:** Diabetes mellitus caused by glucocorticoids belongs to secondary diabetes mellitus, diabetes mellitus induced by drugs and chemicals. A deterioration of glucose tolerance is one of the most important side effects of glucocorticoid therapy. Disorders of glucose metabolism are present in almost all patients treated with glucocorticoids and 25% of these develop manifest diabetes mellitus. Glucocorticoids increase gluconeogenesis in hepatis and decrease insulinosensitivity in peripheral tissues and probably also decrease the release of insulin from pancreatic  $\beta$  cells. The amount of metabolic disorders depends on the doses of glucocorticoids, the length of their administration, and the way of their administration and the chemical structure of different glucocorticoids. In glucocorticoid-induced diabetes mellitus the highest levels of glucose are seen in the afternoon, in the evening and postprandially. Normal levels of glucose are seen in the morning. The therapy of glucocorticoid-induced diabetes mellitus uses sulphonylurea-derivatives (e.g. glimepirid), metformin and thiazolidinediones. About one half of patients with glucocorticoid-induced diabetes mellitus need insulin therapy. A serious problem is represented by post-transplant diabetes mellitus.

**Key words:** glucocorticoids – insulin resistance – post-transplant diabetes mellitus

## Úvod

Steroidní diabetes mellitus je ve své podstatě diabetes způsobený diabetogenním působením steroidních hormonů. V nejširším slova smyslu se jedná o diabetes způsobený buď exogenním podáváním steroidních hormonů, nebo jejich zvýšenou endogenní tvorbou při hormonálních nebo nádorových onemocněních. Jistý diabetogenní potenciál mají všechny hormony se steroidní strukturou, tj. glukokortikoidy, mineralokortikoidy, progesteron, androgeny, estrogeny, gestageny i vitamin D. Nejvíce diabetogenní je však působení glukokortikoidů, a protože se jedná o hormony, které jsou velmi často užívány

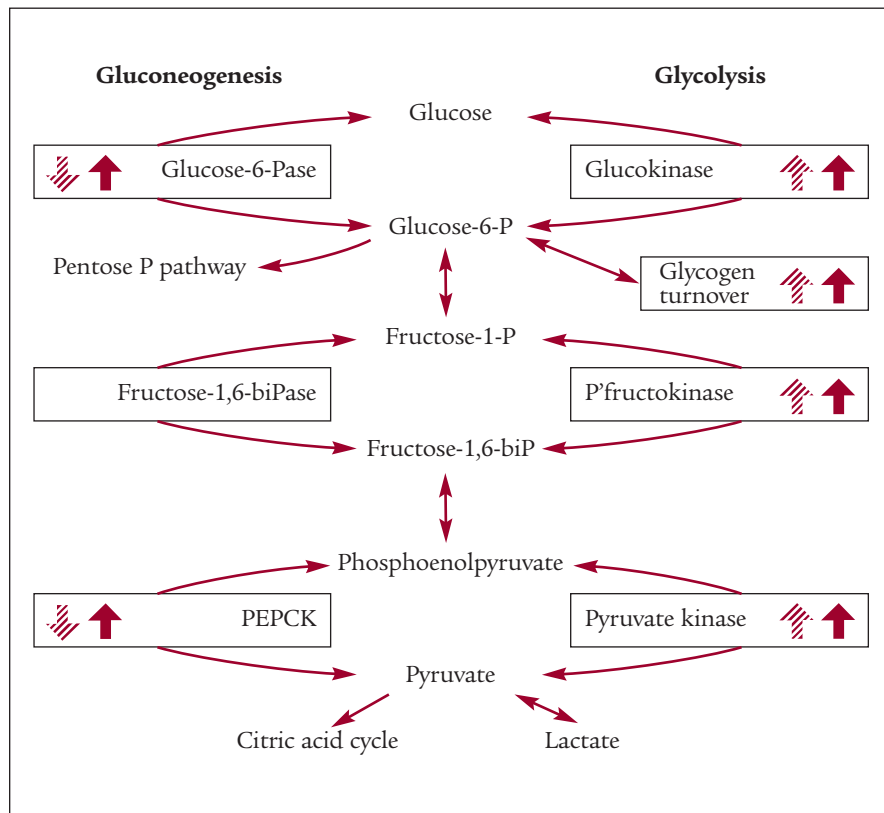
terapeuticky, je termín *steroidní diabetes mellitus* běžně užíván při označení diabetu vzniklého při exogenním podávání kortikoidů.

Glukokortikoidy hrají klíčovou roli v regulaci metabolismu cukrů, lipidů a proteinů, ale i v metabolismu vodním a minerálním a mají vliv například na krevní tlak nebo imunitní systém. K jejich výrazné aktivaci dochází během stresu.

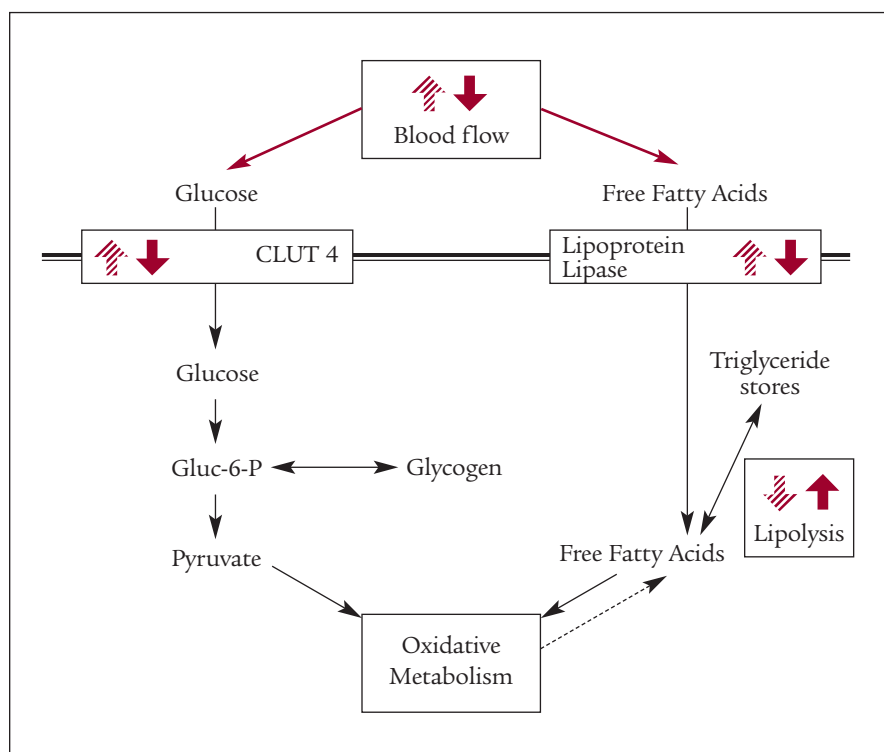
Krátkodobá, ale především dlouhodobá terapie glukokortikoidy je užívána v terapii mnoha alergických i autoimunitních onemocnění, jako je například astma bronchiale, řada kožních onemocnění, idiopatická trombocytopenická purpura, hemo-

lytická anémie, colitis ulcerosa a Crohnova choroba, systémové choroby pojiva nebo některá neurologická onemocnění, a také v transplantační medicíně. Glukokortikoidy patří mezi velmi potentní léky, které nejen ovlivňují dané onemocnění, ale mnohdy je jejich podání v akutních stavech i život zachraňující. Bohužel spektrum jejich nežádoucích účinků je také široké. Vedle negativního ovlivnění kostního metabolismu (osteoporóza), růstové retardace u dětí, suprese osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky, předčasného vývoje glaukomu a katarakty, prokoagulační aktivity, negativního ovlivnění psychiky a možnosti vzniku vředové choroby gastro-





**Schéma 1. Působení glukokortikoidů na metabolismus glukózy v játrech, dle Andrewse [1].** Působení glukokortikoidů je znázorněno plnou šipkou, působení inzulinu šipkou šrafovanou.



**Schéma 2. Působení glukokortikoidů na vychytávání glukózy v periferních inzulin-dependentních tkáních, dle Andrewse [1].** Působení glukokortikoidů je znázorněno plnou šipkou, působení inzulinu šipkou šrafovanou.

duodena je velkým problémem terapie glukokortikoidy vznik diabetu. Tento nežádoucí účinek dlouhodobě, mnohdy doživotní imunosupresivní terapie kortikoidy je v poslední době v literatuře zvláště připomínán právě v transplantační medicíně. Zde je problém o to svízelnější, že diabetogenní efekt mají nejen kortikoidy, ale i jiné imunosupresivní látky, jako je takrolimus, sirolimus nebo cyklosporin.

Při dlouhodobé terapii glukokortikoidy vzniká prakticky u všech jedinců porucha glykoregulace a až u 20–25 % osob dojde ke vzniku manifestního diabetu [42,52]. U již diagnostikovaných diabetiků dochází ke zhoršení dosavadní kompenzace diabetu.

### Mechanismus působení glukokortikoidů na metabolismus glukózy

Mechanismus působení glukokortikoidů, který vede ke vzniku diabetu, vychází z podstaty jejich fyziologického působení na metabolismus glukózy [42,46].

Glukokortikoidy zvyšují endogenní tvorbu glukózy zvýšením glukoneogeneze v játrech, a to několika způsoby [32] (schéma 1). Jednak zvyšují aktivitu klíčových enzymů glukoneogeneze [19] a vedou ke zvýšení genové exprese těchto enzymů. Dále aktivací proteolýzy a lipolýzy zvyšují glukokortikoidy koncentraci glukoneogenních substrátů [16]. A v neposlední řadě působí kortikoidy zvýšením sekrece inzulinu a zvýšením glykogenolýzy. (Glukokortikoidy vedou však i ke zvýšení syntézy glykogenu a jeho ukládání v játrech: zvyšují tedy celkový obrat glukózy v játrech.) [15,17].

Glukokortikoidy také přispívají ke vzniku poruchy tolerance glukózy tím, že snižují utilizaci glukózy v inzulin-dependentních periferních tkáních; vedou tedy ke vzniku inzulinorezistence (schéma 2). Glukokortikoidy ovlivňují přenos glukózy ve svalové



tkání poruchou transportérů glukózy (hlavně transportéru GLUT 4) [1], snížením množství či funkce inzulinových receptorů [13,24] a snížením inzulinem indukované vazodilatace [1,3,28,29,43]. Je však nutno podotknout, že studie o působení glukokortikoidů na inzulinové receptory nejsou zdaleka jednotné [1,4].

Dále je velmi pravděpodobné, že glukokortikoidy ovlivňují i sekreci inzulinu z beta-buněk pankreatu [11, 31,38], i když i zde jsou nálezy nejednotné [21,27]. Zdá se, že in vitro a při jednorázovém podání mají kortikosteroidy přímý inhibiční efekt na beta-buňky pankreatu, nicméně in vivo se při dlouhodobé terapii steroidy uplatňuje i jejich nepřímý stimulační efekt [27]. Zvýšení inzulinové sekrece z beta-buněk pankreatu po podání kortikosteroidů je spojeno se zvýšenou hepatální extrakcí a clearance inzulinu v játrech – jako prevence periferní inzulinové rezistence [27,47].

Diabetes mellitus vzniklý po terapii glukokortikoidy má tedy charakteristiku diabetu 2. typu, s vyjádřenou inzulinorezistencí, většinou bez tendence ke ketoacidóze [52].

Glukokortikoidy se v organismu vážou na specifické intracelulární receptory, přítomné prakticky ve všech buňkách včetně pankreatických [11]. Různá intra- i interindividuální koncentrace a aktivita receptorů pro glukokortikoidy, a tím i různá citlivost tkání ke glukokortikoidům, vede u různých jedinců i k různě vyjádřeným vedlejším účinkům léčby glukokortikoidy [1,50]. Navíc se aktivita receptorů pro glukokortikoidy mění i během dne [39]. Citlivost tkání na kortikoidy je obecně závislá na roční (nejvyšší citlivost tkání na kortikoidy je v zimě) i denní době (nejvyšší citlivost je večer a v noci). S tím souvisí i odpověď na perorální nebo intravenózní podání glukózy, která u zdravého člověka bývá lepší ráno než večer [30,45].

Stav inzulinové rezistence se objevuje asi 4–6 hodin po zvýšení hladiny

ny kortizolu [38]. To znamená, že po exogenním podání glukokortikoidů se glykemie v séru začne zvyšovat za 4–6 hodin a její zvýšení přetrvává asi 12 hodin [38]. Současně se v průměru asi 3krát zvýší první fáze sekrece inzulinu a asi 1,5krát se zvýší jeho bazální hladina v séru [33]. Dále dojde ke snížení inzulinové senzitivity [33]. V praxi to znamená, že nejvyšší hodnoty glykemie po ranním podání dávky steroidů se objeví během odpoledne a ve večerních hodinách; během noci a ráno jsou hodnoty glykemie při terapii kortikoidy nejnižší. Po podání glukokortikoidů také dochází ke zvýšení postprandiálních hodnot glykemie. A jak již bylo prokázáno, zvýšení glykemie (i krátkodobé, tedy například „pouze“ postprandiální) vede kromě zvýšeného rizika vzniku pozdních specifických diabetických komplikací i k poruše cévní hemodynamiky (snížení vazodilatace, změně koagulačních parametrů, zvýšení systémové tlaku), a tím k progresi diabetických vaskulárních komplikací [22,36,37]. Častěji než u klasického diabetu 2. typu se při steroidním diabetu objevuje hyperosmolární neketoacidotické kóma. Inzulinorezistence a hyperinzulinemie vznikající při terapii glukokortikoidy se také významně liší v závislosti na dávce glukokortikoidů [7], délce terapie steroidy (i když i krátkodobé podávání kortikosteroidů může vést ke vzniku diabetu) [9,41], způsobu jejich aplikace a na chemické struktuře podávaného léku [7,8]. Diabetogenní potenciál steroidní léčby stoupá s její délkou a dávkou podávaného léku. Co se týká způsobu aplikace, tak jednoznačně nejvýznamnější porucha metabolismu glukózy se vyskytuje při intravenózním a dále při perorálním podání. Inhalační a lokální terapie glukokortikoidy je z hlediska nežádoucích účinků podstatně méně riziková, v některých studiích nebyl například diabetogenní efekt inhalační terapie glukokortikoidy ani prokázán [12]. Riziko

vzniku poruchy glukózového metabolismu nebo vzniku diabetu se zvyšuje s věkem pacientů, což je pochopitelné vzhledem k tomu, že s věkem dochází postupně ke zvyšování inzulinové rezistence, a tím ke zhoršování tolerance glukózy [6,12,48,49].

Všeobecně je přijímán názor, že stejně jako je ke vzniku diabetu 2. typu potřeba genetická dispozice a souhrn rizikových faktorů, tak stejná genetická dispozice a rizikové faktory vedou i ke vzniku diabetu při terapii glukokortikoidy.

Nejasná je časová souvislost trvání steroidního diabetu. Ve většině našich i zahraničních učebnic je steroidní diabetes definován jako diabetes vzniklý při terapii glukokortikoidy, který vymizí po jejich vysazení. Nicméně z literatury i klinických pozorování vyplývá, že po vysazení steroidní terapie se skoro vždy normalizuje pouze porucha glukózové tolerance, ale klinický diabetes mellitus velmi často, či dokonce ve většině případů, přetrvává [35,42,44]. Je pravděpodobné, že se v mnoha případech jedná o diabetes mellitus 2. typu, který byl při steroidní terapii (stejně jako je to možné i po jiném stresovém podnětu) u pacientů pouze „odmaskován“ a diagnostikován.

## Terapie

Léčba diabetu u diabetika 1. typu se po podání glukokortikoidů nijak zásadně nemění – je ale pravděpodobné, že dojde ke zhoršení kompenzace, která si vyžádá zvýšení dávek inzulinu (vzhledem k nastolené inzulinorezistenci), a zřejmě i ke změně rozložení dávek inzulinu během dne [23]. Většinou bývá nutno zvýšit dávku inzulinu ráno, ale hlavně v poledne a večer, kdy bývají hodnoty glykemií nejvyšší. Úprava nočního inzulinu nebývá nutná – během noci a nad ránem se hodnoty glykemie po ranním podání glukokortikoidů nijak nemění [14].

U diabetiků 2. typu si terapie glukokortikoidy většinou vyžádá rezo-

lutnější zásah. Někdy stačí zvýšení dávek perorálních antidiabetik. Osvědčily se – vzhledem k mechanismu působení glukokortikoidů – hlavně metformin [23,47], thiazolidinediony [18,51], prandiální regulátory glykemie, ale například i glimepirid [25]. Většinou však při špatné kompenzaci diabetu volíme raději převod na inzulin [14]. Inzulínoterapie je nutná asi u poloviny pacientů s diabetem 2. typu. Jednak jsme k tomu donuceni zvýšením večerních a postprandiálních glykemií, nereagujícím na perorální antidiabetika, jednak nás k tomu vede mnohdy celkový neuspokojivý stav pacienta – a v neposlední řadě i nebezpečí hyperosmolárního neketoacidotického kómatu.

U dosud nediagnostikovaného diabetika je při nasazení terapie glukokortikoidy nutno sledovat hodnoty glykemií postprandiálně a večer [14]. V terapii se pak osvědčují inzulínová analoga, eventuálně krátkodobá sekretagoga, v dlouhodobé terapii pak metformin a thiazolidinediony.

### Posttransplantační diabetes mellitus

Diabetes mellitus se u pacientů po transplantacích vyskytuje dle různých pramenů a v závislosti na délce sledování ve 4–41 % [20,34,35] a na jeho vzniku se podílejí glukokortikoidy, takrolimus, sirolimus a cyklosporin. Na výše uvedené procentuální šíři výskytu diabetu u pacientů po transplantacích se ukazuje nejednotnost definice a většinou také krátká doba sledování. I toto vedlo v roce 2003 k prvnímu mezinárodnímu doporučení (guidelines) diagnostiky a terapie posttransplantačního diabetu [10,40]. V doporučení je konstatováno, že posttransplantační diabetes se vyskytuje až u 53 % transplantovaných osob a největší diabetogenní potenciál je připisován kortikosteroidům [5]. Posttransplantační diabetes mellitus má charakteristiku obou základních typů diabetu, ale více se podobá typu 2. Hyperglykemie

nebo diabetes mellitus není u transplantovaných osob užívajících imunosupresivní diabetogenní léčbu permanentní, může se objevovat a mizet v závislosti na dávce jednotlivých léků a průběhu základních i komplikujících onemocnění [2]. Prudký nárůst diabetu se objevuje po 6 měsících trvání terapie steroidy a imunosupresivou [9,26]. Ukazuje se, že oproti původním domněnkám i tento typ diabetu, indukovaný léky, může vést ke vzniku diabetických komplikací. Diagnostická kritéria posttransplantačního diabetu jsou shodná s diagnózou diabetu u pacientů bez diabetogenní medikace (včetně diagnózy porušené glukózové tolerance a porušené glykemie nalačno). Stejně tak shodné jsou i rizikové faktory vzniku diabetu (věk, etnická příslušnost, rodinná anamnéza výskytu diabetu, obezita) a léčba je stejná jako u diabetiků 2. typu.

### Závěr

U téměř všech pacientů užívajících glukokortikoidy vzniká porucha metabolismu glukózy a asi u čtvrtiny z nich pak manifestní diabetes mellitus. Nejvýznamnějším podkladem steroidního diabetu je inzulinorezistence. Diabetes mellitus tak mívá charakter diabetu 2. typu a vzniká u pacientů s genetickou dispozicí a přítomností rizikových faktorů diabetu. Při běžně používané terapii, při níž jsou kortikoidy podávány v ranní dávce, dochází ke zvýšení hodnot glykemie v odpoledních a večerních hodinách a postprandiálně, normální hodnoty glykemie v séru bývají v nočních a ranních hodinách. V terapii se osvědčily thiazolidinediony, metformin, prandiální krátkodobá sekretagoga, glimepirid a terapie inzulinem, hlavně inzulinovými analogy.

### Literatura

1. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical Science* 1999; 96: 513–523.

2. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl F et al. Some characteristics of steroid diabetes. A study in renal transplant recipients receiving high dose corticosteroids therapy. *Diabetes Care* 1983; 6(1): 23–5.
3. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilatation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* 1995; 96: 786–792.
4. Beck-Nielsen H, de Pirro R, Pedersen O. Prednisone increases the number of insulin receptors on monocytes from normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1–4.
5. Benhamou PY, Penfornis A. Natural history, prognosis and management of transplantation-induced diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002; 28(3): 166–175.
6. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 717–720.
7. Bruno A, Pagano G, Benzi L et al. Change in glucose metabolism after long-term treatment with deflazacort and  $\beta$ methasone. *Eur. J Clin Pharmacol* 1992; 43: 47–50.
8. Bruno A, Fornengo P, Gruden G et al. Serum glucose, insulin, C-peptide and plasma glucagon response to oral glucose after intravenous injection of different glucocorticoids at increasing doses in man. *Diabetes Nutr Metab* 1997; 10: 18–23.
9. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K et al. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001; 59: 732.
10. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75(Suppl 10): S23–S24.
11. Delaunay F, Khan A, Cintra A et al. Pancreatic  $\beta$ -cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997; 100 (8): 2094–2098.
12. Dendukuri N, Blais L, LeLorier J. Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes among elderly. *J Clin Pharmacol* 2002; 54: 59–64.
13. De Pirro R, Bertoli A, Fusco A et al. Effect of dexamethasone and cortisone

- on insulin receptors in normal human male. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 503–507.
14. DeWitt DE, Dugdale DC. Using new insulin strategies in the outpatient treatment of diabetes, Clinical applications. *JAMA* 2003; 289: 2265–2269.
15. De Wulff H, Hers H. The stimulation of glycogen synthesis and of glycogen synthase in the liver by glucocorticoids. *Eur J Biochem* 1967; 2: 57–60.
16. Dinneen S, Alzaid A, Miles J et al. Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 2283–2290.
17. Dirlewagner M, Schneiter PH, Paquot N et al. Effects of glucocorticoids on hepatic sensitivity to insulin and glucagon in man. *Clinical Nutrition* 2000; 19(1): 29–34.
18. Fujibayashi K, Nagasaka S, Itabashi N et al. Troglitazone Efficacy in a subject with glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(12): 2088.
19. Geley S, Fiegl M, Hartmann BL et al. Genes mediating glucocorticoid effects and mechanism of their regulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1996; 128: 1–97.
20. Greenspan LC, Gitelman SE, Leung AA et al. Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 1–5.
21. Henriksen JE, Alford F, Ward GM et al. Risk and mechanism of dexamethasone-induced deterioration of glucose tolerance in non-diabetic first degree relatives of NIDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40: 1439–1448.
22. Jacobsen P, Rossing K, Hansen BV et al. Effect of short-term hyperglycaemia on haemodynamics in type 1 diabetic patients. *J Intern Med* 2003; 254(5): 464–471.
23. Jannot-Lamotte MF, Raccah D. Prise en charge du diabete lors d'une corticothérapie. *La Presse Médicale* 2000; 29(5): 263–266.
24. Kahn CR, Goldfine ID, Neville DM et al. Alterations in insulin binding induced by changes in vivo in the levels of glucocorticoids and growth hormone. *Endocrinology* 1978; 103: 1054–1066.
25. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K et al. Efficacy of Glimperide for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care* 2002; 25 (12): 2359.
26. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D et al. Diabetes mellitus after transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178.
27. Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Clodi M et al.  $\beta$ -cell activity and hepatic insulin extraction following dexamethasone administration in healthy subjects. *Metabolism* 1996; 45(4): 486–491.
28. Klip A, Paquet MR. Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes Care* 1990; 13(3): 228–243.
29. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G et al. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844–1852.
30. Lee A, Ader M, Bray GA et al. Diurnal variation in glucose tolerance: cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal weight, but non obese, subjects. *Diabetes* 1992; 41: 750–759.
31. Ling ZC, Khan A, Delaunay F et al. Increased glucocorticoid sensitivity in islet  $\beta$ -cells: effects on glucose 6-phosphatase, glucose cycling and insulin release. *Diabetologia* 1998; 41: 634–639.
32. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 17–30.
33. Meacham LR, Abdul-Latif H, Sullivan K et al. Predictors of change in insulin sensitivity during glucocorticoid treatment. *Horm Metab Res* 1997; 29: 172–175.
34. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65(3): 380–384.
35. Paolillo JA, Boyle GJ, Law YM et al. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric thoracic organ recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2001; 71: 252–255.
36. Perušičová J. Postprandiální hyperglykémie – důležitý faktor v rozvoji aterosklerózy. Symposium 5. 1. ed. Praha: Galén 2001: 9–11.
37. Perušičová J. Postprandiální hyperglykémie. *Vnitř Lék* 2003; 49(12): 907–910.
38. Plat L, Byrne MM, Sturis J. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Ann J Physiol* 1996; 270: E36–E42.
39. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (9): 3082–3091.
40. Sievers TM. New-Onset Post-Transplant Diabetes mellitus. *Transplant Trends* 2003; 5(9): 190–205.
41. Skorodin MS. Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: current thinking, practices and controversies. *Arch Intern Med* 1993; 153: 814–828.
42. Stárka L et al. *Endokrinologie*. Praha: Maxdorf 1997.
43. Tappy L, Randin D, Vollenweider P et al. Mechanism of Dexamethasone-Induced Insulin Resistance in Healthy Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (4): 1063–1069.
44. Taylor R. Drugs and diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G (eds). *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science Publications 1991: 803–808.
45. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997; 18: 716–738.
46. Vondra K, Hampl R, Stárka L. Glykoregulace a glukózová tolerance při léčbě glukokortikoidy. *Diabetologie, metabolismus a výživa* 2001; 4: 238–248.
47. Vondra K, Němcová D, Stárka L et al. Metformin příznivě ovlivňuje poruchy glycidového metabolismu při dlouhodobé léčbě nízkými dávkami prednisonu. *Čas Lék Čes* 2002; 141 (8): 255–260.
48. Weber P, Koláčný I. Die Glukosetoleranz im Alter- Änderungen der Insulin-, C-peptid- und Glukogonsekretion. *Wien Med Wochenschr* 1992; 142(4): 73–78.
49. Weber P. Diabetes mellitus – etiopatogeneza a klinika ve stáří. *Geriatrics* 2003; 3: 120–126.
50. Weber P, Martínek K. Kortikoidy a glukózová tolerance – vliv na průběh orálního glukózového tolerančního testu u hyperbilirubinémie. *Vnitř Lék* 1988; 34 (2): 160–165.
51. Willi SM, Kennedy A, Wallace P et al. Troglitazone prevents glucocorticoid-induced insulin resistance in humans. *Diabetes* 2002; 51(10): 2895–902
52. Zamrazil V jr, Vondra K. Diabetes, endokrinopatie a stáří. *Postgrad Med* 2001; 3(7): 805–808.

MUDr. Yvona Pospíšilová  
www.fnbrno.cz  
e-mail: ypospis@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 14. 2. 2004  
Přijato k otištění: 14. 2. 2004



# Endokrinní příčiny hypertenze

V. Olšovská

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Souhrn:** Autorka uvádí nejčastější endokrinní příčiny sekundární hypertenze, jejich základní klinický obraz, diagnostiku a terapii. Nejčastější endokrinní poruchy s hypertenzí jako dominujícím syndromem jsou hyperfunkční syndromy kůry a dřene nadledvin, u řady dalších endokrinních onemocnění se hypertenze vyskytuje častěji než u ostatní populace, ale nepatří k hlavním příznakům.

**Klíčová slova:** endokrinní hypertenze – primární aldosteronismus – vrozená adrenální hyperplazie – feochromocytom – syndromy z nadbytku mineralokortikoidů

## Endocrine causes of hypertension

**Summary:** The author presents the most frequent causes of secondary hypertension, their basic clinical picture, diagnostics and therapy. The most frequent endocrine disorders with hypertension as the dominating syndrome are the hyperfunctional adrenal cortex and medulla syndromes, in the series of other endocrine diseases the hypertension occurs more frequently than in other population but it is not one of the main symptoms.

**Key words:** endocrine hypertension – primary aldosteronism – inborn adrenal hyperplasia – pheochromocytoma – mineralocorticoid excess syndromes

## Úvod

Endokrinní hypertenze tvoří asi 5 % všech hypertenzí, i když podle některých autorů je jejich procento vyšší, hlavně ve prospěch některých syndromů z nadbytku mineralokortikoidů. Podezření na sekundární etiologii je při:

1. hypertenzi rezistentní na léčbu
2. hypertenzi manifestující se v mladším věku
3. přítomných příznaků specifických pro některou formu sekundární hypertenze.

Mezi endokrinní onemocnění, u nichž je hypertenze dominujícím příznakem, patří především nadledvinové hyperfunkční syndromy. Jedná se o:

A. *nemoci kůry nadledvin:*

1. syndromy z nadprodukce mineralokortikoidů:
  - a) primární hyperaldosteronismus
  - b) vrozená adrenální hyperplazie spojená s hypertenzí
  - c) tumory s nadprodukcí deoxykortikosteronu
2. syndrom z nadbytku glukokortikoidů – hyperkortizolismus (Cushingův syndrom)

B. *nemoci dřene nadledvin:*  
feochromocytom.

Další endokrinní příčiny hypertenze, u nichž hypertenze nepatří k dominujícím příznakům, jsou: hypertyreóza, hyperparatyreóza, akromegalie, hypertenze při užívání perorálních kontraceptiv, familiární formy spojené s retencí natria a hypertenzí (např. Liddleův, Gordonův syndrom) a renin-secernující tumory (Wilmsův tumor).

## Hypertenze z nadbytku mineralokortikoidů

Nejčastější příčinou hypertenze z nadbytku mineralokortikoidů je **primární hyperaldosteronismus**. Jedná se o autonomní, na reninu nezávislou nadprodukcí aldosteronu. Vyskytuje se u 0,5–14 % neselektovaných hyperteniků [7], nejčastěji je u adenomu kůry nadledviny (původně popsán Connův syndrom), karcinom se vyskytuje vzácně. Idiopatický aldosteronismus je spojen s oboustrannou hyperplazií kůry nadledvin a jeho příčina není zatím jasná. Dexametazonem supresibilní aldosteronismus se vyskytuje

familiárně, autozomálně dominantně, hladina aldosteronu vykazuje cirkadiánní rytmus a k úpravě dochází po supresi dexametazonem. Vzácnější jsou stavy s **hypersekrecí 11-deoxykortikosteronu**, buď při vzácném adenomu s převažující hypersekrecí tohoto steroidu, nebo při **kongenitální adrenální hyperplazii** (deficit 17- $\alpha$ -hydroxylázy a 11- $\beta$ -hydroxylázy).

## Primární hyperaldosteronismus

Etiopatogeneza:

1. adenom – Connův syndrom (50 %)
2. karcinom (3–5 %)
3. idiopatický aldosteronismus (40 %)
4. dexametazonem supresibilní aldosteronismus

V *klinickém obrazu* u všech dominuje hypertenze, často těžkého stupně, spojená často s hypokalemií (50–80 % případů), zvýšenými odpady kalia močí a retencí natria a vody. Hypokalemie se obvykle neupravuje po podání draslíku, ale po neslané dietě a antagonistech aldosteronu. Důsledkem hypokalemie je kaliopenická nefropatie s polyurií, polydipsií a metabolickou alkalózou. Mezi časté příznaky patří neuromus-



kulární poruchy, porušená glukózová tolerance nebo diabetes mellitus. Retence natria je příčinou hypervolemie a hypertenze. Pro diagnózu svědčí kombinace zvýšené hladiny aldosteronu s nízkými, suprimovanými hodnotami reninu (PRA), které se nezvyšují po stimulaci (v ortostatickém testu, eventuálně po furosemidu). Hladina aldosteronu se ve stimulačních testech u adenomu nemění nebo klesá, u hyperplazie stoupá [4,5]. Před vyšetřením je nutný normální přívod soli a je třeba vysadit podávání interferující medikace: spironolaktonu (nejméně 6 týdnů), diuretik (4 týdny), ACE-inhibitorů (2 týdny) a alespoň 1 týden ostatních antihypertenziv. Pokud není vysazení medikace možné, ponecháváme prazosin nebo metyldopu, které ovlivňují systém RAA nejméně. Supresní testy používáme při hraničních výsledcích a jsou kontraindikovány při závažné hypertenzi nebo retinopatii (infuze NaCl). Užitečné může být vyšetření prekurzorů aldosteronu, např. 18-hydroxycortikosteronu, které bývají zvýšené hlavně u adenomů. Jako screening [1] se užívá vyšetření poměru aldosteronu/PRA větší než 50 (ng/100 ml/ng/ml/hod). U hraničních laboratorních nálezů, kdy je třeba odlišit adenom a idiopatický aldosteronizmus, se provádějí na specializovaných pracovištích separované adrenální odběry s vyšetřením poměru aldosteronu a kortizolu z obou nadledvin. Z lokalizačních metod užíváme nejčastěji CT, MRI, eventuálně izotopové vyšetření.

Terapie spočívá u tumorů v chirurgickém řešení – adenalektomii. U idiopatického aldosteronizmu (oboustranné hyperplazie) léčíme farmakologicky, podáváním antagonistů aldosteronu (spironolakton) 25 mg 3krát denně nebo kaliumšetřících diuretik. U vzácného familiárního hyperaldosteronizmu, u něž je příčinou zvýšená citlivost aldosteronu na ACTH, podáváme supresní terapii dexametazonem.

### Vrozená adrenální hyperplazie

Jedná se o autozomálně recesivně dědičnou poruchu tvorby steroidů v kůře nadledvin. Genová porucha vede k deficitu příslušného enzymu steroidogenezy, vážne syntéza cílových steroidů, především kortizolu a následkem regulačních zpětně vazebných mechanismů se zvyšuje hladina ACTH, která vede k hyperplazii kůry nadledvin a nadprodukcí steroidů před enzymatickým blokem. Existuje široké spektrum klinických projevů podle typu a stupně enzymatického defektu. Pouze 2 vrozené defekty jsou však spojeny s hypertenzí [3]. Je to blok **17- $\alpha$ -hydroxylázy**, který je velmi vzácný a je charakterizovaný arteriální hypertenzí, hypokalemií a periferním hypogonadizmem. Vážne zde přeměna pregnenolonu na 17-hydroxypregnenolon a progesteronu na 17-hydroxyprogesteron. V kůře nadledvin i v gonádách je snížená tvorba androgenů a estrogenů, v kůře nadledvin navíc syntéza kortizolu. Dochází k nadprodukcí ACTH-dependentních mineralokortikoidů, hlavně 11-deoxycortikosteronu (DOC). U bloku **11- $\beta$ -hydroxylázy** dochází k virilizaci a hypertenzi. Vážne zde přeměna 11-deoxycortikosteronu na kortikosteron a 11-deoxycortizolu na kortizol. Hromadí se DOC způsobuje hypertenzi. U obou defektů je snížená PRA a obvykle i snížená hladina aldosteronu. U obou steroidních enzymopatií jsou základem terapie správně dávkované glukokortikoidy. Jde současně o substituci kortizolu a supresi nežádoucí stimulace nadledvin ACTH. V dětství podáváme hydrokortizon, po dokončení růstu přecházíme na dexametazon. Léčba je celoživotní. Při defektu 17- $\alpha$ -hydroxylázy se od puberty přidávají gonadální steroidy. Virilizaci u defektu 11- $\beta$ -hydroxylázy lze příznivě ovlivnit antiandrogeny.

Mezi stavy spojené s **hypersekrecí 11-deoxycortikosteronu** patří kromě zmíněných enzymopatií i vzácné

**adenomy secernující** tento mineralokortikoid. Léčí se chirurgicky.

**Nedostatečnost dehydrogenázy 11- $\beta$ -hydroxysteroidů:** jedná se o poruchu lokalizovanou v ledvinách, která vede k nedostatečné metabolizaci kortizolu na kortizon. Důsledkem je zvýšené působení kortizolu na aldosteronové receptory v ledvinách, retence natria a deplece kalia ledvinami. Funkce RAA-systému je snížena. Klinicky je v popředí hypertenze, hypokalemie, alkalóza. Diagnóza se opírá o laboratorní vyšetření steroidů, při nichž se prokáže zvýšený podíl tetrahydrokortizolu oproti tetrahydrokortizonu. V terapii se užívá kombinace dexametazonu a kaliumšetřícího diuretika.

**Liddleův syndrom – pseudohyperaldosteronizmus:** jedná se o genovou mutaci se zvýšenou resorpcí natria v distálním nefronu. V terapii se obvykle užívá amilorid.

### Hyperkortizolizmus – Cushingův syndrom

Jedná se o stav spojený s nadměrnou produkcí kortizolu. Často bývá doprovázen nadbytečnou sekrecí mineralokortikoidů a nadledvinových androgenů.

Etiopatogeneza:

1. **Primární (periferní)** – vyskytuje se u 20 % nemocných. Jedná se nadprodukcí glukokortikoidů adenomem nebo karcinomem nadledviny. Tvorba kortizolu je autonomní, sekrece ACTH je potlačena, steroidogeneza se vymyká stimulaci exogenním ACTH nebo supresi dexametazonem. Vzácnou příčinou periferního hyperkortizizmu je tzv. **primární mikronodulární hyperplazie**, která se také chová autonomně, laboratorní obraz je podobný jako u adenomu. Může se vyskytovat familiárně.

2. **Sekundární (centrální)** – u 70 % nemocných, při ACTH-secernujících adenomech hypofýzy. Nadledviny jsou oboustranně hyperplastické, dynamické testy svědčí o částečně zachovalé zpětné vazbě (vysoký korti-

zol supresibilní při 8mg dexametazonovém testu).

3. **Paraneoplastický** vzniká vlivem peptidu s účinky ACTH, tvořeného nejčastěji maligním tumorem (např. ovískový karcinom plic, karcinoid). Typická klinická symptomatologie se většinou nestačí vyvinout. Dominuje hyperpigmentace a metabolické příznaky jako hyperglykemie, hypokalemie a hypertenze.

4. **Iatrogenní** se objevuje po terapii kortikoidy.

K *typickým klinickým* příznakům hyperkortizolizmu patří měsíčkový obličej, centrální obezita, široké růžové striae, adynamie, úbytek svaloviny, osteoporóza, atrofická kůže, ekchymózy, purpura. Častý je hirzutismus a endokrinní psychosyndrom.

Hypertenze se vyskytuje u většiny pacientů. Podílí se na ní jednak mineralokortikoidní účinek kortizolu, často bývají zvýšené hladiny dalších steroidů s hypertenzním účinkem (např. 11-deoxykortikosteronu), navíc kortizol zvyšuje produkci angiotenzinogenu, což může vést ke zvýšení hladin angiotenzinu II.

V *laboratorním nálezu* potvrzují diagnózu zvýšené hladiny kortizolu v séru a moči se ztrátou diurnálního rytmu, změny v hladinách ACTH (u periferní formy snížené, u centrální formy vysoké) a výsledky dynamických testů (hlavně blokačních s dexametazonem). Je častý výskyt steroidního diabetu, sklon k hypernatremii a hypokalemii, alkalóza, polyglobulie.

Z *lokalizačních metod* se užívá nejčastěji CT nadledvin a MRI hypofýzy.

*Terapie* je chirurgická, u centrálního Cushingova syndromu selektivní odstranění adenomu hypofýzy, většinou transsfenoideálně, u periferní formy adrenaektomie, obojí po přípravě blokátory steroidogeneze a hydrokortizonem.

### Feochromocytom

Jedná se o benigní, méně často maligní tumor, produkující excesivní množství katecholaminů. V 99 % pří-

padů se nachází v dutině břišní, z toho v 90 % ve dřeni nadledvin, v 10 % případů je bilaterální. Při familiárním výskytu (syndrom MEN) se vyskytuje bilaterálně až v 50 %. Asi u 10 % onemocnění je lokalizován extraadrenálně, nejčastěji v paraaortálních gangliích. Při extraadrenálním výskytu mluvíme o paragangliomu, který bývá častěji maligní, zejména u familiárních forem. Výskyt se udává kolem 0,5 % z celkového počtu hyperteniků.

*Klinické příznaky:* vedoucím příznakem je hypertenze, častěji trvalá, méně často paroxysmální. Hypertenze bývá těžká, systolicko–diastolická, ale jsou popisovány i formy s mírnou hypertenzí nebo zcela asymptomatické. Při paroxysmální formě může být v mezidobí mezi záchvaty normotenze nebo i hypotenze (většinou posturální). Záchvatovité uvolňování katecholaminů může nastat po větší zátěži, tlaku na nádor, operaci apod. Častý je sklon k tachykardii a tachyarytmiím. Mezi nejčastější subjektivní potíže patří bolesti hlavy, závrať, poruchy zraku, pocení, palpitace, bolesti v prekordiu, anxiozita, nauzea, zvracení, bolesti břicha, mydriáza, poruchy potence.

*Laboratorní obraz:* stanovení diagnózy se opírá o vyšetření katecholaminů (noradrenalin, adrenalin, dopamin) a hlavně jejich metabolitů (normetanefrin, metanefrin) v moči za 24 hodin [6,10]. Některá pracoviště doporučují vyšetření normetanefrinu a metanefrinu v séru [12], toto vyšetření má vysokou senzitivitu i specifitu. Hladiny katecholaminů a jejich metabolitů jsou u feochromocytomu zvýšené alespoň na 3násobek normy. Hladina kyseliny vanilmandlové v moči může být v normě. Vyšetření musí být provedeno za standardních podmínek, v klidu, moč musí být uchována v temnu a chladnu a má být okyselená (HCl 10 % 10 ml). Před sběrem je nutno vysadit interferující medikaci, zejména alfa- a beta-blokátory, alfa-metyldopu, syntophyllin, fenotiaziny,

salicyláty, inhibitory MAO a dodržovat dietu s vyloučením některých potravin. Při hraničních výsledcích se provádí supresní klonidinový test, případně stimulační glukagonový test.

Během záchvatu bývá častá hyperglykemie a glykosurie, zvýšená hladina cholesterolu. PRA bývá normální nebo zvýšená (účinkem katecholaminů na juxtaglomerulární aparát ledviny). Na EKG jsou změny v repolarizační fázi, připomínající subendokardiální ischemii.

*Lokalizační metody:* při adrenální lokalizaci feochromocytomu sonografie, CT nebo MRI. Při extraadrenální lokalizaci a při hledání metastáz se kromě CT provádí celotělová scintigrafie 131-I-benzylguanidinem (MIBG) [11].

*Terapie* je chirurgická po přípravě pacienta:

1. alfa-blokátory sympatiku: fenoxibenzamin, prazosin, doxazosin, nejlépe 14 dnů před operací
2. při sklonu k tachykardii beta-blokátory sympatiku, vždy až po zavedené alfa-blokádě
3. úprava hypovolemie (vzniká v důsledku systémové vazokonstrikce)
4. při adrenaektomii obvyklé zajištění hydrokortizonem

V průběhu operace je nutné monitorování pacienta. Případnou hypertenzní krizi lze řešit intravenózním podáním fentolaminu (Regitin) nebo infuzí nitroprusidu sodného, který má výhodu krátkodobého působení. Eventuální pooperační hypotenzi je nutno řešit úpravou hypovolemie nebo podáním angiotenzinu, na podání katecholaminů je u feochromocytomu snížena citlivost. Chronická medikamentózní léčba alfa- a beta-blokátory sympatiku je odůvodněna jen u inoperabilních pacientů.

### Ostatní endokrinní příčiny hypertenze

#### Hypertenze při užívání hormonálních kontraceptiv

Estrogeny zvyšují produkci angiotenzinogenu aktivací RAA-systému a ve-

dou ke zvýšení hladin angiotenzinu II, vazokonstrikci, hyperaldosteronizmu a redukcii průtoku renálními arteriemi. K rozvoji hypertenze jsou nutné přidatné faktory, které jsou geneticky determinované podobně jako u esenciální hypertenze. Hypertenze indukovaná kontraceptivy je indikací k přerušení terapie. U většiny pacientek se TK normalizuje do 6 měsíců.

#### Primární hyperparatyreóza

Frekvence hypertenze je u těchto pacientů 2krát vyšší než u ostatní populace. Mechanismus vzniku hypertenze není přesně znám. Příčinou mohou být vztahy mezi RAS-systémem a systémem parathormon – vápník. Zvýšené hladiny parathormonu vedou ke zvýšení hladiny reninu, a naopak zvýšení angiotenzinu II vede ke zvýšení hladin parathormonu. Pokud je hyperparatyreóza chronická, může způsobit mírný sekundární hyperaldosteronismus. Může se uplatnit i hyperkalcemie a poškození ledvin.

#### Akromegalie

Pacienti s akromegalií mají 35% prevalenci hypertenze [1], která bývá nízkoreninová, volumová při retenci natria, způsobená vysokými hladinami GH. Mohou se uplatnit i změny

kardiální a renální. Lékem první volby jsou diuretika.

#### Hypertyreóza

Při hypertyreóze se zvyšuje počet adrenergických receptorů a jejich citlivost na katecholaminy. Ve floridní fázi hypertyreózy je proto tachykardie, vzestup minutového volumu a hypertenze, která je převážně systolická, s vysokou tlakovou amplitudou. Lékem první volby jsou betablokátory.

#### Renin secernující tumory (Wilmsův tumor)

Jedná se o maligní nádor ledvin v dětském věku. Bývá u něj zvýšená hladina reninu a hypertenze. Terapie je chirurgická a onkologická.

#### Literatura

1. Widimský J. Hypertenze. Praha: Triton 2002: 368–370.
2. Ferrari P, Bianchetti M. Juvenile hypertension, the role of genetically altered steroid metabolism. *Horm Res* 2001; 5: 213–223.
3. Šulcová J, Stárka L. Adrenální enzymopatie s pozdním nástupem. In: Stárka L et al. Aktuální endokrinologie. Praha: Maxdorf 1999: 540–562.
4. Baxter J, Perloff D et al. The endocrinology of hypertension. In: Felig P et al. *Endocrinology and metabolism*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill 1995: 749–853.
5. Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 495–511.

6. Kaplan NM. Pheochromocytoma. In: Kaplan NM. *Clinical hypertension*. 7th ed. Baltimore: Williams&Wilkins 1998: 345–363.

7. Widimský J, Dvořáková J et al. Is primary hyperaldosteronism the most frequent form of secondary hypertension? *Cor Vasa* 1996; 38: 239–242.

8. Zelinka T, Widimský J et al. Léčba sekundární hypertenze u feochromocytomu. *Cor Vasa* 1998 (Suppl): 59.

9. Olšovská V. Sekundární hypertenze, endokrinní příčiny. In: Špinar J, Vítovec J, Zicha J et al. *Hypertenze, diagnostika a léčba*. Praha: Grada 1999: 175–184.

10. Kudva I, Sawka A et al. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: The Mayo clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 10: 4533–4539.

11. Illias I, Pacák K. Current approaches and recommend algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 2: 479–487.

12. Pacák K, Chrousos GP et al. 2001 Pheochromocytoma: progress in diagnosis, therapy and genetics. In: Margioris AN. *Adrenal disorders*. Totowa: Humana Press: 479–523.

MUDr. Věra Olšovská

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

e-mail: [vera.olsavska@fnusa.cz](mailto:vera.olsavska@fnusa.cz)

Doručeno do redakce: 2. 6. 2004

Přijato k otištění: 2. 6. 2004

[www.kardiologickarevue.cz](http://www.kardiologickarevue.cz)



# Možnosti využití metforminu v léčbě syndromu polycystických ovarii

H. Višňová, P. Ventruba, I. Crha

Gynekologicko-porodnická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Fakultní porodnice, přednosta prof. MUDr. Pavel Ventruba, DrSc.

**Souhrn:** Na využití metforminu v léčbě syndromu polycystických ovarii existuje řada studií. Vzhledem k odlišným definicím syndromu polycystických ovarii, odlišným subpopulacím a malým počtům pacientek jsou dosažené výsledky málo signifikantní a často kontroverzní. Tato práce shrnuje publikované výsledky jednotlivých autorů a metaanalýz. Přehledové metaanalýzy publikované v roce 2002 prokázaly přínos metforminu pro indukci ovulace a ke zlepšení pravidelnosti cyklu. Optimální časové schéma podávání metforminu a délka předléčby nebyly zatím stanoveny. Využití metforminu v kombinaci s gonadotropiny bylo sledováno pouze v několika studiích, které shodně prokazují zlepšení ovariální odpovědi vlivem metforminu, nevýhodou uvedených prací je jejich retrospektivní design a nízká signifikantnost vzhledem k malému počtu zařazených pacientek. Dostupné prospektivní randomizované studie využití metforminu v asistované reprodukci svědčí pro zlepšení ovariální stimulace a počtu dosažených těhotenství. Narůstá počet studií, které hovoří pro prospěšnost a bezpečnost podávání metforminu v graviditě a také pro dlouhodobé užívání metforminu v prevenci kardiovaskulárních chorob a diabetu. Metformin představuje první preparát ze skupiny inzulínových senzitivizérů se slibnými účinky v oblasti léčby anovulační sterility u žen s PCOS. Jeho přínos byl již prokázán v řadě studií a metaanalýz, pro upřesnění indikačních kritérií a omezení jsou však nezbytné další randomizované studie na větších souborech pacientek.

**Klíčová slova:** syndrom polycystických ovarii – metformin – inzulínová rezistence – anovulace – neplodnost – gravidita

## Metformin in treatment of polycystic ovary syndrome

**Summary:** Metformin in treatment of polycystic ovary syndrome was evaluated by numerous studies. Many of these studies suffered from low significance and controversies in obtained results due to different definitions of polycystic ovary syndrome, different patient populations and small numbers of women included. Reviews published in 2002 documented benefits of metformin in ovulation induction and menstrual cyclicality. Optimal timing and length of metformin pretreatment have to be established. Combined therapy of metformin with gonadotrophins was followed only by few studies, there is an evidence indicating improvement of ovarian stimulation and pregnancy rate. Based on growing number of studies metformin appears to be beneficial and safe in pregnancy. Metformin also appears to decrease cardiovascular risks and to prevent the onset of type 2 diabetes. Metformin represents the first drug from insulin lowering agents with promising effects on anovulation infertility in PCOS women. Numerous studies and meta-analyses have documented the benefits of metformin, but further randomized investigations on larger patient populations are necessary to establish its indications and limitations.

**Key words:** polycystic ovary syndrome – metformin – insulin resistance – anovulation – infertility – pregnancy

## Úvod

Syndrom polycystických ovarii (PCOS) představuje nejčastější endokrinopatii u žen v reprodukčním věku. Postihuje 3–8 % žen v běžné populaci, u žen léčených pro neplodnost je jeho prevalence až 20% [24,42]. Klasické symptomy PCOS zahrnující amenoreu, neplodnost a hirsutizmus nemusí být plně vyjádřeny u všech žen s PCOS. Často se jedná o heterogenní kombinaci příznaků a obtíží od mírné prezentace až po rozsáhlou poruchu reprodukčních, endokrinních a metabolických funkcí. V roce

2003 byl přijat tzv. rotterdamský konsensus pro diagnostiku PCOS. Dle této definice je pro diagnózu rozhodující typický ultrazvukový obraz polycystických ovarii a současný výskyt jednoho nebo více klinických (oligo/amenorea, obezita, hirsutizmus, akné) nebo biochemických symptomů.

Charakteristickým laboratorním nálezem u PCOS jsou zvýšené sérové hladiny androgenů a hyperinzulinemie. Hyperandrogenemie úzce souvisí s inzulínovou rezistencí a pokles cirkulujících hladin inzulínu vede ke snížení produkce androgenů. Naopak

snížení hladin androgenů nemusí vést k poklesu inzulínové rezistence, z čehož vyplývá klíčová role inzulínové rezistence pro rozvoj PCOS. U inzulínu byl prokázán přímý vliv na ovariální steroidogenezu stimulací produkce androgenů v tékálních buňkách.

Poznání významu inzulínové rezistence pro patogenezi PCOS vedlo k rozvoji léčby tohoto syndromu pomocí preparátů snižujících hladiny inzulínu [1,26,37]. Nejrozsáhleji byl v této indikaci studován metformin. Existuje řada studií na využití metforminu v léčbě PCOS, jejich ne-



výhodou je nízká signifikantnost pozorovaných výsledků pro všeobecně nízký počet zařazených pacientek, odlišnost studovaných populací žen a odlišné definice pro diagnostiku PCOS [27]. Doposud byly publikovány 2 přehledové metaanalýzy [16,22], které jednoznačně potvrdily přínos metforminu na zvýšení incidence ovulací a zlepšení pravidelnosti menstruačního cyklu.

Metformin u PCOS snižuje zvýšené sérové koncentrace inzulínu, testosteronu a LH [28,38]. Existují však i poznatky o možném přímém vlivu metforminu na ovariální produkci androgenů [2]. Zdá se, že příznivý účinek metforminu není závislý na dosaženém poklesu hmotnosti [11,32].

Doposud však zůstává řada nezodpovězených otázek kolem indikace metforminu [39]. Není jasné, jak predikovat, které skupiny pacientek budou profitovat z podávání metforminu, či zda podávat metformin preventivně a dlouhodobě všem ženám s PCOS. Za zlatý standard pro diagnostiku inzulínové rezistence je považována technika hyperinzulinemického euglykemického clampu. Řada autorů se snažila stanovit další biochemická kritéria (poměr glukóza/inzulín nalačno, inzulínemie nalačno, glykemie, i.v. glukózotoleranční test apod) pro vyhledávání žen s pravděpodobností dobré klinické odpovědi na metformin [18]. Zatím není zcela objasněn rozdíl v přínosu metforminu mezi štíhlými a obézními pacientkami. Neexistuje také obecný konsensus o jeho podávání u žen stimulovaných gonadotropiny v programu asistované reprodukce. Stejně kontroverzní zůstává využití metforminu u těhotných ke snížení počtu spontánních potratů, typických pro PCOS.

### Indikace pro léčbu metforminem u PCOS

1. úprava menstruačního cyklu a indukce ovulace
2. léčba hirsutizmu
3. indukce ovulace:

- 3.1. metformin + antiestrogeny (klo-mifen citrát)
- 3.2. metformin + gonadotropiny
4. ovariální stimulace v programu asistované reprodukce: metformin + gonadotropiny + analoga gonadoliberinu
5. podávání metforminu v graviditě
6. dlouhodobá terapie metforminem v prevenci kardiovaskulárních chorob a diabetu

### 1. Úprava menstruačního cyklu a indukce ovulace

První zpráva o využití metforminu v léčbě PCOS byla publikována v roce 1994, kdy Velazquez et al prokázali u obézních žen s PCOS pokles hladin celkového a volného testosteronu, pokles sérových hladin luteinizačního hormonu a nárůst počtu pravidelných menstruačních cyklů [32]. Podobné výsledky byly následně dosaženy dalšími autory, nedostatkem těchto prací však byla nízká signifikantnost a chybějící kontrolní skupina [21]. Nedávná prospektivní placeboem kontrolovaná randomizovaná studie sledovala účinky metforminu u obézních žen s PCOS léčených metforminem po 6 měsících [19]. Shodně s předchozími autory byl prokázán pokles hyperinzulinemie a hyperandrogenemie nezávisle na změně hmotnosti. U většiny pacientek byly tyto laboratorní změny spojeny se zlepšením pravidelnosti menstruačního cyklu a obnovením ovulace. Rovněž bylo konstatováno, že zvýšené plazmatické hladiny inzulínu, nízký sérový androstendion a slabší poruchy cyklu je možno považovat za prediktory dobré klinické odpovědi na inzulín.

Poslední a nejrozsáhlejší randomizovaná, placeboem kontrolovaná studie u obézních žen léčených inzulínem po dobu 16 týdnů prokázala zvýšení frekvence ovulací, aniž by došlo k signifikantním změnám v hladinách androgenů, či zlepšení inzulínové rezistence [14]. Dále bylo zjištěno, že ženy s vysokými plazmatickými

hladinami androgenů nebo velmi obézní ženy s BMI > 37 kg/m<sup>2</sup> mají sníženou pravděpodobnost odpovědi na metformin.

Obezita patří k jednomu z častých příznaků PCOS, přesto je 20–50 % žen s PCOS štíhlých. U štíhlých žen s PCOS byla již dříve prokázána vyšší inzulínová rezistence ve srovnání se zdravými kontrolami. Dále je známo, že spojitost hyperinzulinemie u PCOS a zvýšeného kardiovaskulárního rizika není závislá na obezitě. U žen s normální hmotností a štíhlých byl při léčbě metforminem (6 až 8 týdnů) zjištěn pokles inzulínemie nalačno a po zátěži, pokles hladin androgenů a snížená sekrece LH [19]. V dalších studiích u štíhlých PCOS žen byl prokázán také ústup hirsutizmu, volných androgenů a hladin inzulínu po oGTT, a zejména úprava nepravidelného menstruačního cyklu [17].

Jiné práce však příznivý vliv metforminu neprokázaly [6,13,23]. Tyto studie se lišily ve vstupních kritériích, metodách měření inzulínové senzitivity, BMI a také v užívané dávce a délce podávání metforminu, což znesnadňuje srovnání dosažených výsledků. Některé měly ne zcela vhodně definovaná vstupní kritéria. Do studie Crave et al byly vybrány ženy na základě přítomnosti hirsutizmu, aniž by bylo jasno, zda měly skutečně PCOS [6]. Další prospektivní randomizovaná studie, která neprokázala zlepšení v počtu ovulací, vybírala ženy pouze na základě ultrazvukových kritérií [23]. Ani u velmi obézních žen s BMI až 50 kg/m<sup>2</sup> nebyly příznivé účinky metforminu prokázány [13]. Tento nálezný je však konzistentní se závěry Fleminga et al, kteří zjistili, že u žen s BMI nad 37 kg/m<sup>2</sup> je nižší pravděpodobnost odpovědi na metformin [14]. Je třeba upřesnit, zda při vyšším dávkování nebude i v této skupině účinnost metforminu nalezena.

### 2. Léčba hirsutizmu

Přestože byl prokázán vliv metforminu na pokles produkce androgenů

u žen s PCOS, názory na jeho účinnost v léčbě hirsutizmu jsou kontroverzní. Pro dosažení viditelných změn u hirsutizmu je patrně nutné užívat metformin déle než 6 měsíců, což může vysvětlovat negativní výsledky v některých pracích. Budou potřebné další randomizované studie s přesně definovanými vstupními kritérii a dlouhodobým podáváním metforminu.

### 3. Indukce ovulace

#### 3.1. Indukce ovulace: metformin + antiestrogeny (klomifen citrát)

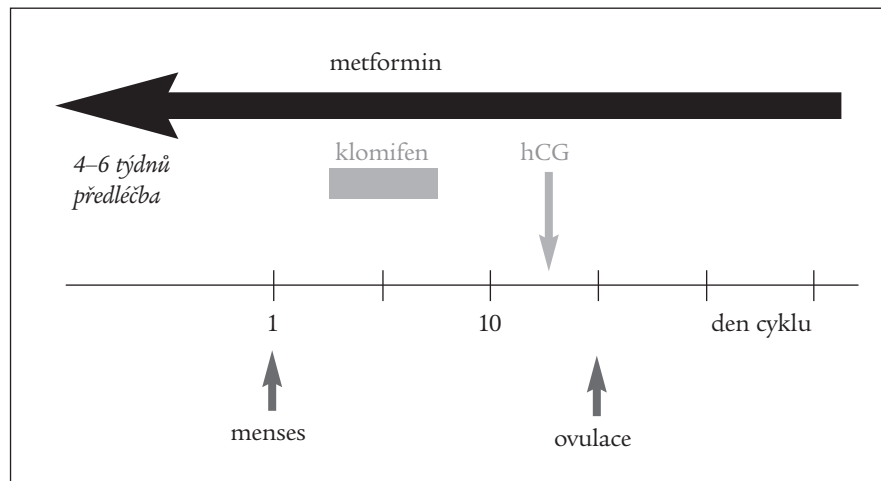
Ve srovnání s placebem zvyšuje metformin více než 10násobně počet spontánních a klomifen citrátem indukovaných ovulací u středně obézních žen s PCOS [21]. Jiné studie prokázaly, že metformin zesiluje vliv klomifen citrátu na indukci ovulace i u klomifen rezistentních žen a současně zvyšuje i počet dosažených těhotenství. Zatím však nebylo stanoveno optimální časové schéma podávání metforminu a potřebná délka předléčby (schéma 1).

#### 3.2. Indukce ovulace: metformin + gonadotropiny

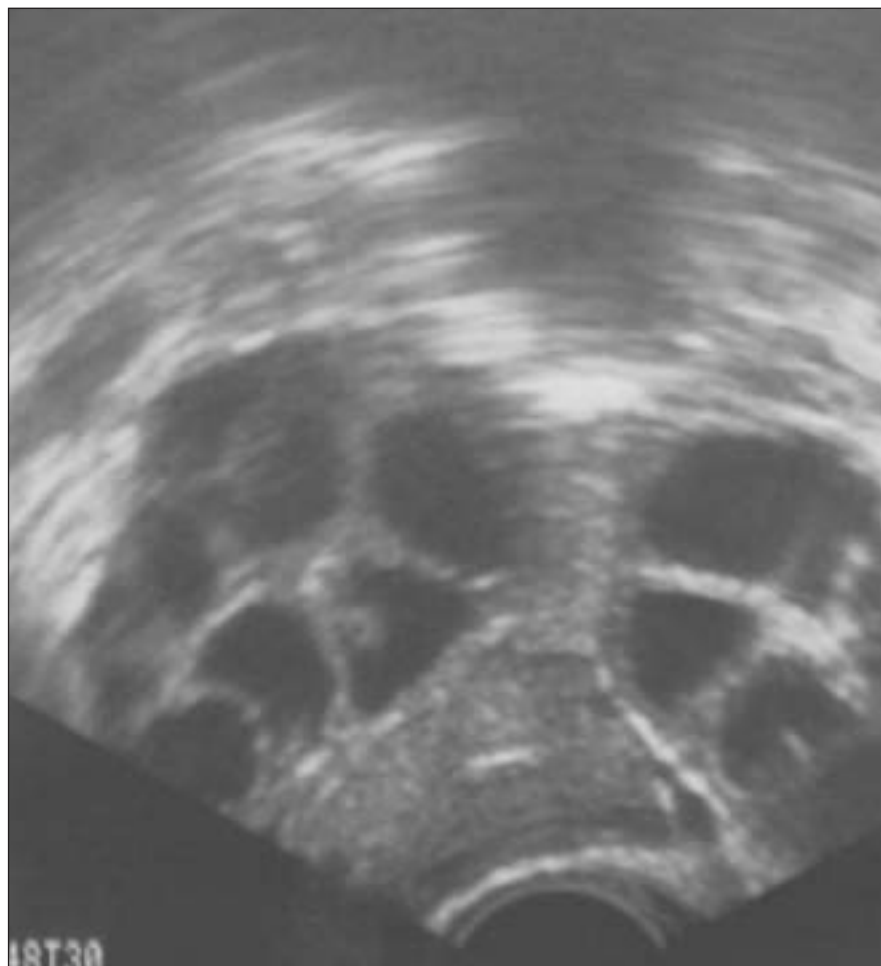
U klomifen-rezistentních žen s PCOS je k indukci ovulace využíváno podávání gonadotropinů. Aplikace FSH bývá zahajována v časně folikulární fázi cyklu (2.–3. den menstruačního cyklu) v dávce 75–150 IU/die, vývoj folikulů je sonograficky monitorován v pravidelných intervalech až do dosažení velikosti dominantního folikulu 18 mm (obr. 1). Poté je podáním lidského choriového gonadotropinu (hCG) v dávce 5 000–10 000 IU indukována maturace oocyty a ovulace.

#### *Odpověď polycystických ovarii na stimulaci*

Reakce polycystických ovarii na indukci ovulace se výrazně odlišuje od odpovědi normálních vaječníků. U PCOS je sklon k hyporeaktivitě se zpomaleným vývojem folikulu a při zvýšeném dávkování existuje signifi-



**Schéma 1. Aplikace metforminu a antiestrogenů.**

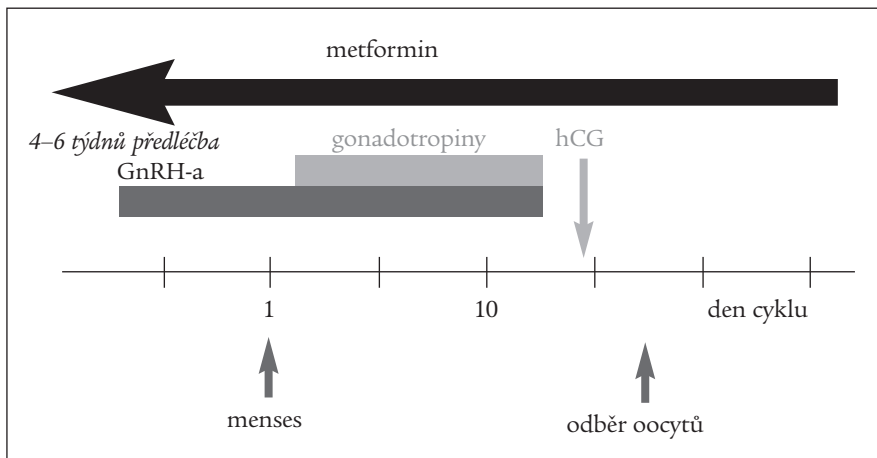


**Obr. 1. Ultrazvukový obraz hyperstimulovaných ovarii.**

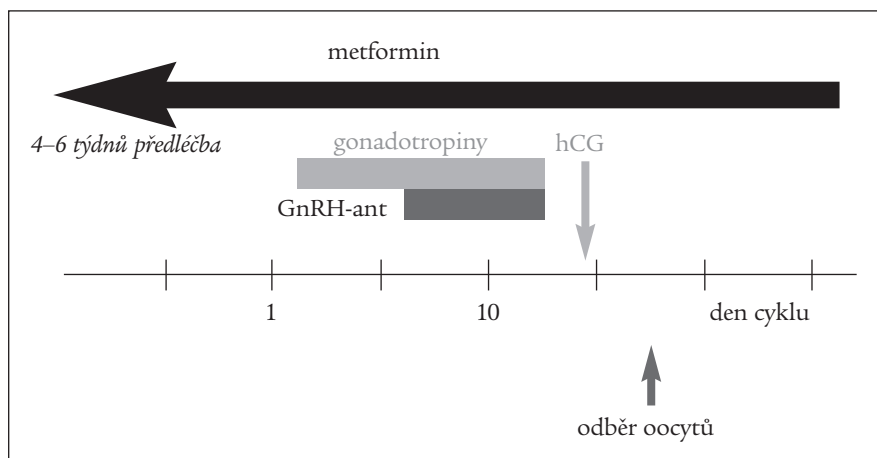
kantní riziko hyperstimulace nebo tvorby folikulárních cyst.

V polycystickém ovariu existuje mnoho parciálně vyvinutých folikulů, které jsou schopny reagovat na stimulaci multifolikulárním vývojem.

Tékální hyperplazie spolu se zvýšeným LH a inzulinem vede ke zvýšení intraovariálního množství androstendionu a testosteronu. I normální množství FSH účinkuje na velký objem androgenů a vyvolává tvorbu ex-



**Schéma 2. Aplikace metforminu v dlouhém protokolu ovariální stimulace.**



**Schéma 3. Aplikace metforminu v protokolu ovariální stimulace s GnRH-antagonisty.**

cesivního množství intraovariálních estrogenů [40]. Folikuly mají zvýšenou senzitivitu na FSH v důsledku vzniku většího počtu receptorů indukovaného vysokou lokální koncentrací estrogenů.

Dalším mechanismem ovlivňujícím odpověď polycystických ovaríí u mnoha žen je právě kompenzační hypersekrece inzulínu v důsledku inzulínové rezistence [12]. Ve vaječnících se inzulínová rezistence nevyvíjí, inzulín zde působí jako tzv. ko-gonadotropin. Inzulín zesiluje produkci androgenů v tékálních buňkách vlivem LH [25] a produkci estrogenů v buňkách granulózy vlivem FSH [37,42].

Inzulínová rezistence u žen s PCOS ovlivňuje výsledek stimulace ovulace:

zvyšuje počet hyperstimulací a snižuje počet dosažených těhotenství (pregnancy rate). Léčba inzulín rezistentních pacientek s PCOS je náročná a k optimálnímu folikulárnímu vývoji dochází jen při aplikaci FSH v úzkém dávkovacím rozmezí [7]. Je obtížné nalézt adekvátní dávkovací schéma pro dostatečnou stimulaci bez vzniku hyperstimulace. Řadu cyklů u žen s PCOS je nutno ukončit právě pro nedostatečnou odpověď na stimulaci (tzv. low responders), nebo pro riziko přechodu do hyperstimulačního syndromu.

Současné podávání metforminu zlepšuje ovariální odpověď na indukci ovulace pomocí gonadotropinů (FSH) několika mechanismy: dochází k rovnoměrnějšímu vývoji foli-

kulů, klesá zejména počet malých a intermediálních folikulů, maximální dosahované hladiny estradiolu jsou nižší [9]. Účinkem metforminu dochází také k poklesu hladin androgenů a inzulínu v séru a folikulární tekutině [29]. Klesá počet zrušených cyklů z důvodu nedostatečné, nebo nadměrné stimulace, byla zaznamenána tendence ke kratšímu trvání stimulace při shodné celkové dávce gonadotropinů. V uvedených studiích předcházela předléčba metforminem, většinou v trvání 4–6 týdnů před zahájením aplikace gonadotropinů.

I u obézních klomifen-rezistentních pacientek přispívá metformin v průběhu stimulace gonadotropiny ke zvýšení počtu ovulací, zkrácení doby stimulace a omezení incidence malých folikulů. V prospektivní randomizované studii s metforminem, v dávce 850 mg 2krát denně, bylo popsáno i snížení volného testosteronu, naopak nebylo prokázáno signifikantní zlepšení inzulínové rezistence [41].

#### 4. Ovariální stimulace v programu asistované reprodukce: metformin + gonadotropiny + analoga gonadoliberinu

K ovariální stimulaci je v programu asistované reprodukce využíváno několik standardních protokolů, kombinujících aplikaci FSH ve step-up nebo step-down režimu s podáváním analog gonadoliberinů (GnRH-a): dlouhý protokol s agonisty, krátký protokol s agonisty, protokol s antagonisty (schéma 2,3). Monitorování vývoje folikulů se provádí pomocí sonografie a sérových hladin 17-beta-estradiolu, LH a progesteronu. Po indukci maturace oocytů vyvolané aplikací hCG je proveden odběr oocytů pro fertilizaci in vitro.

Do současné doby bylo publikováno pouze několik studií věnujících se použití metforminu ke zlepšení průběhu ovariální stimulace v programu asistované reprodukce. V pracích Stadtmayer et al bylo u pacientek,



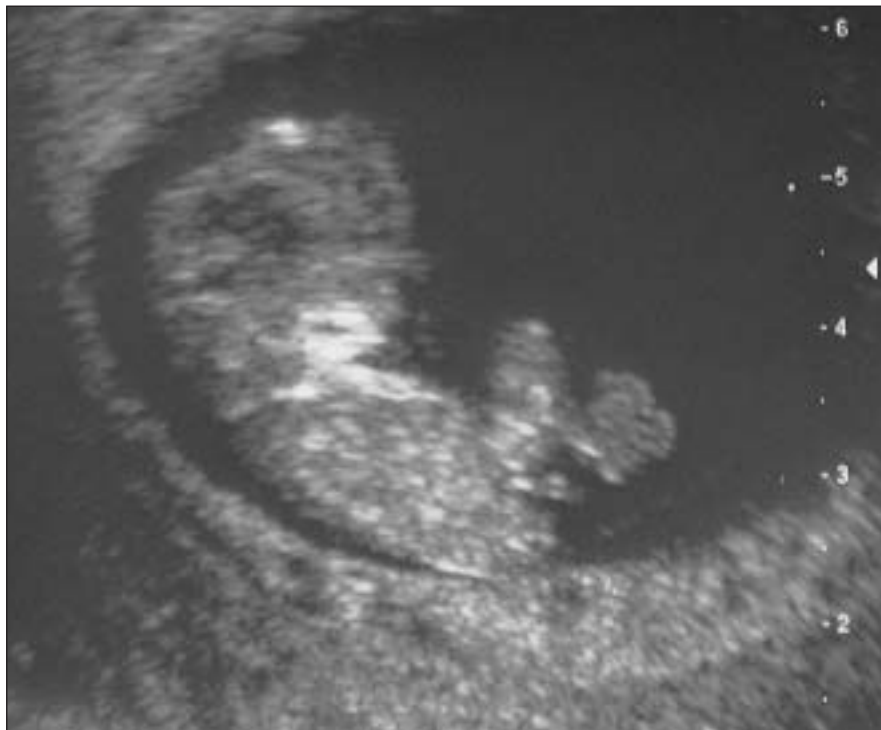
kteří užívaly metformin 6 týdnů před a v průběhu ovariální stimulace, prokázáno zvýšení počtu získaných zralých oocytů, vyšší procento oplozených oocytů, vyšší počet rýhujících se embryí a následně vyšší procento dosažených klinických těhotenství [29,30,31]. Dále byly podáváním metforminu ovlivněny hladiny inzulínu, testosteronu a folikulární hladiny insulin like growth faktoru (IGF). Proto byl vysloven předpoklad, že metformin moduluje lokální hladiny intraovariálních androgenů, inzulínu a IGF.

#### *Ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS)*

Ovariální hyperstimulační syndrom představuje závažnou iatrogenní komplikaci ovariální stimulace. Určitý stupeň hyperstimulace je přítomen u všech žen, reagujících na stimulaci ovulace. Zatímco mírný ovariální hyperstimulační syndrom nemá významnější klinický dopad, těžký OHSS představuje závažnou život ohrožující komplikaci.

Patofyziologie rozvoje OHSS nebyla doposud jednoznačně objasněna, proto není možno reagovat na vyvolávající příčinu OHSS kauzální léčbou. Všechny studie se shodly na zásadním významu preventivních postupů a důsledného monitorování hyperstimulace s cílem zabránit přechodu od mírného OHSS do závažnějších stadií [34,35]. U žen se syndromem polycystických ovarií existuje vysoké riziko rozvoje OHSS nezávisle na přítomnosti dalších rizikových faktorů.

Metformin svým příznivým vlivem na průběh ovariální stimulace může snižovat riziko rozvoje OHSS. Bylo prokázáno, že u pacientek se závažným časným OHSS vede podávání metforminu ke zkrácení doby, po kterou je nutno vynechat podávání gonadotropinů (tzv. coasting), dále vede ke snížení hladin estradiolu, a tím ke zlepšení kvality oocytů a embryí a vyšším počtům dosaže-



**Obr. 2. Ultrazvukový snímek plodu ve 12. týdnu gravidity.**

ných těhotenství [30]. Naše prospektivní randomizovaná studie u 91 pacientek z programu asistované reprodukce prokázala při užívání metforminu snížení průměrné spotřeby FSH, pokles maximálních hladin estradiolu, signifikantně nižší hladiny intraovariálních androgenů. Zejména došlo při užívání metforminu v dávce 1 000 mg/die k signifikantnímu snížení rizika OHSS [36].

#### **5. Podávání metforminu v graviditě**

Syndrom polycystických ovarií je sdružen jednak s anovulační sterilitou, ale také s infertilitou v důsledku časných těhotenských ztrát. Potraty v 1. trimestru se vyskytují u 30–50 % těhotenství žen s PCOS a jsou dávány do souvislosti s vysokými bazálními hladinami LH. Předpokládá se, že aplikace metforminu v průběhu indukce ovulace a během časně gravidity může mít pozitivní vliv na endometriální funkci, implantaci a výsledek gravidity.

Perorální antidiabetika jsou považována za potenciálně teratogenní, a proto jsou pro podávání v graviditě

kontraindikována. Narůstá však počet studií, které hovoří pro prospěšnost a bezpečnost užívání metforminu v graviditě. Metformin pravděpodobně snižuje riziko časných těhotenských ztrát a také riziko rozvoje gestačního diabetu [15]. Při podávání během těhotenství z indikace non-inzulin dependentního diabetu (NIDDM) nebylo prokázáno zvýšení rizika závažných vrozených vad ve srovnání s ženami s NIDDM, kterým nebyl metformin podáván [5]. U žen s PCOS, užívajících metformin v incipientní graviditě (u 73 % byl v anamnéze spontánní potrat), došlo během užívání metforminu k poklesu procenta spontánních abortů na 10 % [15]. Podobné výsledky byly prokázány i dalšími autory na větších souborech pacientek, u nichž se dávka metforminu pohybovala mezi 1 000 až 2 000 mg denně. Navíc nebyly pozorovány nežádoucí vedlejší účinky během gravidity u matek ani vrozené vady plodů (obr. 2). Tato pozorování je však nutno ještě potvrdit v randomizované, prospektivní, placebem kontrolované studii.



## 6. Dlouhodobá terapie metforminem v prevenci kardiovaskulárních chorob a diabetu

PCOS je spojen se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob, hypertenze, diabetes mellitus 2. typu a dyslipidemie [3,4]. Studie sledující možnost využití metforminu pro dlouhodobou prevenci kardiovaskulárních chorob mají kontroverzní výsledky. Nedávná zpráva [22] došla k závěru, že inzulinové senzitivizéry mohou snižovat riziko rozvoje NIDDM u vysoce rizikových skupin, mezi něž se řadí i ženy s PCOS. Změny životního stylu, dietní opatření a tělesná aktivita mají však pro prevenci NIDDM vyšší efektivitu než metformin [10]. Proto je nutné vést pacientky už před zahájením a během terapie metforminem k redukci hmotnosti. Neexistují údaje, jak dlouho by měla terapie metforminem trvat, pro účinnou prevenci by patrně bylo nutno zahájit podávání už u adolescentek a pokračovat až do období menopauzy. Bezpečnost takto dlouhodobého podávání zatím nebyla uspokojivě prokázána.

### Závěr

Opakovaně byla prokázána účinnost metforminu na regulaci menstruačního cyklu a indukci ovulace u žen se syndromem polycystických ovarii, léčených pro anovulační sterilitu. Vliv metforminu na zlepšení průběhu ovariální stimulace se jeví slibným, je však zapotřebí dalších rozsáhlejších studií. Při podávání v graviditě metformin pravděpodobně snižuje riziko gestačního diabetu a časných těhotenských ztrát a jeho užití se zdá být bezpečné. Využití metforminu pro dlouhodobou prevenci rozvoje diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárních chorob je třeba ověřit v dalších prospektivních studiích.

### Literatura

1. ASRM: Use of insulin sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. In: A practice committee

report of American Society for Reproductive Medicine 2000.

2. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76: 517–524.

3. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): Arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1897–1899.

4. Cibula D, Cífková R, Fanta M et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 785–789.

5. Coetzee EJ, Jackson WP. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *A Afr Med J* 1984; 65: 635–637.

6. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H et al. Effects of diet and metformin administration on sex hormone binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 85: 2057–2062.

7. Dale PO, Tanbo T, Haug E et al. The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 567–570.

8. DeFronzo RA, Barzilai N. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endoc Metab* 1991; 73: 1294–1301.

9. De Leo V, la Marca A, Ditto A et al. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282–285.

10. Diabetes Prevention Program Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.

11. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T et al. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 269–274.

12. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Rev* 1997; 18(6): 774–800.

13. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J et al. Effects of metformin on insu-

lin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1241–1247.

14. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 569–574.

15. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520–525.

16. Homburg R. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? A note of cautious optimism. *Hum Reprod* 2002; 17: 853–856.

17. Ibanez L, Valls C, Potau N et al. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3526–3530.

18. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2694–2698.

19. Moghetti P, Castello R, Negri C et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139–146.

20. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian p450c17alpha activity and serum androgens. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4075–4079.

21. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876–1880.

22. Nestler JE, Stovall D, Akhter N et al. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? An enthusiastic endorsement. *Hum Reprod* 2002; 17: 1950–1953.

23. Ng EHY, Wat NMS, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 1625–1631.
24. Podroužek P, Mardešič T. Nemoc polycystických ovarii jako multisystémová endokrinopatie. *Čes Gyn* 2000; 65: 260–268.
25. Presl J. Přímé ovariální působení insulinu a patogeneze syndromu polycystického ovaria. *Čes Gyn* 1984; 49: 124–125.
26. Sattar N, Hopkinson ZE, Greer IA. Insulin sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1998; 381: 305–307.
27. Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? Proven and potential benefits. *Hum Reprod* 2002; 17: 2230–2236.
28. Sills ES, Perloe M, Palermo GD. Correction of hyperinsulinemia in oligoovulatory women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a review of therapeutic rationale and reproductive outcomes. *Eur J Obstet Gynec* 2000; 91: 135–141.
29. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM et al. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin like growth factors. *Fertil Steril* 2001; 75: 505–509.
30. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM et al. The impact of metformin on ovarian stimulation and outcome in coasted patients with polycystic ovary syndrome undergoing in-vitro fertilization. *RBM Online* 2002; 5: 112–116.
31. Stadtmauer LA, Wong BC, Oehninger S. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? Benefits of insulin sensitizing drugs in polycystic ovary syndrome-beyond ovulation induction. *Hum Reprod* 2002; 17: 3016–3025.
32. Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392–395.
33. Ventruba P, Višňová H, Hudeček R. Kam směřuje vývoj asistované reprodukce v České republice? *Národní registr* 1993–1996. *Prakt Gyn* 1998; 5: 20.
34. Ventruba P, Mardešič T, Pilka L et al. *Národní registr asistované reprodukce: výsledky a analýza komplikací. Čes Gyn* 1998; 63: 107–110.
35. Ventruba P, Višňová H, Hudeček R et al. *Národní registr ART-výsledky roku 1997. Asistovaná reprodukce* 1998; 8: 4–12.
36. Višňová H, Ventruba P, Crha I et al. Význam senzitivace inzulinových receptorů pro prevenci ovariálního hyperstimulačního syndromu. *Čes Gyn* 2003; 68: 155–162.
37. Vrbíková J, Stárka L, Vonda K. Syndrom polycystických ovarii a inzulinová rezistence. *Diabet Metabol Endokrin Výž* 1998; 1: 128–132.
38. Vrbíková J, Hill M, Stárka L. et al. The effects of long-term metformin on adrenal and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001; 144 (6): 619–628.
39. Vrbíková J, Stárka L. Syndrom polycystických ovarii a léčba metforminem. *Přehled současného stavu. Gynekolog* 2003; 12: 35–38.
40. Witchel SF, Arslanian SA. Ovarian responses to hCG stimulation: Insulin resistance/hyperinsulinemia vs insulin deficiency. *Clin Endocrin* 1999; 51: 127–130.
41. Yarali H, Yildiz BO, Demiroglu A et al. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 289–294.
42. Živný J. Patofyziologie, diagnostika a léčba syndromu polycystických ovarii. *Mod Gyn Por* 1998; 4: 26–45.

as. MUDr. Hana Višňová, Ph.D.

[www.fnbrno.cz](http://www.fnbrno.cz)

e-mail: [hvisnova@fnbrno.cz](mailto:hvisnova@fnbrno.cz)

Doručeno do redakce: 31. 5. 2004

Přijato k otištění: 31. 5. 2004

**[www.vnitrnilekarstvi.cz](http://www.vnitrnilekarstvi.cz)**

# Izolovaná transplantace pankreatu a transplantace Langerhansových ostrůvků

P. Girman, J. Kříž, F. Saudek

*Klinika diabetologie Centra diabetologie IKEM, Praha, přednosta doc. MUDr. František Saudek, DrSc.  
Centrum diabetologie IKEM, Praha, přednosta prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.*

**Souhrn:** Přibližně 2–5 % pacientů s diabetes mellitus 1. typu trpí poruchou vnímání hypoglykemií v důsledku nedostatečné sekrece kontraregulačních hormonů. Metodu volby v terapii této vysoce selektované skupiny nemocných představuje izolovaná transplantace pankreatu. Podle statistické analýzy případů hlášených v mezinárodním registru transplantací pankreatu roční kumulativní přežívání pacientů a štěpů je 98 a 78 %. Výsledky se však v poslední době zlepšily, zejména v důsledku snížení technických komplikací, a pokud hodnotíme skupinu pacientů léčených kombinací takrolimus a mykofenolát, pak přežívání štěpů pankreatů dosáhlo 83 %. Alternativním postupem se jeví transplantace pankreatických ostrůvků se stejnými riziky imunosupresivní léčby, avšak s výrazně nižším rizikem chirurgických komplikací. V letech 1990 až 1999 bylo u diabetiků 1. typu provedeno 235 transplantací, které zbavily aplikace exogenního inzulínu na dobu delší než 1 rok pouze 11 % pacientů. Zavedením „Edmontonského protokolu“ se úspěšnost této terapie přibližuje výsledkům izolovaných transplantací pankreatu.

**Klíčová slova:** izolovaná transplantace pankreatu – transplantace pankreatických ostrůvků – labilní typ diabetu

## Isolated pancreatic transplantation and transplantation of islets of Langerhans

**Summary:** Approximately 2–5% of type 1 diabetes mellitus patients suffer from hypoglycaemia perception disorder resulting from insufficient contraregulation hormones secretion. The choice method in the treatment of this highly selected group of the patients is isolated pancreatic transplantation. According to the statistical analysis of the cases reported in international pancreas transplant register, the annual cumulative survival of the patients and grafts is 98 and 78%. However, the results have improved recently especially due to the lowering of technical complications and if we evaluate the group of patients treated with tacrolimus and mycophenolate combination, the pancreas graft survival has achieved 83%. Pancreatic islets transplantation which has the same risks of immunosuppressive therapy but significantly lower risk of surgical complications, appears to be an alternative method. In 1990 and 1999 there were 235 transplantations made in type 1 diabetics. Only 11% of patients got rid of the application of exogenous insulin for more than 1 year period. With introduction of „Edmonton protocole“ the successfulness of the therapy edges towards the results of isolated pancreatic transplantations.

**Key words:** pancreas transplantation alone – transplantation of isles of Langerhans – “brittle” diabetes

## Transplantace pankreatu

Transplantace pankreatu je v dnešní době zavedenou metodou léčby nemocných s diabetes mellitus 1. typu. V naprosté většině případů (83 %) se provádí v kombinaci s transplantací ledviny u pacientů s již pokročilou renální insuficiencí. Do června roku 2003 bylo v celém světě provedeno více než 19 600 operací. Izolovaná transplantace pankreatu představuje 17 % výkonů a zahrnuje sekvenční transplantace pankreatu u pacientů po transplantaci ledviny (12 %) a transplantace samotného pankreatu u neuremických příjemců (5 %).

Jak vyplývá ze statistické analýzy mezinárodního registru transplantací pankreatu (IPTR), v nejlepších centrech je roční kumulativní přežívání pacientů a štěpu ve skupině izolovaných transplantací u neuremických příjemců 98% a 78% [1]. Přežívání štěpů u izolovaných transplantací pankreatu bylo v porovnání s transplantacemi kombinovanými výrazně horší, v letech 1996–1999 pouze 67 % ve skupině izolovaných transplantací a 85 % ve skupině kombinovaných. Výrazně se na tom podílel vyšší výskyt technických komplikací. Výsledky se v posledních letech zlepšily ze-

jména se zavedením nových imunosupresivních léků, časnou diagnostikou rejekce za použití bioptických technik a nepochybně také získáním zkušeností v centrech systematicky se zabývajících transplantacemi pankreatu. Pokud hodnotíme roční kumulativní přežívání štěpů ve skupině léčené imunosupresivní kombinací takrolimus/mykofenolát, výsledky mezi izolovanou a kombinovanou transplantací (roční přežívání činí 83 % a 87 %) jsou porovnatelné. Rovněž procento technických komplikací se mezi skupinami neliší a pohybuje se kolem 7 %, pokud se jedná



o štěpy s drenáží do močového měchýře. Ve skupině s enterální drenáží se technické komplikace vyskytují častěji u izolované transplantace pankreatu až o 19 % případů. Se zlepšením operační techniky se tak pro přežívání štěpů stává limitujícím faktorem dlouhodobé užívání imunosupresivní léčby a komplikace s ní spojené.

### Indikace k transplantaci

Všichni pacienti, u kterých je léčba izolovanou transplantací pankreatu zvažována, podstoupí komplexní mezioborové vyšetření. Jeho cílem je potvrdit diagnózu diabetes mellitus 1. typu, posoudit, zda je daný pacient schopen chirurgického výkonu, dále zjistit pokročilost sekundárních komplikací diabetu a stanovit přítomnost vylučovacích kritérií.

Při výběru pacientů k transplantáčnímu výkonu si klademe 2 otázky:

Jaké budou komplikace imunosupresivní terapie ve srovnání se sekundárními komplikacemi diabetu?

Převáží zlepšení kvality života po transplantaci nežádoucí účinky imunosupresivních léků?

V praxi se jedná zejména o pacienty s porušeným vnímáním hypoglykemií. Odhaduje se, že touto poruchou trpí přibližně 2–5 % diabetiků 1. typu. Příčinou je nedostatečná sekrece kontraregulačních hormonů jako odpověď na hypoglykémii, která vzniká po víceletém trvání diabetu. U těchto nemocných chybí varovné příznaky a hypoglykemie se projeví až v těžkém stadiu, kdy si pacient již není schopen pomoci sám. Obavy spojené se vznikem hypoglykemií vedou k udržování kompenzace spíše na vyšších hodnotách cukru v krvi, a to následně způsobuje urychlení rozvoje mikrovaskulárních komplikací.

Americká společnost pro diabetes (ADA) v roce 2003 schválila tato indikační kritéria pro izolovanou transplantaci pankreatu:

- časté závažné akutní metabolické komplikace diabetu (hypoglykemie, hyperglykemie, ketoacidóza);
- neudržitelné klinické a emoční problémy spojené s aplikací exogenního inzulínu;
- dlouhodobé selhání konzervativních prostředků v prevenci akutních komplikací diabetu.

V IKEM vybíráme nemocné k výkonu dle obdobných zásad [2]:

- selhání metabolické kompenzace diabetu při prokazatelně kvalifikovaně prováděné intenzifikované inzulínoterapii včetně edukace;
- těžké hypoglykemické stavy vyžadující pomoc druhé osoby alespoň 4krát za rok;
- epizoda ketoacidózy vyžadující hospitalizaci alespoň 4krát ročně;
- trvale přítomné a dokumentované klinické a biochemické ukazatele špatné kompenzace refrakterní na intenzifikovanou komplexní léčbu s přihlédnutím k projevům progresivní angiopatických komplikací;
- vysoká motivace pacienta;
- clearance endogenního kreatininu > 1 ml/s, nepřítomnost nefrotického syndromu.

Mezi obecná vylučovací kritéria patří závažná dysfunkce levé komory s nedostatečnou funkční rezervou (EF < 30 %), nedávný akutní infarkt myokardu, aktivní infekce, anamnéza maligního onemocnění v posledních 2 letech, pozitivní HIV-infekce, pozitivní HBsAg, neléčený akutní vřed gastroduodena, abúzus alkoholu nebo drogová závislost, akutní psychiatrické onemocnění, jakékoliv systémové onemocnění limitující prognózu pacienta nebo průběh v pooperačním období a pozitivní cross-match. Kalcineurinové inhibitory, které jsou základem imunosupresivních protokolů, jsou známy také svým nefrotoickým účinkem. Proto při výběru pacientů vyžadujeme clearance kreatininu větší než 1 ml/s, v jiném případě by léčba imuno-

supresivní urychlila deterioraci renálních funkcí.

### Výběr dárce

Pro úspěšnou transplantaci je důležitý nejen správný výběr příjemce, ale také správný výběr dárce a správná technika odběru. Obecně lze považovat všechny dárce, u kterých byl indikován multiorgánový odběr (ledviny, játra, srdce), vhodné i pro odběr pankreatu. I když existují zprávy, které přítomnost hyperglykemie u dárce považují za nežádoucí účinek z hlediska časné i dlouhodobé funkce štěpu, v dnešní době hyperglykemie ani hyperamylazemie dárce není považována za kontraindikaci k odběru. Za ideální štěp se považuje orgán dárce ve věku 10–40 let s hmotností 30 až 80 kg. Léčba dárce se zaměřuje na intenzivní resuscitaci s cílem zajistit hemodynamickou stabilitu, dostatečnou perfuzi a oxygenaci orgánů. Tato terapie obvykle vede k mírné hyperglykemii, která se koriguje intravenózním podáváním inzulínu. Aplikace koloidních roztoků a manitolu doplňují léčbu a minimalizují tkáňový otok pankreatu.

### Technika transplantace

Chirurgické techniky se v posledních letech natolik zlepšily, že bezprostřední mortalita je téměř nulová. Navíc se v porovnání s kombinovanou transplantací jedná o kratší operační výkon. I přesto je nutné počítat s technickou příčinou selhání funkce štěpu přibližně v 10 %, které je způsobeno nejčastěji trombózou štěpu, méně často infekční pankreatitidou, krvácením nebo leakem v oblasti anastomózy [1]. Z technického pohledu se transplantuje celý pankreas se segmentem duodena, přičemž orgán se ukládá převážně intraperitoneálně. Vzhledem k možnému závažnému průběhu břišních infekcí v současnosti v IKEM používáme extraperitoneální umístění štěpu, což významně snížilo výskyt časných chirurgických potransplan-



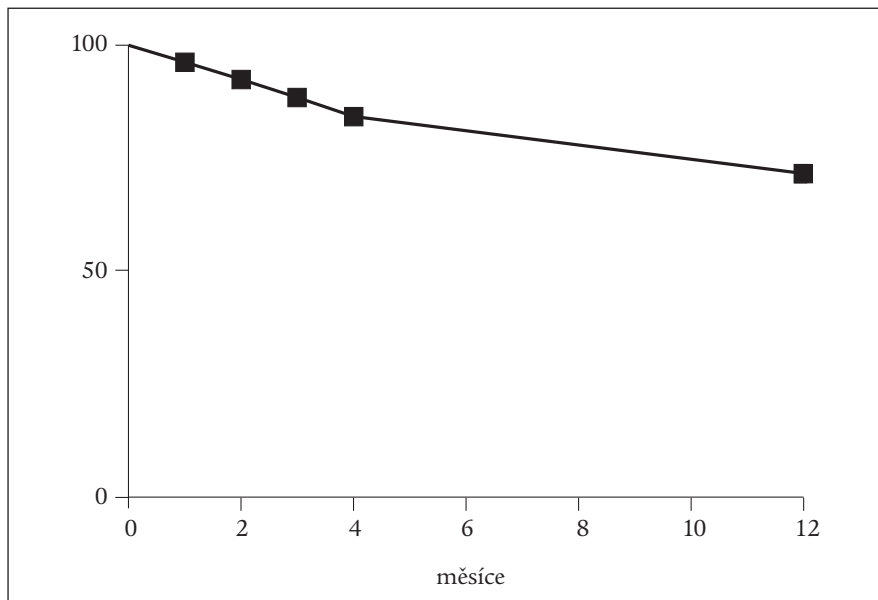
tačních komplikací [3]. Navíc je pankreas lehce dostupný sonografickému a bioptickému vyšetření. Samotné operační techniky se nejvíce liší ve způsobu drenáže pankreatické šťávy. V naší sestavě pacientů máme příjemce jak s drenáží na močový měchýř, tak s drenáží na střevo. Žilní systém obvykle ústí do systémového řečiště, v poslední době se ovšem některých centrech používá portální drenáž, která se jeví fyziologičtější [4].

### Imunosuprese

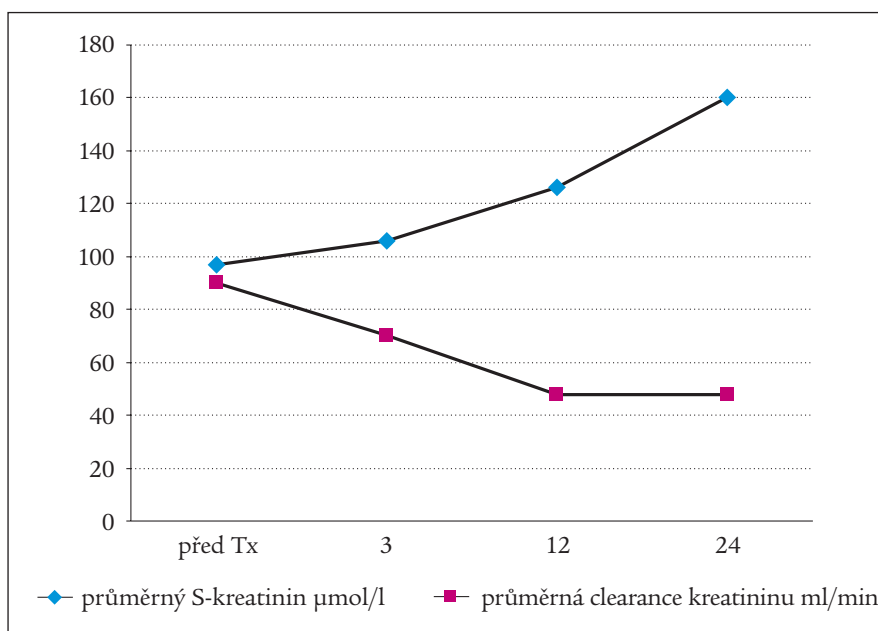
Imunosupresivní léčba se skládá z látek patřících do kategorie kalcineurinových inhibitorů (takrolimus a cyklosporin), které se kombinují s mykofenolátem mofetilem a kortikoidy. V současné době převažuje trend vysazovat kortikoidy již do měsíce od transplantace. Pravidlem je indukční terapie antilymfocytárními protilátkami. Jedním z nežádoucích efektů těchto léků je paradoxně jejich diabetogenní účinek pozorovaný zejména u lidí léčených takrolimem [5]. Proto se dnes hledají látky bez negativního vlivu na glycidový metabolismus. Takovým lékem se zdá být sirolimus, který působí blokadou mTOR (mammalian target of rapamycin) proteinů až v G1-fázi buněčného cyklu. Blokuje tak intracelulární dráhy aktivované receptorem pro interleukin-2 [6,7]. V současné době probíhá v Evropě multicentrická studie nazvána EUROSPK02, která má za cíl ověřit účinnost protokolu založeného na podávání sirolimu v kombinaci s takrolimem a porovnat ho s kombinací takrolimus/mykofenolát.

### Transplantace izolovaného pankreatu v IKEM

V IKEM bylo v období 1997–2004 léčeno izolovanou transplantací pankreatu 26 pacientů (16 mužů, 10 žen) s průměrným věkem ( $\pm$  SD)  $44 \pm 11$  let a průměrným trváním diabetu ( $\pm$  SD)  $20 \pm 9$  let. V 19 případech se jednalo o izolovanou transplantaci pankrea-



Graf 1. Roční kumulativní přežívání štěpu.



Graf 2. Průměrné hodnoty ledvinných funkcí po transplantaci pankreatu.

tu, 7 příjemců v čase transplantace pankreatu již mělo funkční štěp ledviny. Drenáž pankreatického ductu do močového měchýře byla použita u 17 příjemců, posledních 9 pacientů mělo pankreas našitý na střevní kličku. Základní imunosupresivní protokol se skládal z kombinace cyklosporinu (14 příjemců) či takrolimu (12 pacientů) v kombinaci mykofenolátem mofetilem a nízkou dávkou steroidů. Jako indukční tera-

pie se podala monoklonální protilátka proti IL-2 receptoru (10 pacientů) nebo antilymfocytární globulin (15 pacientů). Roční kumulativní přežívání příjemců a pankreatických štěpu (to znamená nezávislost na exogenním inzulínu) je 100% a 71,6%, to jsou výsledky porovnatelné s výsledky většiny světových center (graf 1). Graf 2 zobrazuje průměrné hodnoty renálních parametrů příjemců před a po transplantaci.

**Závěr**

Transplantace izolovaného pankreatu je vhodnou léčbou pro nemocné s labilním typem diabetu, který je nezvládnutelný konzervativními postupy. Úspěšný chirurgický výkon vede prakticky okamžitě k téměř úplné normalizaci glycidového metabolismu, a poskytuje tak nepochybně lepší kontrolu kompenzace diabetu. Pro řadu nemocných to znamená možnost vést normální život, jehož kvalita se zásadním způsobem neliší od ostatní populace. Jakým způsobem ovlivní navození normoglykemie průběh mikrovaskulárních komplikací, nebylo zatím stanoveno. Předběžné výsledky i z našeho centra však ukazují, že ve většině případů dochází ke stabilizaci očního nálezu, regresi polyneuropatických symptomů a zlepšení aterosklerotických rizikových faktorů [8,9]. Navzdory tomu však zatím nelze indikovat transplantaci samotného pankreatu u pacientů bez labilního typu diabetu s cílem prevence vzniku mikrovaskulárních komplikací. Chybí především údaje z kontrolovaných studií, nejsme schopni určit kritéria, podle kterých bychom mohli předpovědět průběh mikrovaskulárních komplikací a v poslední řadě nevíme, zda-li nežádoucí účinky imunoprese nepřevýší nad dlouhodobým navozením normoglykemie. Proto tato terapie zůstává vyhrazena jen pro úzkou skupinu nemocných.

**Transplantace Langerhansových ostrůvků**

I když je transplantace pankreatu ve světě rutinně prováděným výkonem, v důsledku nárůstu diabetické populace a v souvislosti s nedostatkem dárců se pravděpodobně ani v budoucnu nestane metodou volby v terapii diabetu. Proto se hledají postupy, které by ji mohly nahradit, a jedním z těchto postupů jsou tkáňové transplantace. Prototypem tkáňové transplantace v léčbě diabetes mellitus 1. typu je transplantace pankreatických ostrůvků.

V období let 1983–2000 bylo podle mezinárodního registru transplantací ostrůvků (<http://www.med.uni-giessen.de/itr/>) provedeno celkem 493 alogenních implantací v 51 centrech. V letech 1990 až 1999 bylo u diabetiků 1. typu provedeno 235 transplantací, které osvobodily od aplikace inzulínu na dobu delší než 1 rok pouze 11 % pacientů. Ve stejném období je dokumentovaných také 140 autotransplantací u pacientů, kteří podstoupili pankreatektomii z benigních příčin. Roční nezávislosti na exogenním inzulínu bylo dosaženo ve 47 %. Pokud bylo implantováno více než 300 000 IEQ (ostrůvkový ekvivalent – islet equivalent odpovídá objemu jednoho ostrůvku o průměru 150  $\mu$ m), úspěšnost vzrostla na 71 %. Nejdelší plná funkce u autotransplantace byla více než 13 let. Pro bezpečnost intraportální implantace svědčí analýza 237 dobře dokumentovaných případů z let 1990–1999, která prokázala roční kumulativní přežívání příjemců na úrovni 96 %.

V roce 2000 byla poprvé popsána skupina 7 po sobě jdoucích pacientů, kteří byli léčeni transplantací alogenních Langerhansových ostrůvků a bylo u nich dosaženo více než roční nezávislosti na terapii inzulínem [10]. O 2 roky později byla skupina rozšířena na 17 příjemců, u kterých bylo provedeno 38 transplantačních procedur, z nichž 11 po 1 roce nepotřebovalo exogenní inzulín [11]. Příčiny tohoto úspěchu tkví pravděpodobně v aplikaci známých a již dříve použitých technologií, které byly maximálně zdokonaleny a soustředěny v jednom centru. Rozhodující vliv mělo pravděpodobně vynechání kortikoidů z kombinace imunopresiv použitých v postransplantačním období (daklizumab, sirolimus, takrolimus) a zajištění dostatečného množství endokrinní tkáně (více než 9 000 ekvivalentů na kg hmotnosti) i za cenu opakovaného podání ostrůvků od několika dárců.

Přímým důsledkem tohoto významného úspěchu bylo převzetí principů tzv. „Edmontonského protokolu“ řadou světových pracovišť [12], ale úspěšnost léčby v jednotlivých centrech se významně liší. Stejně jako po transplantaci jiných orgánů musí i pacienti léčení izolovanými Langerhansovými ostrůvků trvale užívat kombinaci imunopresivních léků. Ironií osudu je, že všechna současně klinicky používaná imunopresiva negativně ovlivňují glycidový metabolismus a při perorální aplikaci se v portálním řečišti vyskytují ve zvýšených koncentracích [13]. U pacientů úspěšně léčených podle tzv. „Edmontonského protokolu“ byly právě proto vynechány jinak běžně používané kortikoidy a udržovací imunopresivní léčba sestává z léků s minimálním vlivem na tvorbu a účinky inzulínu [10]. Indukční léčba je zajišťována několika dávkami preparátů založených na mono- či polyklonálních protilátkách proti molekulám T-lymfocytů (daclizumab, antitymocytární globulin, OKT-3). Dlouhodobá terapie je založena na kombinaci snížených dávek FK506 (cílová hladina 2–5 ng/ml) a běžných dávek sirolimu (cílová hladina 12–15 ng/ml v prvních 3 měsících po transplantaci a dále 7–10 ng/ml), bez použití kortikoidů.

Pro přihojení ostrůvků je rozhodující časné posttransplantační období, kdy jsou odkázány na zásobení kyslíkem a živinami pouhou difuzí (při izolaci se rozruší cévní zásobení i inervace ostrůvků) a jsou vystaveny nespecifické imunitní reakci [14]. Z tohoto pohledu je výhodné umístit ostrůvky přímo do krve v portálním řečišti, což umožňuje uchránit ostrůvky před ischemií a současně nasměruje ostrůvkové hormony do jater, čímž zamezí hyperinzulinemii v periferní krvi. Otázkou zůstává, jaký vliv na funkci a životnost ostrůvků má vyšší koncentrace perorálně podávaných imunopresiv v portální krvi. Vystavení buněk ostrůvků

nepřirozeně vysokým koncentracím živin a hormonům pocházejícím ze zažívacího ústrojí je negativním důsledkem tohoto umístění transplantované tkáně.

Transplantace pankreatických ostrůvků se tak stává slibnou alternativou orgánové transplantace pankreatu, jež má zatím sice stejná rizika dlouhodobé imunosupresivní léčby, ale její samotné provedení je pro pacienta podstatně bezpečnější. Hlavní současné problémy ostrůvkové transplantace spočívají v získání dostatečného množství čistých ostrůvků k transplantaci a v hledání bezpečnějších dlouhodobých imunosupresivních postupů.

#### Literatura

1. International Pancreas Transplant Registry 2000, University of Minnesota. [www.durg.unm.edu/iptr](http://www.durg.unm.edu/iptr)
2. Saudek F, Bouček P, Adamec M. Transplantace pankreatu: Komu a kdy? Čas Lék Čes 2001; 140: 195–199.
3. Adamec M, Janoušek L, Saudek F et al. 100 pancreas transplantation with extra-peritoneal graft placement. Ann Transplant 2001; 6(2): 41–42.
4. Newell KA, Bruce DS, Cronin DC et al. Comparison of pancreas transplantation with portal venous and enteric exocrine drainage to the standard technique utilizing bladder drainage of exocrine secretions. Transplantation 1996; 62: 1353–1356.
5. Weir M. Impact of immunosuppressive regimens on posttransplant diabetes mellitus. Transplant Proc 2001; 33 (Suppl 5A): 23S–26S.
6. Kahan BD, Camardo JS. Rapamycin: clinical results and future opportunities. Transplant 2001; 72: 1181–1193.
7. Girman P, Saudek F. Sirolimus (rapamycin). Remedia 2002; 5: 209–299.
8. Koznarova R, Saudek F, Sosna T et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. Cell Transplant 2000; 9(6): 903–908.
9. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland EER. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339: 69–75.
10. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using glucocorticoid free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 2000; 343: 230–280
11. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. Diabetes 2001; 50: 710–719.
12. Hirshberg B, Rother KI, Digion BJ 3rd et al. Benefits and risk of solitary islet transplantation for type-1 diabetes using steroid sparing immunosuppression: the National Institutes of Health experience. Diabetes Care 2003; 26: 3288–3295.
13. Desai NM, Goss JA, Deng S et al. Elevated portal vein drug levels of sirolimus and tacrolimus in islet transplant recipients: local immunosuppression or islet toxicity? Transplantation 2003; 76: 1623–1625.
14. Davalli AM, Scaglia L, Zangen DH et al. Vulnerability of islets in the immediate posttransplant period. Diabetes 1996; 45(9): 1161–1167.

MUDr. Peter Girman

[www.ikem.cz](http://www.ikem.cz)

e-mail: [peter.girman@medicon.cz](mailto:peter.girman@medicon.cz)

Doručeno do redakce: 16. 8. 2004

Přijato k otištění: 16. 8. 2004

**[www.doctorupdate.cz](http://www.doctorupdate.cz)**

# Transplantace ledviny a pankreatu

R. Kožnarová<sup>1</sup>, F. Saudek<sup>1</sup>, P. Bouček<sup>1</sup>, V. Bartoš<sup>1</sup>, M. Adamec<sup>2</sup>, L. Janoušek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centrum diabetologie IKEM, Praha, přednosta prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

<sup>2</sup> Transplantcentrum IKEM, Praha, přednosta MUDr. Štěpán Vítko

**Souhrn:** Diabetes mellitus představuje jednu z hlavních příčin chronického selhání ledvin. Oproti dialyzačním metodám má v jeho léčbě příznivější dlouhodobou prognózu metoda transplantace. Přežívání pacientů na dialýze je lepší jen asi v prvním půlroce, dále je však výrazně horší. U pacientů s diabetem 1. typu se stala metodou volby kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu. Současná transplantace pankreatu má přitom pro pacienta význam nejen ve zlepšení kvality života (eliminace hypoglykemií, aplikace inzulínu, monitorování glykemií, uvolnění diety), ale i jako ochrana transplantované ledviny před rekurencí diabetické nefropatie a zlepšení či alespoň stabilizace ostatních pozdních komplikací diabetu (diabetická polyneuropatie, retinopatie). Naproti tomu s sebou nese i určitá rizika. Kromě samotného operačního výkonu je to zejména trvalé užívání imunosupresiv a s ním spojené zvýšené riziko infekcí a malignit nebo vyšší riziko syndromu diabetické nohy. Úvaha o indikaci pacienta ke kombinované transplantaci ledviny a pankreatu by měla proběhnout již při úrovni kreatininu kolem 200  $\mu\text{mol/l}$ . Vzhledem k tomu, že při rozvíjejícím se selhání ledviny progredují orgánové komplikace diabetu zvláště rychle, mohou se později stát kontraindikací transplantace. Doporučuje se zařazovat nemocné do čekací listiny ještě v predialyzačním období, optimálně při vzestupu hladiny kreatininu nad 240  $\mu\text{mol/l}$ . Transplantace pankreatu se v současnosti provádí na jediném pracovišti v ČR. Zkušenosti z transplantace v IKEM ukazují, že moderní možnosti léčby diabetu zavedené v posledních letech zatím nevedly ke snížení počtu nemocných s terminální diabetickou nefropatií, pouze se zvyšuje jejich věk. Kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu je však nyní lépe dostupná a dlouhodobé výsledky jsou dobré. Důležitou úlohu v tomto směru hraje včasná indikace a vhodná dlouhodobá příprava.

**Klíčová slova:** kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu – diabetes mellitus

## Simultaneous kidney and pancreas transplantation

**Summary:** Diabetes mellitus is one of the main causes of chronic renal failure. Compared with dialysis-based methods, a more favorable prognosis in diabetic patients in chronic renal failure is associated with transplantation. Survival of dialysis patients is better only over about the first six months, becoming appreciably worse thereafter. In patients with type 1 diabetes mellitus, simultaneous kidney and pancreas transplantation has become the method of choice. At the same time, simultaneous kidney and pancreas helps the patient not only improve their quality of life (elimination of hypoglycemia, insulin administration, blood sugar monitoring, less strict diet), it also helps protect the renal graft from recurrent diabetic nephropathy and improve, or at least stabilize, the other late diabetic complications (diabetic polyneuropathy, retinopathy). On the other hand, simultaneous kidney and pancreas transplantation carries some risks. Besides the procedure as such, these include permanent use of immunosuppressive drugs and the associated risks of infection and malignancies or an increased risk of the diabetic foot. Patients should be considered for simultaneous kidney and pancreas transplantation at creatinine levels as low as 200  $\mu\text{mol/l}$ . As progression of late diabetic complications is particularly rapid in the presence of developing renal failure, the complications may later pose a contraindication to transplantation. It is recommended to include patients on the waiting list still before the pre-dialysis period, ideally once creatinine levels have exceeded 240  $\mu\text{mol/l}$ . Currently, there is only one Czech center performing pancreas transplantation. Experience gained at the Transplant Center of the Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM) shows modern techniques of treatment of diabetes, established in recent years, have not resulted in a decrease in the number of patients with end-stage diabetic nephropathy; and patients tend to develop end-stage diabetic nephropathy at an increasingly older age. However, simultaneous kidney and pancreas transplantation is now more readily available and its long-term outcome is good. Early scheduling of the patient for transplantation, and appropriate long-term preparation plays important roles in this respect.

**Key words:** simultaneous kidney and pancreas transplantation – diabetes mellitus

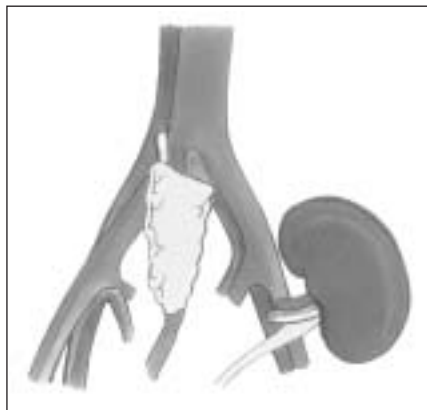
## Úvod

Transplantace pankreatu se v posledních letech stala zavedenou klinickou metodou. Vzhledem k poměrně závažnému chirurgickému výkonu a nutnosti trvale podávat imunosupresivní léčbu zůstává zatím vyhra-

zena jen pro úzkou skupinu nemocných [6], kteří většinou současně podstupují transplantaci ledviny [50]. V ČR je dnes kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu indikována u většiny pacientů s diabetem 1. typu a diabetickou nefropa-

tií ve stadiu renální insuficience [42]. Na rozdíl od všech konzervativních metod je transplantace pankreatu zatím jediným způsobem, který navozuje dlouhodobou normoglykémii nalačno i postprandiálně a normální hodnoty glykovaného hemo-

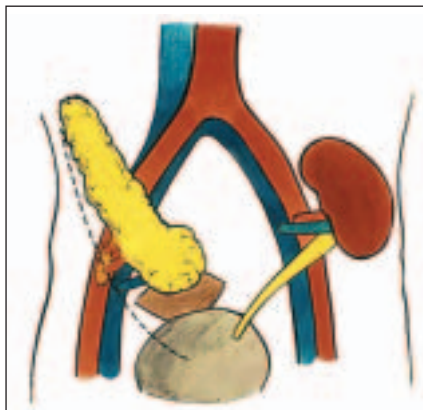




**Obr. 1. Technika transplantace segmentu pankreatu s obliterací pankreatického vývodu polymerní látkou.**

globulinu [43]. 1roční a 5leté přežívání funkce štěpu se blíží 80 % a 70 % [14,16]. V současnosti je však transplantace pankreatu indikována u nemocných s dlouholetým trváním diabetu a pokročilými orgánovými komplikacemi. Zatím bylo prokázáno, že výrazným způsobem zlepšuje kvalitu života a zbavuje pacienta rizika hypoglykemie [31,60]. Dalším dlouhodobým efektem je pozitivní vliv na pozdní komplikace diabetu [18]. Byla prokázána jejich stabilizace, v řadě případů i zlepšení [24]. V poslední době se rovněž množí důkazy, že kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu poskytuje podstatně lepší dlouhodobé přežívání než izolovaná transplantace ledviny [27].

Otázka současné transplantace pankreatu u pacientů s diabetem 2. typu a diabetickou nefropatií ve stadiu renální insuficience je intenzivně diskutována. Ukazuje se, že i u pacientů, kteří mají před transplantací výraznou pozitivitu C-peptidu (více než 0,8 pmol/ml) a kteří jsou léčeni inzulinem, bývá nezdítková úspěšná [40]. Tento problém ovšem často naráží na nepřesnou definici diabetu 2. typu (záměna s typem LADA, ev. MODY). I když se v rozvinutých průmyslových zemích výrazně zvyšuje podíl diabetiků 2. typu na počtu dialyzovaných – diabetická nefropatie



**Obr. 2. Technika transplantace celého pankreatu se segmentem duodena a drenáží pankreatické šťávy do močového měchýře.**

se stává hlavní příčinou selhání ledvin u dialyzovaných pacientů a řada nemocných je v relativně dobrém stavu (věk pod 65 let, nepřítomnost závažnějších makrovaskulárních komplikací), volí se u těchto pacientů léčba izolovanou transplantací ledviny. Přežívání diabetiků 2. typu je v tomto případě mimořádně dobré, srovnatelné s nediabetiky.

#### **Indikace ke kombinované transplantaci ledviny a pankreatu**

V současnosti by měla být kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu zvažována u všech nemocných s diabetem 1. typu v terminálním stadiu renální insuficience na podkladě diabetické nefropatie již při úrovni kreatininu 200  $\mu\text{mol/l}$  [3]. Nejsou-li přítomny obecné kontraindikace transplantační léčby (infekční onemocnění, defekty dolních končetin, nevléčené nádorové onemocnění, závažná forma ICHS, předpoklad špatné spolupráce), je pacient přijat na specializované pracoviště, kde podstoupí podrobné vyšetření podle speciálního protokolu. Důraz je kladen zejména na podrobné kardiologické vyšetření včetně zátěžové echokardiografie, které má za cíl vyloučit nemou ischemii myokardu. Jsou-li všechna vyšetření dokončena, a není-li zjištěna závažná kontraindikace, je pacient zařazen do čekací listi-

ny k transplantaci – optimálně při hladině sérového kreatininu kolem 250  $\mu\text{mol/l}$ .

Pacienti s jinými typy diabetu mohou být též indikováni k léčbě kombinovanou transplantací ledviny a pankreatu. Jedná se zejména o pacienty se sekundárním diabetem či typem MODY, zejména s typem 3 [46]. Indikace pacienta s diabetem 2. typu vyžaduje pečlivé zvážení. V úvahu připadají zejména nemocní, u nichž převažuje porucha sekrece, a naopak není přítomna výraznější inzulinová rezistence. Jedná se zpravidla o mladší nemocné s přiměřenou hmotností, jejichž celková denní potřeba inzulinu nepřekračuje zhruba 0,7 j/kg.

#### **Chirurgické techniky a komplikace transplantace pankreatu**

Chirurgické techniky kombinované transplantace ledviny a pankreatu se v průběhu let různě měnily [10]. Změnu chirurgické techniky obvykle následovalo i zvýšení úspěšnosti transplantace a snížení počtu chirurgických komplikací. Jako první byla použita technika transplantace segmentu pankreatu s obliterací pankreatického vývodu polymerní látkou (obr. 1). Štěp pankreatu byl uložen intraperitoneálně. Tato technika byla spojena s řadou chirurgických komplikací (např. pankreatitida štěpu, abscesy a další) [41,48]. Proto byly hledány cesty, jak transplantovat celý orgán. Jednou z možností byla transplantace celého pankreatu se segmentem duodena, který byl implantován na močový měchýř, a tím byla zajištěna drenáž pankreatické šťávy (obr. 2). Ani tato technika není bez možných úskalí. Zpočátku byl pankreatický štěp ukládán intraperitoneálně. Změna techniky – extraperitoneální uložení štěpu [1,5,44] – vyřešila problém abscesů. Drenáž pankreatické šťávy do močového měchýře však měla často za následek lokální dráždění (hematurie, častější močové infekce) – a navíc bylo nutné perorálně hradit ztracený bikarbo-

nát [49]. Proto se v současnosti jeví jako nejvýhodnější transplantace celého pankreatu se segmentem duodena implantovaným na jejunální kličku. Štěp je zpravidla uložen extraperitoneálně a zůstává jen malá fenestrace do dutiny břišní, kudy je vedena anastomóza duodena dárce a střevní kličky příjemce (obr. 3). Tato metoda se dnes v IKEM používá nejčastěji [21].

### Imunosupresivní léčba po transplantaci ledviny a pankreatu

V potransplantačním průběhu je nutné trvalé užívání imunosupresivní terapie. Léčba spočívá ve 4kombinaci imunosupresiv: 1. indukční léčba antithymocytárním globulinem nebo monoklonální protilátkou, 2. kalcineurinový inhibitor (takrolimus nebo cyklosporin A), 3. mykofenolát mofetil nebo rapamycin, 4. kortikoidy v sestupné dávce s vysazením nejdéle do 0,5 roku po transplantaci [45]. Tato léčba s sebou nese kromě známého rizika zvýšené frekvence infekčních komplikací (zejména rychlá progresse diabetické gangrény) či tumorů i možnost určitých nežádoucích účinků. Kalcineurinové inhibitory jsou ve vysokých dávkách nefrotoxické [57], proto je nutné monitorování jejich hladiny v krvi nejdéle 1krát za 6 týdnů. Dále se mohou vyskytnout leukopenie (častěji při léčbě mykofenolátem mofetilem nebo rapamycinem), anémie, průjemy, hypertenze, tremor, poruchy lipoproteinového spektra aj. Paleta imunosupresivních léků je však dnes poměrně široká, takže je možné individuálně volit kombinaci, která je účinná a nevede k závažnějším nežádoucím projevům.

### Monitorování funkce štěpu po transplantaci

Jestliže je štěp ledviny i pankreatu plně funkční, jsou dosahovány normální hodnoty sérového kreatininu a pacient je normoglykemický [32]. Citlivým ukazatelem funkce štěpu

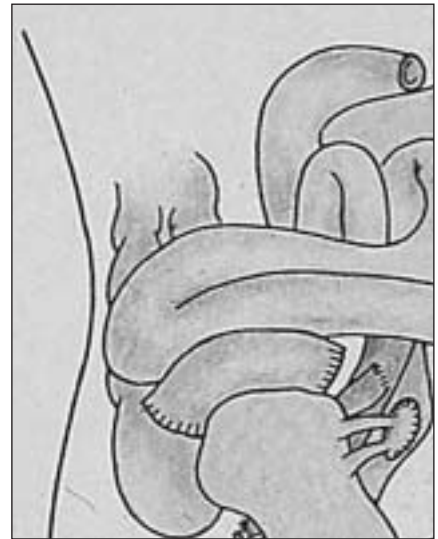
ledviny je hladina kreatininu. Dojde-li k jeho zvýšení, může však signalizovat nejen poruchu funkce štěpu ledviny, ale po vyloučení prerenálních příčin (např. dehydratace, obstrukce, toxická hladina imunosupresiv) může ukazovat na rejekci (odhojování) i štěpu pankreatu. Proto po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu neprovádíme tzv. protokolární biopsie štěpu pankreatu, jako je tomu po transplantaci samotného pankreatu. Hyperglykemie bývá až pozdní známkou a je spojena již s pokročilým stupněm rejekční epizody, často již refrakterním na anti-rejekční léčbu.

### Kvalita života po transplantaci ledviny a pankreatu

Současná transplantace pankreatu s transplantací ledviny zlepšuje kvalitu života pacientů [24,60]. Kromě eliminace dialýzy odpadá pacientovi i každodenní starost o aplikaci inzulínu a monitorování glykemií. Normoglykemie znamená pro pacienta dále eliminaci nebezpečných hypoglykemií, které jsou limitujícím faktorem úspěšnosti léčby inzulínem. Uvolnění diety je další vítanou změnou [20].

### Mikrovaskulární komplikace po transplantaci pankreatu

Diabetes mellitus je chronické onemocnění charakterizované dlouhodobou hyperglykemií a z ní vyplývajícími pozdními orgánovými komplikacemi. Jejich patogeneza je sice multifaktoriální, ale ústřední úloha hyperglykemie byla dnes již dostatečně prokázána. Navzdory tomu, téměř 80 let po objevení inzulínu, zůstává u většiny nemocných s diabetem 1. typu dosažení normoglykemie nedosažitelným přáním, a diabetická retinopatie tak nadále zůstává nejčastější příčinou slepoty, stejně jako syndrom diabetické nohy nejčastější příčinou netraumatické ztráty končetiny. Jak ukázala studie DCCT (Diabetes Complications Con-

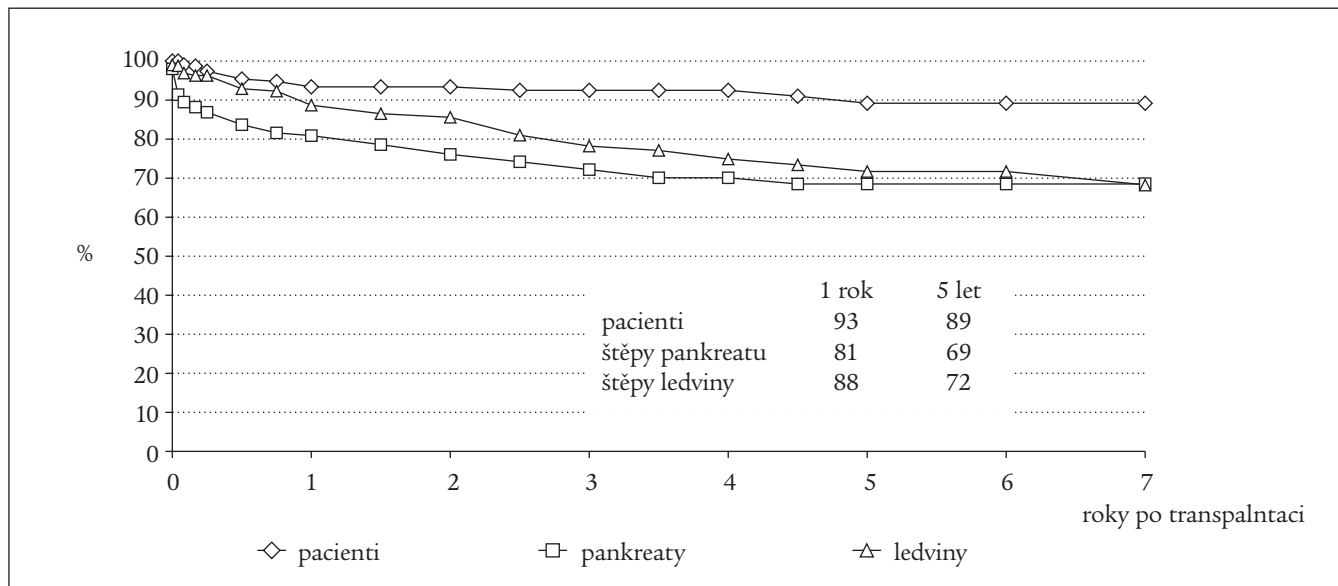


**Obr. 3. Technika transplantace celého pankreatu se segmentem duodena s drenáží pankreatické šťávy do střeva.**

trol Trial) [52] a další studie, intenzifikovaná inzulínová terapie může riziko vzniku i progresse mikrovaskulárních změn podstatně snížit, avšak skutečně dobré metabolické kompenzace diabetu se podaří dosáhnout u méně než 5 % osob, a to ještě za cenu zvýšeného výskytu závažných hypoglykemií. Alternativní přístup v léčbě diabetu 1. typu představuje transplantace tkáně produkující inzulín [40,51]. Ve světle výsledků DCCT studie lze předpokládat, že úspěšná transplantace pankreatu může ovlivnit progresi orgánových komplikací diabetu.

Názory na tento problém jsou rozporuplné. Mnohé studie jsou ovlivněny příliš krátkou dobou sledování a malými skupinami sledovaných příjemců [37,38]. Dalším problémem je výběr kandidátů k transplantaci [59]. Komplikace jsou již často natolik pokročilé, že ani úspěšná transplantace s následným navozením normoglykemie již nemůže zvrátit přirozený průběh choroby. Přesto lze v dostupné literatuře najít práce s povzbudivými závěry.

**Diabetická nefropatie** může být ovlivněna navozením normoglykemie. Ovlivnění časných stadií není



**Graf 1. Kumulativní přežívání pacientů, štěpů ledviny a štěpů pankreatu u 162 následných prvních transplantací ledviny a celého pankreatu provedených v letech 1994–2003 v IKEM Praha.**

žádnou z dosud provedených studií prokázáno. Výsledky prací hodnotících vliv transplantace pankreatu na pokročilejší léze, nejsou jednoznačné. Pouze jedna práce ukazuje, že při pokročilejší lézi je nutné delší než 5leté působení normoglykemie, aby se stala reverzibilní [11,12]. U diabetiků s déle fungujícím štěpem ledviny se může vyvinout rekurentní diabetická nefropatie [8,28,58]. Funkční pankreatický štěp působí preventivně nebo může redukovat známky diabetické nefropatie ve štěpu [7].

**Diabetická retinopatie** se zdá být vzhledem k často velmi pokročilému nálezů na očním pozadí velmi těžko ovlivnitelnou. Údaje o vlivu transplantace pankreatu na časná stadia diabetické retinopatie nejsou známy. U pokročilé retinopatie se nález obvykle významně nemění v průběhu prvních 3 let po transplantaci (nedochází tedy ani ke zhoršení při normalizaci glykemie časně po transplantaci) [56]. U pacientů s dlouhodobě funkčním štěpem pankreatu dochází většinou ke stabilizaci nálezů [4,19].

**Diabetická neuropatie** je díky četným pracím s poměrně dlouhou dobou sledování (až 8 let) [47] nejlépe prozkoumanou komplikací. Vliv

transplantace pankreatu se v tomto případě zdá být velmi nadějný. Většina prací ukazuje zrychlení vedení vzruchu nervem [26,47], zvyšuje se jeho amplituda, zmírňují se subjektivní potíže pacientů [55]. V 1. roce po transplantaci se nálezy zlepšují paralelně ve skupině po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu i ve skupině po izolované transplantaci ledviny [17,33]. Jsou připisovány převážně eliminaci uremie. Při delším sledování se však po transplantaci pankreatu nálezy zpočátku zlepšují a později stabilizují [29]. U pacientů po transplantaci ledviny nález progreduje.

Výsledky vyšetření **vegetativní neuropatie** jsou nejvíce rozporuplné [35]. V testech kardiovaskulárních reflexů jsou nalézána pouze částečná zlepšení u některých testů [9,34]. Rozdíl mezi výsledky vyšetření senzomotorické inervace a vyšetřením autonomních nervů může být dán různou citlivostí k poškození a odlišnou schopností regenerace různých typů nervových vláken. Zlepšení je nalézáno v ovlivnění diabetické gastroparézy [13,15,30] a vezikopatie [25].

Zprávy o možnostech příznivého ovlivnění průběhu mikrovaskulárních komplikací diabetu by v bu-

doucnu mohly významně ovlivnit pohled na indikace nejen kombinované transplantace pankreatu a ledviny, ale i na indikace izolované transplantace pankreatu [54], event Langerhansových ostrůvků. Možnost prevence rychlé progresy diabetických komplikací po zařazení pacienta do dialyzačního programu by mohla posunout indikaci transplantace do časnějších stadií diabetické nefropatie. Tato indikace by mohla též napomoci většímu rozšíření programu izolované transplantace pankreatu [39,53].

#### **Současné výsledky programu kombinované transplantace ledviny a pankreatu v ČR**

Transplantace pankreatu se v současnosti provádí na jediném pracovišti v ČR, v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Na indikaci, předtransplantační přípravě i další péči po transplantaci se podílejí lékaři Centra diabetologie a Transplantcentra IKEM. Výsledky této léčebné metody se postupně zlepšují jak s vývojem chirurgických technik, tak s vyvíjející se kvalitnější a bezpečnější imunopresí. Poslední výsledky 1- a 5letého přežívání pacientů a štěpů jsou uvedeny v grafu



1. Průběžné sledování pacientů prokazuje stabilizaci či zlepšení mikrovaskulárních komplikací diabetu [9,19,55] a jeho výsledky jsou v souladu s výsledky sledování této problematiky na předních světových pracovištích.

### Závěr

Kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu se stala metodou volby v léčbě terminálního stadia diabetické nefropatie u pacientů s diabetem 1. typu. Zkušenosti z transplantčního pracoviště v IKEM ukazují, že moderní možnosti léčby diabetu zavedené v posledních letech zatím nevedly ke snížení počtu nemocných s terminální diabetickou nefropatií, pouze se zvyšuje jejich věk. Kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu je však nyní lépe dostupná a dlouhodobé výsledky jsou dobré. Důležitou úlohu v tomto směru hraje včasná indikace a vhodná dlouhodobá příprava. Pro pacienty je tato léčebná metoda jak šancí na život bez dialýzy, bez několika denních aplikací inzulínu a monitorování glykemií, tak šancí na stabilizaci orgánových komplikací.

*Práce vznikla za podpory VZ/CEZ: L17/98:00023001.*

### Literatura

- Adamec M, Saudek F. Our experience with pancreatic graft extraperitoneal placement. *Transplant Proc* 1997; 29: 2914.
- Allen RDM, Al-Harbi IS, Morris JGL et al. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: Determinants of recovery. *Transplantation* 1997; 63: 830–838.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221–229.
- Bandello F, Viganò C, Secchi A et al. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: 20-case report. *Diabetologia* 1991; 34(Suppl 1): 92–94.
- Barrou B, Bitker MO, Mouquet C. Extraperitoneal placement of the bladder-drained pancreas transplant: why not? *Transplant Proc* 1995; 27: 1755.
- Bartoš V. Zamyšlení nad indikací transplantace samotného pankreatu v léčbě diabetu. *Vnitř Lék* 1996; 42: 632–634.
- Bilous RW, Mauer MS, Sutherland DER et al. The effect of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 80–85.
- Bohman SO, Wilczek H, Jaremko G et al. Recurrence of diabetic nephropathy in human renal allografts: preliminary report of a biopsy study. *Transplant Proc* 1984; 16: 649–653.
- Bouček P, Bartoš V, Vaněk I et al. Diabetic autonomic neuropathy after pancreas and kidney transplantation. *Diabetologia* 1991; 34(Suppl. 1): 121–124.
- Di Carlo V, Castoldi R, Cristallo M. Techniques of pancreas transplantation through the world: An IPITA center survey. *Transplant Proc* 1998; 30: 231–241.
- Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW et al. Effect of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 1993; 342: 1193–1196.
- Fioretto P, Steffers MW, Sutherland DER. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69–75.
- Gaber AO, Hathaway DK, Abell T et al. Improvement autonomic and gastric function in pancreas-kidney vs kidney-alone transplantation contributes to quality of life. *Transplant Proc* 1994; 26: 515–516.
- Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of October 2002. *Clin Transpl* 2002; 41–77.
- Hathaway DK, Abell T, Cardoso S et al. Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation* 1994; 57: 816–822.
- International Pancreas Transplant Registry Newsletter 14. Minneapolis: University of Minnesota 2002.
- Kennedy WR, Navarro W, Goetz FC et al. Effect of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Eng J Med* 1990; 322: 1031–1037.
- Kožnarová R, Saudek F. Může transplantace pankreatu ovlivnit průběh orgánových komplikací diabetu? *DMEV* 2000; 2: 92–101.
- Kožnarová R, Saudek F, Sosna T et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 2000; 9: 903–908.
- Kožnarová R, Saudek F, Hrachovínová T et al. The quality of life of pancreas recipients with type-1 diabetes. *Transplant Proc* 2001, 33; 1890.
- Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ et al. Simultaneous pancreas/kidney transplantation – a comparison of enteric and bladder drainage of exocrine pancreatic secretion. *Transplantation* 1997; 63: 238–243.
- La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int* 2001; 60: 1964–1971.
- La Rocca E, Secchi A, Parlavacchia M. Lipoprotein profile after combined kidney-pancreas transplantation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplant Int* 1995; 8: 190–195.
- Landgraf R. Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. *Diabetologia* 1996; 39: 1415–1424.
- Martin X. Improvement of diabetic vesicopathy after pancreatic transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 2441–2443.
- Martinenghi S, Comi G, Galardi G et al. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. *Diabetologia* 1997; 40: 1110–1112.
- Mauer SM, Goetz FC, McHugh LE et al. Long-term study of normal kidneys transplanted into patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 516–523.
- Mohan P, Safi K, Litte DM et al. Improved patient survival in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant alone in patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal disease. *Br J Surg* 2003; 9: 1137–1141.
- Müller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R et al. Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 1993; 42: 1482–1486.
- Murat A, Poliquen B, Cantarovich D et al. Gastric emptying improvement after simultaneous segmental pancreas



- and kidney transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 855.
31. Najarian JS, Gruessner AC, Drangsteveit MB. Insulin independence of more than 10 years. *Transplant Proc* 1998; 30: 1936–1937.
32. Nankivell BJ, Chapman JJ, Bovington KJ. Clinical determinants of glucose homeostasis after pancreas transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1705–1711.
33. Nankivell BJ, Al-Harbi IS, Morris J et al. Recovery of diabetic neuropathy after pancreas transplantation. *Transpl Proc* 1997; 29: 658–659.
34. Navarro X, Kennedy WR, Sutherland DER. Autonomic neuropathy and survival in diabetes mellitus: effects of pancreas transplantation. *Diabetologia* 1991; 34(Suppl 1): 108–112.
35. Nusser J, Scheuer R, Abendroth D et al. Effect of pancreatic and/or renal transplantation on diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1991; 34(Suppl 1): 118–120.
36. Péče o nemocné s cukrovkou. Zdravotnická statistika. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2002.
37. Petersen MR, Vine AK. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation. *Ophthalmology* 1990; 97: 496–502.
38. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DER et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 208–214.
39. Remuzzi G, Ruggenti P, Mauer SM. Pancreas and kidney-pancreas transplants: experimental medicine or real improvement? *Lancet* 1994; 343: 27–31.
40. Robertson RP, Davis C, Larsen J et al. Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 112–116.
41. Saudek F, Bartoš V, Vaněk I et al. Dlouhodobá léčba diabetu transplantací segmentu pankreatu. *Čas Lék Čes* 1996; 135: 348–353.
42. Saudek F. *Léčba diabetu transplantací*. Praha: Maxdorf 2003.
43. Saudek F, Adamec M, Bartoš V et al. Metabolické důsledky transplantace pankreatu při použití dvou různých chirurgických technik. *Čas Lék Čes* 1997; 136: 434–438.
44. Saudek F, Adamec M, Ekberg H. First experience with combined pancreatic-renal transplantation with extraperitoneal placement of the whole pancreatic graft. *Transplant Proc* 1995; 27: 3080–3081.
45. Saudek F. Imunosupresivní léčba při transplantaci pankreatu a izolovaných Langerhansových ostrůvků. *Remedia* 1996; 6: 144–150.
46. Saudek F, Průhová Š, Bouček P et al. Maturity onset diabetes of the young with end-stage nephropathy: a new indication for simultaneous pancreas and kidney transplantation? *Transplantation* 2004; 77(8): 1298–301.
47. Solders G, Tydén G, Tibell A et al. Improvement in nerve conduction 8 years after combined pancreatic and renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 3091.
48. Sollinger HW, Messing EM, Eckhoff DE. Urological complications in 210 consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Ann Surg* 1993; 218: 561–570.
49. Stephanian E, Gruessner RWG, Brayman KL. Conversion of exocrine secretions from bladder to enteric drainage in recipients of whole pancreaticoduodenal transplants. *Ann Surg* 1993; 216: 663–672.
50. Sutherland DER, Gruessner WG, Gores PF et al. Pancreas transplantation: An update. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11: 337–363.
51. Sutherland DER. Current status of beta-cell replacement therapy (pancreas and islet transplantation) for treatment of diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2003; 35: 1625–1627.
52. The Diabetes Control and Complications Trial. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
53. Tydén G, Tollemar J, Bolinder J. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Clin Transplant* 2000; 14: 505–508.
54. University of Michigan pancreas transplant evaluation committee: Pancreatic transplantation as treatment for IDDM. Proposed candidate criteria before end-stage diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1988; 11: 669–675.
55. Vondrová H, Bartoš V, Saudek F et al. Vliv úspěšné kombinované transplantace pankreatu a ledviny na průběh periferní diabetické neuropatie. *Čas Lék Čes* 1990; 129: 1416–1420.
56. Wang Q, Klein R, Moss SE et al. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. *Ophthalmology* 1994; 101: 1071–1076.
57. Wang YL, Stevens RB, Fioretto P. Correlation of preoperative renal function and identification of risk factors of eventual native renal failure in cyclosporine-treated nonuremic diabetic recipient of pancreas transplant alone. *Transplant Proc* 1993; 25: 1291–1292.
58. Wilczek HE, Jaremko G, Tydén G et al. Evolution of diabetic nephropathy in kidney grafts. Evidence that a simultaneously transplanted pancreas exerts a protective effect. *Transplantation* 1995; 59: 51–57.
59. Zech JC, Trepsat D, Gain-Guegnon M et al. Ophthalmological follow-up of Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after kidney and pancreas transplantation. *Diabetologia* 1991; 34(Suppl 1): 89–91.
60. Zehrer GL, Gross CR. Quality of life of pancreas transplant recipients. *Diabetologia* 1991; 34(Suppl 1): 89–91.

MUDr. Radomíra Kožnarová, CSc.

[www.ikem.cz](http://www.ikem.cz)

e-mail: [radomira.koznarova@medicon.cz](mailto:radomira.koznarova@medicon.cz)

Doručeno do redakce: 22. 3. 2004

Přijato k otištění: 22. 3. 2004

# Mikroalbuminurie v diabetologii

J. Perušičová

Diabetologické centrum III. interní kliniky 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

**Souhrn:** Diabetická nefropatie je mikroangiopatickou komplikací diabetu (DM) a jejím hlavním etiologickým faktorem je hyperglykemie. Mikroalbuminurie (MA) znamená abnormální zvýšení exkrece albuminu močí v rozmezí 30–300 mg za 24 hodin. Mikroalbuminurie je časnou známkou diabetické nefropatie a současně orgánovým projevem generalizované endoteliální dysfunkce. Mikroalbuminurie odráží glomerulární manifestaci generalizované hyperpermeability cévní stěny. Zvýšené vylučování albuminu močí je užitečnou výzvou k intenzivní léčbě diabetu, hypertenze i dalších symptomů syndromu inzulinové rezistence. Normalizace mikroalbuminurie znamená normalizaci poškození funkce cévní stěny a předpoklad pro zastavení procesu vaskulárního postižení a rozvoje cévních komplikací u diabetu. Primární prevencí mikroalbuminurie je u diabetiků 1. typu striktní kompenzace diabetu a u diabetiků 2. typu včasná a důsledná léčba hypertenze a léčba hyperglykemie. Lékem první volby jsou u diabetiků 1. i 2. typu se zvýšeným krevním tlakem ACE inhibitory. U nemocných s DM 1. typu bylo opakovaně prokázáno snížení mikroalbuminurie při podávání ACE inhibitorů i v případech normotenze.

**Klíčová slova:** mikroalbuminurie – diabetická nefropatie

## Microalbuminuria in diabetology

**Summary:** Diabetic nephropathy is a microangiopathic complication of diabetes (DM) and its main etiologic factor is hyperglycaemia. Microalbuminuria (MA) means an abnormal increase of urinary albumin excretion ranging from 30 to 300 mg in 24 hrs. Microalbuminuria is an early sign of diabetic nephropathy and at the same time an organ manifestation of generalized endothelial dysfunction. Microalbuminuria reflects the glomerular manifestation of generalized vascular hyperpermeability. Increased urinary albumin excretion is a useful challenge for an intensive treatment of diabetes, hypertension and other symptoms of insulinresistance syndromes and the normalization of microalbuminuria means normalization of arterial wall impairment and precondition for stopping the process of vascular disability and the development of arterial complications in diabetes. Primary prevention of microalbuminuria in type 1 diabetics lies in a strict diabetes compensation and in type 2 diabetics in early and consistent hypertension treatment and hyperglycaemia treatments. First choice drugs in 1 and 2 type diabetics with increased blood pressure are ACE inhibitors. In patients with type 1 diabetes mellitus, at ACE inhibitors administration there has been repeatedly proved the decrease of microalbuminuria also in cases of normotension.

**Key words:** microalbuminuria – diabetic nephropathy

## Úvod

Mikroalbuminurie (MA) znamená abnormální zvýšení exkrece albuminu močí v rozmezí 30–300 mg za 24 hodin. V posledních letech je stanovení MA předmětem velkého zájmu a diskusí internistů, diabetologů a kar-

diologů. Postupně jsou shromažďovány nové poznatky o vztazích pozitivního nálezu mikroalbuminurie k některým patologickým i fyziologickým stavům, především v oblasti diabetologie, ale i hypertenze, srdečního selhávání a stáří. Mikroalbuminurie je indikátorem vaskulárního poškození a je spojena s přítomností dalších rizikových faktorů, které vyžadují terapeutickou intervenci.

## Diabetická nefropatie

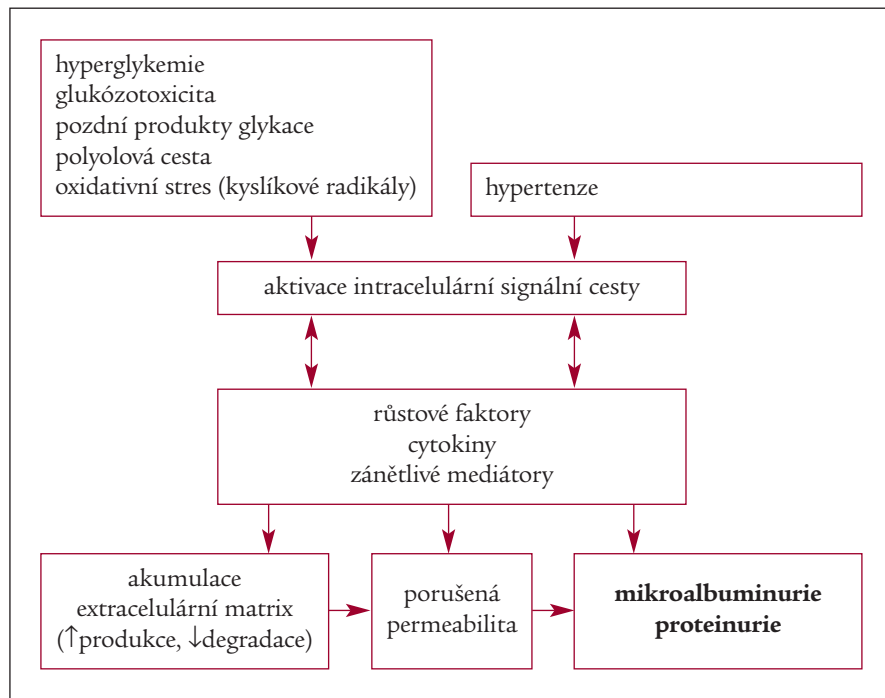
U nemocných s diabetes mellitus (DM) je přibližně od poloviny minulého století vyšetřována proteinurie jako známka diabetické nefropatie, a hodnoty vyloučené bílkoviny 0,5–1,0 g za 24 hodin byly definovány jako manifestní neboli klinické

postižení funkce ledvin. Používané laboratorní metody pro stanovení bílkoviny v moči ani testovací proužky nebyly dostatečně citlivé, aby zachytily zvyšující se vylučování albuminu močí. Tuto možnost máme od roku 1960, kdy byla vyvinuta radioimunofluorescenční metoda pro měření nízkých hladin albuminu močí – mikroalbuminurie.

Protože albumin je hlavní bílkovina konstituující celkovou proteinurii, možnost stanovení MA jako ukazatele rizika a časných známek vývoje diabetické nefropatie (DN) ovlivnila definování jednotlivých stadií DN. První dvě stadia jsou prezentována intermitentní nebo trvalou přítomností patologických hladin mikroalbuminurie (tab. 1).

**Tab. 1. Časná stadia diabetické nefropatie.**

1. stadium	mikroalbuminurie
latentní hypertrofické hyperfunkční	přechodná
2. stadium	
incipientní DN	trvalá – reverzibilní – ireverzibilní



Obr. 1. Mechanizmy zapojené v patogenezi diabetické nefropatie.

Tab. 2. Mikroalbuminurie jako známka cévních komplikací u diabetiků.

#### Diabetes mellitus 1. typu

1. MA = incipientní nefropatie
2. MA = známka předčasné aterosklerózy (zvýšené riziko KV chorob)

#### Diabetes mellitus 2. typu

1. MA = zvýšené riziko KV chorob
2. MA = zvýšené riziko úmrtí
3. MA = riziko vývoje diabetické nefropatie
4. MA = riziko hypertenze

Diabetická nefropatie je mikroangiopatickou komplikací diabetu a jejím hlavním etiologickým faktorem je hyperglykemie (glukotoxicity). I když se ve většině odborných publikací setkáváme s pojmem diabetická nefropatie, pokud hovoříme o mikroangiopatické komplikaci, pak je na místě hovořit správněji o diabetické glomerulopatii. Všeobecně je přijímáno, že glomerulární bazální membrána (GBM) je zodpovědná za retenci makromolekul v cirkulaci a její schopnost permeabilní selektivity závisí na velikosti a elektrostatickém náboji cirkulujících bílkovin. U albuminurických diabetiků je snížen počet míst s negativním nábo-

jem v bazální membráně a tento nálezkoreluje se sníženým množstvím přítomného heparan-sulfát-proteoglykanu. Není ještě jednoznačně vyřešena otázka, zda jde o diluci dostupných proteoglykanů zvýšeným objemem základního matrix GBM nebo sníženou produkci v epitelálních buňkách. Hyperglykemie poškozuje kapiláry v glomerulech jednak přímo svými zvýšenými hladinami v krvi, jednak nepřímo v důsledku alternativních metabolických cest (obr. 1). Pozdní produkty glykace nejsou reverzibilní ani po terapeuticky docílené normoglykemii a postupně se akumulují v bílkovinách s dlouhým životním poločasem (ko-

lagen, hlavní komponenta mezangiální matrix), a porušují tak jejich degradaci. Glykace bílkovin zvyšuje vazby bisulfidickými můstky, alteruje tak architekturu mezangia a porušuje permeabilitu kapilár glomerulů pro makromolekuly. Polyolová cesta popisuje konverzi D-glukózy na sorbitol pomocí enzymu aldoreduktázy, která je přítomná v ledvinách. Sorbitol je relativně inertní osmolit. V glomerulu diabetiků jsou také prokázány zvýšené hladiny vazoaktivních prostaglandinů pravděpodobně díky glukózové aktivaci proteinkinázy C. Na manifestaci diabetické nefropatie se dále mohou podílet některé růstové faktory: IGF-1 (insulin like growth factor) a TGF- $\beta$  (transforming growth factor). Důležitou predispoziční úlohu manifestace DN mají genetické faktory.

V současnosti lze říci, že časná mikrovaskulární hypertenze v závislosti na hyperglykemii (a jejím stupni) je fundamentální pro rozvoj mikroangiopatických komplikací. Hyperglykemie je sice hlavní etiologický faktor diabetické glomerulopatie, ale na její progresi mají významný vliv i další rizikové faktory poškozující cévní stěny: kouření, hypertenze, hyperlipoproteinemie a volné radikály, a to především u diabetiků 2. typu v rámci přítomného syndromu inzulinové rezistence. Morfologické změny diabetické nefropatie začínají ještě před prokazatelně patologickou mikroalbuminurií. Jedná se o ztlustění bazální membrány glomerulů. Postupně se zvyšuje objem bílkovin matrix v mezangiu a je akcelerovaná hyalinóza aferentních i eferentních arteriol. Tyto změny jsou již provázeny snižováním glomerulární filtrace.

Klinický průběh diabetické nefropatie má stupňovitou progresi od subklinických forem přes incipientní DN, charakterizovanou zvýšeným vylučováním albuminu močí do 300 mg/24 hodin (mikroalbuminurií), do manifestní nefropatie s makroskopickou albuminurií a neselek-



tivní proteinurii. Rychlost další progresse snižování funkce ledvin až do jejich úplného selhání zaleží na mnoha již výše zmíněných rizikových faktorech.

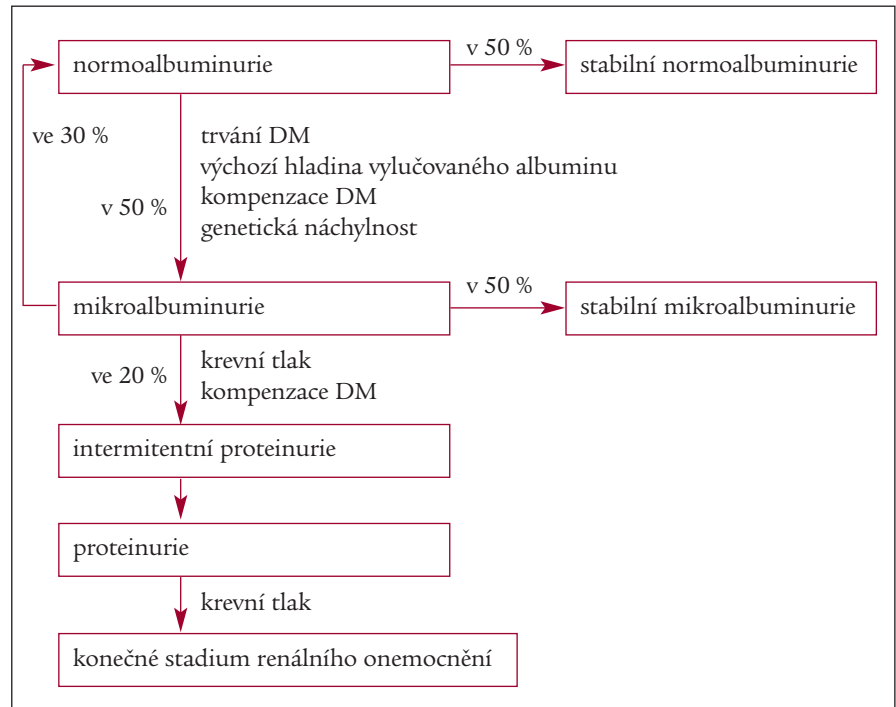
Jakmile dojde k vývoji albuminurie nad 300 mg/24 hodin, zvyšuje se u diabetiků významně riziko kardiovaskulární morbidity a mortality. Řada studií prokázala, že včasná intervence ve stadiu pozitivní mikroalbuminurie může být prevencí progresse diabetické nefropatie i preventivním zásahem v rozvoji kardiovaskulárních komplikací.

Klasická definice diabetické nefropatie říká, že jde o *progresivní zvyšování exkrece albuminu močí provázené zvyšováním krevního tlaku a snižováním glomerulární filtrace kulminujícím do selhání ledvin*. Moderní definice označuje DN za *stav významně zvýšeného kardiovaskulárního rizika provázeného (pokud je neléčené) progresivním snižováním renálních funkcí*.

### Mikroalbuminurie

Vzhledem k tomu, že mikroalbuminurie je nejčasnější zjistitelnou známkou počínající diabetické nefropatie a současně známkou zvýšeného nebezpečí kardiovaskulárních chorob, je její detekce pro celkovou prognózu nemocného cukrovkou mimořádně důležitá (tab. 2), tím spíše, že včasnou terapeutickou intervencí jsou reverzibilní pouze mírně zvýšené hladiny MA do 100 mg/24 hodin. Detekce MA neupozorňuje lékaře pouze na riziko manifestace cévních komplikací v budoucnosti, ale již na přítomnost cévního poškození v cílových orgánech – ledvinách, srdci a stěně cév.

Prevalence MA u nemocných s DM 1. typu je ve velkých klinických studiích v bělošské populaci 12–25 % v závislosti na tom, jakou hladinu vylučovaného albuminu autoři použili pro definici MA a zda byli vyšetřeni diabetici bez ohledu na délku trvání svého onemocnění nebo skupiny nemocných po určité délce trvá-



Obr. 2. Úrovně vývoje diabetické nefropatie u diabetiků 2. typu.

ní diabetu. Některé práce prokazují nález MA u 6–19 % diabetiků 1. typu v prvních 5 letech trvání cukrovky s určitou závislostí na úrovni kompenzace diabetu. U diabetiků 1. typu je významný vztah ke kompenzaci diabetu (podle hladin glykovaného hemoglobinu). Nemocní s hladinami HbA<sub>1c</sub> nad 10 % mají 5krát vyšší riziko přechodu MA do neselektivní proteinurie než nemocní s HbA<sub>1c</sub> pod 8 %. Obdobný vztah je dokladován i pro krevní tlak. U diabetiků 2. typu je prevalence MA 9–40 % v závislosti na geografické poloze a etnických skupinách obyvatel. Obr. 2 ukazuje vývoj diabetické nefropatie u diabetiků 2. typu a možnosti jejího ovlivnění. Onemocnění ledvin u diabetiků 2. typu je ale různorodější než u diabetiků 1. typu. Pozitivní nález MA nebo proteinurie včetně snižování glomerulární filtrace nemusí být následkem jen mikroangiopatických změn. Při biopsii ledvin je u nemocných s DM 2. typu často prokázána intersticiální nefropatie.

Pokud není u diabetiků 1. typu v období zvyšujícího se vylučování albuminu močí zahájena adekvátní

léčba, dojde u 50 % z nich během 10 let k selhání funkce ledvin. U diabetiků 2. typu je procento nemocných se selháním ledvin jako následek diabetické nefropatie nízké. Tito nemocní dříve umírají na kardiovaskulární choroby.

Mikroalbuminurie je sice prokázána jako nezávislý rizikový prediktor jak progresivního onemocnění ledvin, tak aterosklerotických onemocnění u diabetiků, ale zároveň má MA signifikantní vztah k inzulinové rezistenci, hypertenzi i dyslipidemii.

Podle závěrů autorů Evidence-based Diabetes Care zvyšuje přítomná mikroalbuminurie u diabetiků 2. typu riziko kardiovaskulárních příhod 4–8krát. MA je u diabetiků 2. typu významnějším rizikovým faktorem než jakýkoliv jiný symptom syndromu inzulinové rezistence. Kardiovaskulární mortalita je 4krát vyšší u DM 2. typu a 37krát vyšší u DM 1. typu s mikroalbuminurií ve srovnání s nediatetickou populací.

### Možnosti stanovení MA

Mikroalbuminurii můžeme vyšetřovat z jednoho ranního vzorku moči,

**Tab. 3. Normální a patologické hodnoty mikroalbuminurie.**

Albuminurie	Normo- albuminurie	Hraniční hodnoty	Mikro- albuminurie	Makro- albuminurie
jednotky:				
µg/min	< 10	11–20	20–200	> 200
mg/l	< 20	20–50	51–300	> 300
ACR–ženy	< 3,5	3,6–10	> 10	
ACR – muži (mg/mmol)	< 2,5	2,6–10	> 10	

z moči sebrané za 24 hodin, z frakcionovaných vzorků moči (za 4, 6 nebo 8 hodin).

Rozdílné jsou i možnosti vyjadřovacích jednotek – množství vyloučeného albuminu můžeme vztahovat k časové jednotce (mg/24 hodin nebo µg/minutu) nebo k objemové jednotce (mg/l nebo µg/ml). V poslední době je nejoblíbenější posuzování poměru vyloučeného albuminu ke kreatininu (ACR = albumin kreatinin ratio v mg/mmol). Jde o vyjadřování, které je nejpřesnější, a protože se provádí z ranního vzorku moči, je pro nemocného nejjednodušší.

Mikroalbuminurie je poměrně velice proměnnou veličinou, a proto k posouzení patologických hladin nestačí pouze jedno stanovení. Doporučuje se vyšetřit moč nejlépe 3krát v rozmezí 2–6 týdnů. Mikroalbuminurie by neměla být vyšetřována v době menstruace u žen, po namáhavé fyzické aktivitě, při infekcích močových cest, srdečním selhání a u nemocných cukrovkou při akutně zhoršené kompenzaci diabetu.

#### Normální a patologické hladiny MA

Normální, hraniční a patologické hodnoty mikroalbuminurie podle jednotlivých vyjadřovacích jednotek uvádí tab. 3.

Z klinického hlediska jsou velice důležité právě hraniční hodnoty (nazývané také šedou zónou MA), protože v tomto období je endoteliální dysfunkce terapeutickým zásahem reverzibilní.

#### Screening MA

Screening mikroalbuminurie má diabetolog u nemocných cukrovkou 1. typu po pubertě s trváním cukrovky nad 5 let provádět 1krát ročně; u diabetiků 2. typu od počátku onemocnění cukrovkou; u obou typů diabetu vždy okamžitě při zjištění hypertenze. Těhotným diabetičkám je nutné vyšetřit MA v prvních měsících gravidity, protože mikroalbuminurie může být signálem zvýšeného rizika preeklampsie.

I když je první záchyt hypertenze u diabetiků podle některých autorů prvořadým důvodem screeningu MA, je nutné si uvědomit, že u většiny mladších diabetiků 1. typu se vyvíjí mikroalbuminurie před manifestací hypertenze, a to dokonce i při hodnotách krevního tlaku pod 130/80 mm Hg.

#### Možnosti léčebného ovlivnění MA

Při odhalení mikroalbuminurie je důležité zajistit terapeuticky uspokojivou kompenzaci diabetu, léčbu krevního tlaku s cílovými hodnotami pod 125/80 mm Hg a léčbu všech ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Primární prevencí mikroalbuminurie je u diabetiků 1. typu striktní kompenzace diabetu, u diabetiků 2. typu včasná a důsledná léčba hypertenze a léčby hyperglykemie. Jakmile se objeví patologické hladiny mikroalbuminurie, je úspěšnější sekundární prevencí docílení normotenze před normoglykemií. Zatímco striktní kontrola krevního tlaku mů-

že vést ke kompletní reverzibilitě MA (přinejmenším dočasně), striktní kontrola glykemie zpomaluje její progresi.

I když jsou reverzibilní pouze časná stadia mikroalbuminurie, je možné i v ireverzibilním stadiu důslednou léčbou diabetu a hypertenze (včetně hraničního zvýšení krevního tlaku) významně zpomalit progresi ve vývoji diabetické nefropatie a významně snížit riziko kardiovaskulárních chorob.

Lékem 1. volby jsou u diabetiků 1. i 2. typu se zvýšeným krevním tlakem ACE-inhibitory. U nemocných s DM 1. typu bylo opakovaně prokázáno snížení mikroalbuminurie při podávání ACE-inhibitorů i v případech normotenze. Obdobný účinek na snížení krevního tlaku a zlepšení mikroalbuminurie u diabetiků je prokazován také při léčbě antagonisty receptorů angiotenzinu II. Nicméně především u diabetiků 2. typu je k zajištění normotenze velmi často nutné podávat několik antihypertenzních léků současně (β-blokátory, blokátory kalciových kanálů, diuretika). Předmětem sledování je v současnosti možný i preventivní a léčebný vliv podávání statinů na hladiny vylučovaného albuminu a možnost renoprotektivního efektu kombinací léčby ACE-inhibitorů s inhibitory tvorby AGE – pozdních produktů glykace – aminoguanidinu. Jednoznačně není zatím vyřešený léčebný efekt glykosaminoglykanů na mikroalbuminurii.

#### Shrnutí

- Mikroalbuminurie je časnou známkou diabetické nefropatie.
- Mikroalbuminurie je orgánovým projevem generalizované endoteliální dysfunkce, která zahajuje aterosklerotický proces.
- Mikroalbuminurie odráží glomerulární manifestaci generalizované hyperpermeability cévní stěny.
- Mikroalbuminurie je užitečnou výzvou k intenzivní léčbě diabetu, hypertenze a srdečního selhání. Normalizace mikroalbuminurie zname-

ná normalizaci poškození funkce cévní stěny a předpoklad pro zastavení procesu vaskulárního postižení a rozvoje cévních komplikací u diabetu.

#### Literatura

1. Bangstad HJ, Osterby R, Rudberg S et al. Kidney function and glomerulopathy over 8 years in young patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabetologia* 2000; 45: 253–261.
2. Breyer J, Berl T, Bain RP et al. Effect of intensive blood pressure control on course of type 1 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Int* 1997; 52: S77–S85.
3. Frieman EA. Advanced glycation end-products in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14: 1–9.
4. Gambaro G, Van der Woude FJ. Glycosaminoglycans use in treatment of diabetic nephropathy (review). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 354–368.
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcome in people with diabetes mellitus: results of HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
6. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP et al. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preserve of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *Br Med J* 1999; 319: 24–25.
7. Mogensen CE, Osterby R, Hansen KW et al. Blood pressure elevation vs. Abnormal albuminuria in the genesis and prediction of renal disease in diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1192–1204.
8. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH et al. Prevention of diabetic renal disease with specific reference to microalbuminuria. *Lancet* 1999; 346: 1080–1084.
9. Neil A, Hawkins M, Potok M et al. A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 996–1003.
10. Parving HH, Gall MA, Skott P et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41: 758–765.
11. Perušičová J. Mikroalbuminurie. In: Perušičová J (ed). *Trendy soudobé diabetologie*. Praha: Galén 1999. 3. vol: 122–140.
12. Perušičová J. Časná stadia diabetické nefropatie z pohledu diabetologa. In: Perušičová J (ed). *Trendy soudobé diabetologie*. Praha: Galén 2003. 7. vol: 24–32.
13. Tesař V. Vliv léčby inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu II na vývoj diabetické nefropatie. In: Perušičová J (ed). *Trendy soudobé diabetologie*. Praha: Galén 2003. 7. vol: 33–41.
14. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678.

*prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.*  
www.vfn.cz  
e-mail: jperu@lf1.cuni.cz

*Doručeno do redakce: 31. 5. 2004*  
*Přijato k otištění: 31. 5. 2004*



# Manifestní diabetická nefropatie

M. Kvapil

Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

**Souhrn:** Manifestní diabetická nefropatie vzniká primárně jako důsledek hyperglykemie na terénu genetické predispozice. Její progresi do renálního selhání je v prvé řadě determinována výškou krevního tlaku. Účinná léčba snižuje rychlost úbytku ledvinných funkcí na polovinu. Lékem první volby jsou blokátory AT<sub>1</sub>-receptorů a ACE-inhibitory. Pro snížení incidence renálního selhání, resp. manifestní diabetické nefropatie je nutná včasná diagnostika incipientní diabetické nefropatie (mikroalbuminurie). Až u 10 % pacientů s diabetem a proteinurií je příčina proteinurie jiná než diabetická nefropatie.

**Klíčová slova:** manifestní diabetická nefropatie – proteinurie – ACE-inhibitory – blokátory AT<sub>1</sub>-receptorů

## Overt diabetic nephropathy

**Summary:** Overt diabetic nephropathy develops primarily as a result of hyperglycaemia in the genetic predisposition terrain. Its progression to renal failure is primarily determined by the blood pressure height. Effective treatment lowers the rates of renal function loss to half. First choice drug are AT<sub>1</sub> receptor blockers and ACE inhibitors. To lower the incidence of renal failure or overt diabetic nephropathy, there is necessary an early diagnostics of incipient diabetic nephropathy (microalbuminuria). In up to 10% of patients with diabetes and proteinuria the cause of proteinuria is different from diabetic nephropathy.

**Key words:** overt diabetic nephropathy – proteinuria – ACE Inhibitors – AT<sub>1</sub>-receptors blockers

## Úvod

Diabetická nefropatie je řazena k základním chronickým komplikacím diabetes mellitus. Příčina vzniku je multifaktoriální, přitom rozhodující roli pro její vznik má hyperglykemie. Ačkoli bude dále pojednáno o diabetické nefropatii ve smyslu manifestní diabetické nefropatie s proteinurií, budíž již nyní zdůrazněno, že u velké části těchto nemocných jsou přítomny jiné komplikace diabetu, ať už jsou specifické nebo nespecifické. Toto je klíčová klinická souvislost, neboť pacient s proteinurií, má-li diabetes a diabetickou nefropatii, bude mít pravděpodobně i celou řadu dalších komplikací diabetu, což zásadně ovlivní nejen jeho prognózu, ale obecně i přístup k léčbě.

Podle údajů, které jsou k dispozici, se diabetická nefropatie vyvine u 25–45 % diabetiků 1. typu, neléčená progreduje nezadržitelně v ledvinné selhání [26,27].

Diabetická nefropatie je dnes u dlouhodobě dialyzovaných nemocných příčinou selhání ledvin ve 20–40 % a ve světových statistikách

je, stejně jako benigní nefroskleróza, jednou z nejčastějších příčin selhání ledvin. V ČR v roce 1999 bylo 33 % diabetiků mezi pacienty v pravidelném dialyzačním programu [17]. Narůstá především počet dialyzovaných diabetiků 2. typu, patrně to není jen důsledek rostoucí incidence diabetu, ale také zlepšení komplexní péče o diabetiky, která jim prodlužuje život, a proto se také častěji dožijí renálního selhání. V ČR je 75 % dialyzovaných diabetiků ve věku nad 60 let [17].

## Etiologie

V etiologii hraje hlavní roli hyperglykemie [4], ale u diabetiků 2. typu se hodně diskutuje i o roli další základní poruchy, tzn. inzulínové rezistence; a samozřejmě svou úlohu sehrávají rovněž genetické [16] a další faktory [3].

Je to právě hyperglykemie, která vede k celé řadě metabolických změn, jež pak ústí ve změny klinické, a diabetická nefropatie jako základní, pro diabetes specifická komplikace – ať je jakkoli (správně) zdůrazňován vý-

znam hypertenze – nemůže vznikat a existovat bez přítomnosti diabetu, tedy hyperglykemie. Jejím důsledkem je zvýšená produkce mezangiální matrix buňkami mezangia, zvýšená aktivita proteinkinázy C, stimulované zvýšenou tvorbou diacylglycerolu při hyperglykemii, zvýšená glykace bílkovin s následnou vazbou pozdních produktů glykace na kolagen. Zvýšená produkce cytokinu TGFβ, který vede k buněčné hypertrofii a zvýšené produkci mezangiální matrix a kolagenu v bazální membráně, je taktéž důsledkem chronické hyperglykemie. Iniciální hemodynamické změny se projeví glomerulární hypertenzí a hyperfiltrací. Dilatace vas aferens s následným vzestupem intraglomerulárního tlaku a renálního krevního průtoku je příčinou hyperfiltrace a intraglomerulární hypertenze, která vede k poškození endotelu glomerulárních kapilár a progresivní glomeruloskleróze [24,30,31].

## Definice

Diabetická nefropatie s manifestní proteinurií je 4. stadiem vývoje diabe-

tické nefropatie podle Mogensena [20] (stadium funkčních změn, latentní stadium, stadium incipientní diabetické nefropatie – mikroalbuminurie, stadium manifestní diabetické nefropatie, selhání ledvin).

Při definici manifestní diabetické nefropatie, tzn. proteinurie, se většina literárních zdrojů shoduje na tom, že manifestní diabetická nefropatie začíná v okamžiku, kdy má pacient více než 0,5 g bílkoviny v moči za 24 hodin. Tato definice je užívána spíše z historických důvodů (z čehož také plyne složitost stanovování incidence a prevalence). Incipientní diabetická nefropatie je však definována mikroalbuminurií končící hranicí 300 mg/24 hodin a rozhodně neexistuje žádné mezidobí, v němž se nic neděje – manifestní diabetická nefropatie charakterizovaná proteinurií musí patrně začínat přesně na tomto bodu [7,20]. Již z tohoto výše uvedeného rozboru jasně plyne, že řada studií nutně musí mít ne zcela přesně, srovnatelně a výstižně definovanou cílovou populaci, předpověditelným důsledkem bude také to, že se jejich výsledky nemusejí nutně vždy shodovat.

Údaje o prevalenci se liší i ve vztahu k proteinurii u diabetické populace. Přibližnou prevalenci můžeme očekávat u diabetické nefropatie ve stadiu proteinurickém u diabetiků kolem 20 %, avšak dva krajní body, mezi nimiž literárními zdroji udávaná prevalence kolísá, vymezují překvapivě široký interval. Seriózní vědecké práce zjišťují prevalenci proteinurie u diabetiků v rozmezí 4,4–33 % [30,31].

Vysvětlení se patrně skrývá v nepřesně definované populaci diabetiků (viz výše), a navíc není možno vždy přesně určit délku trvání diabetu (2. typu).

### Klinický průběh

Přirozený průběh manifestní, tedy proteinurické diabetické nefropatie, je zejména u diabetiků 1. typu již je-

vem, který by měl být citován pouze ze starších zdrojů, neboť – teoreticky vzato – v dnešní klinické praxi už bychom se s nativním vývojem diabetické nefropatie ve větších populacích setkávat neměli.

Jakkoliv je vznik diabetické nefropatie vázán na hyperglykemii, nativní progresi manifestní diabetické nefropatie je v první řadě determinována vyšší krevního tlaku. Tato závislost je mnohem výraznější než závislost na kompenzaci či dekompenzaci diabetu, čili na vyšší glykemii [2,11,12,15,19,21,23].

Ve většině pramenů se udává, že renální insuficience se objevuje zhruba za 7 let po prvních známkách manifestní diabetické nefropatie, tzn. proteinurie. To je doba relativně krátká a kritický moment spočívá v tom, že skutečně po celou tuto dobu – nejsou-li podniknuta žádná intervenční opatření – dochází k postupnému a poměrně značně rychlému progresivnímu zhoršování renálních funkcí. U diabetiků 1. typu tak může činit průměrná doba od manifestace diabetu do chronického ledvinového selhání, pokud se vyvine diabetická nefropatie, jenom 20 let [28,30].

Poněkud jiná situace je u diabetiků 2. typu. Všechna data, která jsou k dispozici, svědčí pro to, že rychlost progresi diabetické nefropatie je prakticky stejná jako u diabetu 1. typu, ale zjistit to přesně nelze. Abychom to lépe pochopili, musíme si položit otázku, jak vlastně vypadá nativní, přirozený průběh diabetické nefropatie. Jestliže víme, že bude ovlivněn výškou krevního tlaku, museli bychom velmi pečlivě rozdělit pacienty s diabetem do skupin podle výše krevního tlaku, což není jednoduché. Druhý problém spočívá v tom, že rychlost progresi je ovlivněna tím, jak vysokou má pacient průměrnou glykemii.

Navíc je zde obtíž v tom, že u diabetiků 2. typu vyšších věkových skupin je úzká souvislost s rizikem kardiovaskulárních chorob a kom-

plikací [9]. Jinak řečeno, velká část diabetiků 2. typu se prostě manifestace chronického renálního selhání v rámci progresi diabetické nefropatie nedožije, neboť oněch 7 let od bodu, kdy se objeví manifestní nefropatie (tzn. proteinurie), je tak dlouhá doba, že mezitím zemřou na kardiovaskulární komplikace. Z tohoto pohledu bychom tedy měli nahlížet na manifestní diabetickou nefropatii (proteinurii) u pacientů s diabetem 2. typu pod úplně jiným úhlem, než na tentýž problém u diabetiků 1. typu [1].

Funkce ledvin (glomerulární filtrace – GF) začíná klesat dříve, než se objeví proteinurie, tedy manifestní diabetická nefropatie, a tento pokles je standardní a dobře předpověditelný; závisí ovšem na tom, zda u daného pacienta jsou či nejsou prováděny účinné terapeutické intervence. U neléčeného nemocného se snižuje GF v průměru o 0,15 ml/s/rok, což znamená, že renální selhání se vyvine průměrně za 7 let od první manifestace proteinurie, průměrná délka trvání diabetu 1. typu je pak 20–25 let. Vztaženo k jedinci je rychlost ubývání ledvinových funkcí závislá zejména na výšce krevního tlaku. Terapie, která dokáže zásadním způsobem ovlivnit progresi úbytku renálních funkcí, je v první řadě ta, která vede k významnému poklesu krevního tlaku, důsledně vedená snižuje rychlost poklesu GF na polovinu.

### Diferenciální diagnostika proteinurie u diabetiků

U osob vyšších věkových skupin je přítomna proteinurie ve vysokém procentu případů, aniž by všichni nutně museli být diabetiky. Celá řada prací, které se tímto problémem zabývají, poukazují na průměrnou prevalenci proteinurie v běžné populaci (někdy zahrnována společně s mikroalbuminurií) v populaci nad 50 let okolo 5–10 %. Osoba s diabetem a proteinurií tedy nemusí mít jednoznačně také diabetickou nefropatii,

může jít i o náhodnou koincidenci dvou onemocnění [15,24,27,31,35].

V běžné praxi by neměla být opomenuta jedna zásadní věc – pacienti, kteří mají nález bílkoviny v moči, a přitom nemají diabetickou nefropatii, je více. Údaje o tom, kolik je vlastně pacientů s diabetem a proteinurií, a přitom bez diabetické nefropatie, se velice liší, např. podle toho, zda autoři studií pocházejí z pracoviště zaměřeného spíše diabetologicky nebo spíše nefrologicky (udávaná prevalence jiných nemocí jako příčiny proteinurie u diabetiků, než je diabetická nefropatie, kolísá v rozmezí nevídaném od 1 % do 60 %). Z dostupných údajů lze odhadnout, že u 2–3 % pacientů s diabetem, kteří mají proteinurii, je přítomna glomerulonefritida, a přibližně u 11 % pacientů, kteří mají diabetes s proteinurií, bude příčinou tohoto nálezu chronická intersticiální nefritida. Znamená to, že každý 10., či 9. pacient s diabetem, u něhož je „diagnostikována“ diabetická nefropatie, protože má proteinurii, ve skutečnosti diabetickou nefropatii netrpí, a příčinou je jiné onemocnění ledvin. Současně při takto vysoké prevalenci musí nutně mít část pacientů s proteinurií a diabetem koincidující diabetickou nefropatii a jiné onemocnění. V takovémto případě je velmi obtížné rozhodnout, role které nemoci je významnější z hlediska postižení ledvinných funkcí.

Pro rozlišení etiologie proteinurie u pacienta s diabetem na klinické úrovni může v rozlišení pomoci řada anamnestických a klinických údajů.

Společně s manifestní diabetickou nefropatii jsou přítomny obvykle i další komplikace diabetu, ať již specifické, či nespecifické, pravidelně bývá přítomno zvýšení krevního tlaku. Diabetická nefropatie se rozvíjí do stadia proteinurického po řadu let, proto je proteinurie známkou již pokročilého poškození ledvin, tzn. naprostá většina těchto pacientů má i retinopatii, neuropatii i jiné mikro-

vaskulární a samozřejmě také makrovaskulární komplikace. Pokud je pacient bez známek ostatních komplikací, ale má proteinurii a diabetes, měl by být vyšetřen nejen diabetologem, ale také nefrologem.

Proti přítomnosti diabetické nefropatie jako etiologického činitele zjištěné proteinurie svědčí následující zjištění a příznaky:

- k deterioraci funkce ledvin dochází velmi rychle (již v okamžiku, kdy nejsou přítomny mikrovaskulární komplikace);
- je významný nález v močovém sedimentu;
- poškození funkce ledvin, resp. proteinurie se objevují časně (během prvních let) po diagnóze (týká se to zejména diabetu 1. typu, neboť u diabetika 2. typu může nemoc trvat v době diagnózy již více než 5 až 8 let);
- snížení GF se objeví bez předchozí fáze albuminurie, popř. proteinurie.

V takovýchto případech by mělo být podrobně zváženo, zda se nejedná o jinou etiologii proteinurie, než je diabetes mellitus.

### Léčba

Léčba je v současnosti celkem zřejmá a poměrně účinná. Prvořadým cílem léčebných snah je uchování glomerulární filtrace; zda pacient ztrácí či neztrácí do moči 0,5 g bílkoviny, není z hlediska jeho dlouhodobé prognózy příliš relevantní, protože toto množství nefrotický syndrom nepůsobí – důležité je, že je to signál poškození renálních funkcí (ponechme stranou vztah proteinurie k poškození vlastních renálních struktur). Léčba by proto měla být zaměřena především na jejich zachování.

Úspěšnost léčby lze hodnotit pomocí objemu proteinurie. Tato poměrně těsně koreluje s velikostí glomerulární filtrace. Výškou či objemem proteinurie se také tedy můžeme orientačně řídit při běžném posuzování efektivity zavedené léčby.

Při omezení příjmu bílkovin (0,5 až 0,85 g/kg/den) nastává pokles proteinurie a zmírnění progresu renální insuficience, s výhodou lze využít efektu ketoanalog [35]. S výjimkou závažného stupně renální insuficience je optimální příjem bílkovin u diabetiků s diabetickou nefropatii 0,8 g/kg/den.

Za základní postup, který má rozhodující vliv na progresi manifestní diabetické nefropatie, považujeme v současnosti snižování krevního tlaku [39,40,41]. Cílem je snížení krevního tlaku pod 125/75 mm Hg [38]. Vše nasvědčuje tomu, že v léčbě diabetické nefropatie jsou nejúčinnější ACE-inhibitory [8,23,29,36,37] a sartany [5,6,18], nicméně z hlediska efektu u manifestní diabetické nefropatie je nejvíce důkazů pro sartany (AT<sub>1</sub>-blokátory) – studie RENAAL, IDNT [13,14,33]. První výsledky kombinované léčby ACE-inhibitory a sartany přinesly pozitivní výsledky (zatím u pacientů s nediabetickou proteinurií – studie COOPERATE) [25], zdá se, že tato kombinace bude postupem volby u manifestní diabetické nefropatie [12] i s ohledem na známou skutečnost, že naprostá většina nemocných s diabetem a hypertenzí vyžaduje k dosažení cílových hodnot krevního tlaku léčbu kombinací antihypertenziv [32].

Zatím neexistuje jediná studie, která by jednoznačně zodpověděla otázku, jaký vliv na progresi poškození renálních funkcí má normalizace glykemie pacientů, kteří jsou ve stadiu manifestní diabetické nefropatie, aniž by tato komplikace byla současně ovlivňována podáváním antihypertenziv. Všechny informace, které jsou v dostupném a seriózním písemnictví v současnosti k dispozici, naznačují, že kvalitní a těsná metabolická kompenzace patrně zpomalí progresi diabetické nefropatie ve stadiu manifestním. Je však třeba přiznat, že existuje téměř shodný počet vědeckých prací, které zásadní význam kompenzace diabetu na vývoj



diabetické nefropatie v pokročilém stadiu popírají.

Nedorozumění pravděpodobně spočívá v tom, že se na celou tuto otázku díváme nesprávně – z hlediska exaktní vědy, z hlediska snahy o jasný důkaz ve smyslu potvrzení efektivity léčebného postupu. Avšak z klinického hlediska je cílem dosáhnout maximální možné úrovně metabolické kompenzace bez ohledu na to, zda můžeme či nemůžeme prokázat, že tato kompenzace zlepší prognózu ve smyslu snížení nebo zpomalení poklesu GF (pokud jsme přesvědčeni, že pacient s diagnostikovanou diabetickou nefropatií má též proteinurii, bude mít přítomny i jiné komplikace, zejména mikrovaskulární, a pokud je nemá, bude jimi ohrožen). Podle mého názoru si nemůže žádný poctivý a soudný klinický lékař dovolit říci, že pacient proto, že poškození jeho ledvin, resp. deteriorace jejich funkce nebude ovlivněno zlepšením metabolické kompenzace (reálně normalizací glykemie a zejména glykovaného hemoglobinu), nemusí být léčen všemi racionálními a dostupnými prostředky tak, aby bylo dosaženo optimálně těsné kompenzace (s přihlédnutím k tomu, jaká je očekávaná životní prognóza nemocného a jaké jsou případné hrozící komplikace vyplývající z těsné kompenzace – zejména závažné hypoglykemie při pokročilé poruše včasného rozpoznávání této komplikace). Zdůrazňuji tedy, že z klinického pohledu na problematiku vztahu normalizace glykemie a progresu manifestní diabetické nefropatie, tedy v naprosté většině klinických situací, nelze rezignovat na snahu o dosažení dobré metabolické kompenzace.

V současnosti již takovou studii, která by mohla jednoznačně zodpovědět otázku, zda optimální metabolická kompenzace významným způsobem ovlivní či neovlivní vývoj a progresi manifestní diabetické nefropatie, nelze vytvořit z etických důvodů.

Z klinického pohledu na celou problematiku, tedy priority a vztahy stojí jinak – pacienty je třeba maximálně dobře léčit a dosáhnout optimální kompenzace, a to nejen vzhledem k diabetické nefropatii, ale zejména vzhledem k hrozícím cévním a srdečním komplikacím [9]. Osoby s manifestní diabetickou nefropatií jsou ohroženy kardiovaskulárními komplikacemi. Léčba tedy musí být komplexní a prvek optimální kompenzace je jen jednou z jeho součástí, nicméně součástí velmi důležitou, a tudíž i neopominutelnou.

### Závěr

Manifestní diabetická nefropatie vzniká primárně jako důsledek hyperglykemie na terénu genetické predispozice. Její progresi do renálního selhání je v prvé řadě determinována výškou krevního tlaku. Účinná léčba snižuje rychlost úbytku ledvinových funkcí na polovinu. Lékem první volby jsou blokátory AT<sub>1</sub>-receptorů a ACE-inhibitory. Pro snížení incidence renálního selhání, resp. manifestní diabetické nefropatie je nutná včasná diagnostika incipientní diabetické nefropatie (mikroalbuminurie). Až u 10 % pacientů s diabetem a proteinurií je příčina proteinurie jiná než diabetická nefropatie.

### Literatura

1. Adler AI et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225–232.
2. Alaveras AE et al. Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 2: 71–74.
3. Birzilai J et al. Predisposition to hypertension: Risk factor for nephropathy and hypertension in IDDM. *Kidney Int* 1992; 41: 723–730.
4. Bojestig M et al. Declining incidence of nephropathy in IDDM. *N Engl J Med* 1994; 330: 15–18.
5. Brenner BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in

pacienta with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.

6. Deferrari G et al Renal and Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetes Mellitus: Angiotensin II Receptor Blockers. *J Am Soc Nephrol* 2002(Suppl 3): S224–S229.

7. Friedman EA. Diabetic nephropathy. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*. Baltimore: Williams and Wilkins 1989: 764.

8. HOPE study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: resultus of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.

9. Charvát J et al. *Diabetes mellitus a makrovaskulární komplikace*. Praha: Triton 2001.

10. Christensen PK et al. Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1719–1731.

11. Ismail N et al. Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55: 1–28.

12. Jacobsen P et al. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 992–999.

13. Keane WF, Lyle PA. Reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II Receptor Antagonist Losartan Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 3(Suppl 2): S22–S25.

14. Keane WF, Brenner BM et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003; 4(63): 1499–1507.

15. Krowlewski AS et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in IDDM. *N Engl J Med* 1988; 318: 140–147.

16. Krowlewski AS. Genetics of diabetic nephropathy: Evidence for major and minor gene effects. *Kidney Int* 1999; 55: 1582–1596.

17. Lachmanová J. *Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice*. Praha: Janssen – Cilag ČR 2001.

18. Lewis EJ et al. Renoprotective effect of angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.

19. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 673–680.
20. Mogensen CE et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080–1084.
21. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM. Alternatives to microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39: 761–767.
22. Mogensen CE et al. Monitoring diabetic nephropathy: Glomerular filtration rate and abnormal albuminuria in diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 174–187.
23. Monhart V. Renoprotektivní účinky antihypertenziv. *Vnitř Lék* 2004; 50: 531–536.
24. Molitch ME et al. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002; 251(Suppl 1): 583–588.
25. Nakao N et al. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme-inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERAE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
26. Orchard TJ et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study II. *Diabetes* 1990; 39: 1116–1124.
27. Parving HH et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1988; 296: 156–160.
28. Perneger TV et al. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994; 121: 912–918.
29. Pisoni R, Faraone R, Ruggeneti P et al. Inhibitors of the renin-angiotensin system reduce the rate of GFR decline and end-stage renal disease in patients with severe renal insufficiency. *J Nephrol* 2002; 15: 428–430.
30. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 167–194.
31. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1127–1133.
32. Sica DA, Bakris GL. Type II diabetes: RENAAL and IDNT – the emergence of new treatment options. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4(1): 52–57.
33. Shahinfar S, Dickson TZ et al. Losartan in patients with type 2 diabetes and proteinuria: Observations from the RENAAL Study. *Kidney Int* 2002; 82(Suppl 1): 64–67.
34. Taft JL et al. A clinical-histological study of individuals with diabetes mellitus and proteinuria. *Diabetic Medicine* 1990; 7: 215–221.
35. Teplan V, Schück O, Štollová M. Současné názory na užívání ketoanalog esenciálních aminokyselin v konzervativní léčbě chronické renální insuficience. *Vnitř Lék* 2004; 50: 550–555.
36. Tesař V. Progrese chronické renální insuficience a možnosti jejího ovlivnění inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu. *Vnitř Lék* 2003; 49: 365–369.
37. The PROCOPA Study Group: Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomised double-blind trial. *J Hypertens* 2002; 20: 729–737.
38. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
39. Thomas MC, Cooper ME, Shahinfar S et al. Dialysis delayed is death prevented: A clinical perspective on the RENAAL study. *Kidney Int* 2003; 63: 1577–1579.
40. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
41. Zannella MT, Ribeiro AB. The role of angiotensin II antagonism in type 2 diabetes mellitus: a review of renoprotection studies. *Clin Ther* 2002; 7: 1019–1034.

*doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.,  
www.lf2.cuni.cz  
e-mail: milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz*

*Doručeno do redakce: 18. 7. 2004  
Přijato k otištění: 18. 7. 2004*

# Diabetická nefropatie – péče o pacienty v predialýze

M. Nedbálková

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Souhrn:** Diabetická nefropatie je v současnosti ve vyspělých zemích nejčastější příčinou chronického selhání ledvin (u 1/3 dialyzovaných). V rámci prevence a terapie diabetické nefropatie jsou významné: kontroly glykemie s cílem udržovat hodnotu glykovaného hemoglobinu ideálně pod 4,5 % podle nové metodiky (v praxi jsou tolerovány hodnoty glykovaného hemoglobinu pod 6 %), dosažení cílového krevního tlaku pod 130/80 mm Hg, u pacientů s proteinurií nad 1 g/den pod 125/75 mm Hg (v medikaci jsou preferovány ACE-inhibitory a blokátory receptorů 1 pro angiotenzin II – AIIIRB), redukce proteinurie pod 1 g/den (k ovlivnění proteinurie opět indikovány ACE-inhibitory a AIIIRB), dieta s příjmem bílkovin 0,8 g/kg tělesné hmotnosti/den, korekce hyperlipidemie a zákaz kouření. K pomocným opatřením patří kontrola tělesné hmotnosti, fyzická aktivita a omezený příjem soli. Prevenci diabetické nefropatie dělíme na primární (u pacientů s normoalbuminurií předchází vzniku mikroalbuminurie), sekundární (u pacientů s mikroalbuminurií k prevenci vzniku manifestní diabetické nefropatie) a terciární (u pacientů s manifestní nefropatií se snahou oddálit chronické selhání ledvin). Základem primární prevence je normalizace krevního tlaku, preferenčně ACE-inhibitory a AIIIRB a optimalizace kontrol glykemie. ACE-inhibitory mají kromě antihypertenzního a antiproliferačního účinku současně přídatný benefiční efekt na transport sodíku a působí i antioxidantně. U sekundární a terciární prevence je prokázán benefit inhibitorů systému renin-angiotenzin, zatímco přínos těsné kontroly glykemie je v těchto stádiích postižení ledvin již kontroverzní. Ve stádiích již přítomné diabetické nefropatie je důležitá dieta s kontrolovaným příjmem soli – tato pomáhá v léčbě natrium-senzitivní hypertenze. Diuretika pak mohou v tomto stadiu pomoci normalizovat bilanci sodíku. ACE-inhibitory se, jak se zdá, podílejí na normalizaci natriuretické odpovědi na příjem sodíku. Ve stadiu chronické renální insuficience jsou důležité: monitorování poruch kalcium-fosfátového metabolismu se včasným zahájením substituce vitamínu D a kalcia (při hyperfosfatemii pak podáváme vazače fosfátů) a kontroly krevního obrazu se zajištěním substituce železa, eventuálně terapie erythropoetinem. Zásadní je včasná příprava pacienta k náhradě funkce ledvin dialýzou, či transplantací. Příprava k dialýze zahrnuje založení arteriovenózní fistule, nebo zavedení katétru pro peritoneální dialýzu a očkování proti virové hepatitidě B. Diabetiky zařazujeme s ohledem na možné komplikace do dialyzačního programu dříve než pacienty s jinými příčinami chronického selhání ledvin, a to při glomerulární filtraci pod 0,3 ml/s, tj. přibližně při hladině kreatininu v séru nad 400 µmol/l.

**Klíčová slova:** diabetická nefropatie – mikroalbuminurie – chronická renální insuficience – inhibitory systému renin-angiotenzin

## Diabetic nephropathy – care of predialysis patients

**Summary:** Nowadays the diabetic nephropathy is the most frequent cause of chronic renal failure (in 1/3 of dialysed) in developed countries. Important components of prevention and treatment of diabetic nephropathy are: glycaemia controls intended to maintain the level of glycated haemoglobin ideally below 4.5% according to the new methodics (values of glycated haemoglobin tolerated in practice are below 6%), reaching the target blood pressure below 130/80 mm Hg, in patient with proteinuria above 1 g/day below 125/75 mm Hg (in medication there are preferred ACE inhibitors and AT<sub>1</sub> receptors blockers for angiotenzin II – AIIIRB), proteinuria reduction below 1 g/day (to influence proteinuria again indicated ACE inhibitors and AIIIRB), diet with protein intake 0.8 g/kg of body weight/day, hyperlipidaemia correction and smoking prohibition. The auxiliary measures include body weight control, physical activity and limited salt intake. Diabetic nephropathy prevention is divided into primary (it prevents the development of microalbuminuria in patients with normoalbuminuria), secondary (to prevent the development of overt diabetic nephropathy in patients with microalbuminuria) and tertiary (in the patients with overt nephropathy intending to delay chronic renal failure). The bases of primary prevention are blood pressure normalization, preferentially ACE inhibitors and AIIIRB and optimization of hyperglycaemia controls. At the same time, besides their antihypertensive and antiproliferative effect, ACE inhibitors have an additional beneficiary effect to the sodium transport and their effect is also antioxidative. In secondary and tertiary care the benefit of renin – angiotenzin system inhibitors has been proved, while the benefit of good glycaemia control is already controversial in these stages of renal disease. In the stages of already present diabetic nephropathy a diet with salt intake control is important – it helps in the treatment of natrium sensitive hypertension. Diuretics then can help to normalize the sodium balance. ACE inhibitors seem to participate in the normalization of natriuretic response to sodium intake. In the stage of chronic renal insufficiency it is important: to monitor the calciumphosphate metabolism disorders with early initiation of vitamin D and calcium substitution, in hyperphosphataemia the administration of phosphate binders, the blood picture controls assuring the iron substitution with an eventual erythropoetin therapy. Crucial is an early preparation of the patient for the substitution of renal function through dialysis or transplantation. The preparation for dialysis includes the establishment of an arteriovenous fistula or insertion of catheter for peritoneal dialysis and viral hepatitis B vaccination. Regarding to potential complications the diabetic patients with glomerular filtration below 0.3 ml/sec., i. e. approximately at serum creatinin level above 400 µmol/l are involved into the dialysis programme before the patients with other causes of chronic renal failure.

**Key words:** diabetic nephropathy – microalbuminuria – chronic renal insufficiency – renin – angiotenzin system inhibitors



## Úvod

Diabetická nefropatie je postižení ledvin vlivem diabetu a patří mezi pozdní mikroangiopatické komplikace cukrovky. Histologické poškození ledvin u diabetiků poprvé popsali v 19. století Armani s Epsteinem jako nabobtnalé proximální tubulární buňky s akumulací glykogenu u pacientů s glykosurií. Typické morfologické postižení glomerulů u diabetiků bylo poprvé popsáno v roce 1936 Paulem Kimmelstielem a Cliffordem Wilsonem jako **diabetická interkapilární glomeruloskleróza**.

V současnosti je diabetická nefropatie ve vyspělých zemích nejčastější příčinou chronického selhání ledvin, a to u 1/3 dialyzovaných pacientů. Jedná se tedy o významný medicínský a ekonomický problém.

Kumulativní incidence nefropatie je u diabetu 1. a 2. typu obdobná: 20–30 % po 20 letech od stanovení diagnózy [1].

## Etiopatogeneze

Patogeneze diabetické nefropatie a její asociace s hypertenzí, akcelerující renální změny, je komplexní. Kromě genetických a etnických faktorů a metabolických změn zahrnuje i alteraci transportu sodíku v ledvinách se sodíkovou retencí a oxidativní stres s tvorbou pozdních produktů glykace (advanced glycation endproducts – AGEs) a kyslíkových radikálů. Z metabolických změn u diabetiků je významná neenzymatická vazba glukózy (glykace) na strukturální proteiny (na bazální membrány glomerulárních kapilár, tubulů a mesangiální matrix), jejímž výsledkem je ztlustění bazálních membrán glomerulů i tubulů a expanze mesangia. Dalším zdrojem poškození ledvin je enzymatická (polyolová) cesta, při níž dochází k enzymatické redukci glukózy na sorbitol aldózoreduktázou, jejíž aktivita je u diabetiků zvýšená, a zvýšená koncentrace sorbitolu v buňce zvyšuje intracelulární osmolalitu, a vede tak k poškození buněk. Mezi

další faktory renálního postižení patří: hemodynamické změny při hyperglykemii (zvyšuje se průtok plazmy glomerulem, narůstá intraglomerulární kapilární tlak a dochází k vzestupu glomerulární filtrace, to pak vede k poškození endoteliálních buněk a k nárůstu permeability bazálních membrán, dochází k úniku plazmatických bílkovin do moči a k jejich depozici v glomerulech), hypertenzní nefroskleróza, endoteliální dysfunkce, genetická predispozice, změny v syntéze extracelulární matrix a zvýšená aktivita proteinkinázy C. Růstové faktory (IGF 1, VEGF, TGFβ) stimulují proliferaci buněk a proteosyntézu extracelulární matrix, TGFβ stimuluje syntézu angiotenzinu II s hemodynamickými a proliferačními důsledky.

## Histologická charakteristika

V časných fázích dochází ke zvětšování objemu glomerulů (i objemu ledvin) vlivem hyperfiltrace (glomerulární filtrace narůstá o 20–50 %), po 2 a více letech trvání diabetu nacházíme obraz ztlustování bazálních membrán glomerulů a tubulů, později dochází k expanzi mesangia, specifické pro diabetes bývají hyalinní léze v eferentních arteriolách. Patognomickou je pro diabetickou nefropatii postižení interkapilárního pojiva glomerulů s ukládáním PAS-pozitivního materiálu do mesangia, s tvorbou mesangiálních uzlů. Tato diabetická interkapilární glomeruloskleróza se dělí na formu difuzní a nodulární. Forma difuzní vždy předchází formě nodulární, difuzní změny jsou častější. Nodulární forma diabetické glomerulosklerózy – **syndrom Kimmelstiel-Wilson**. Noduly jsou popisovány jako kulovitá homogenní ložiska poměrně dobře ohraničené eozinofilní PAS-pozitivní většinou acelulární hmoty, vycházející z mesangia. Při difuzní formě je těmito hmotami ztlustěna jednak kapilární stěna, jednak vlivem tohoto akumulovaného materiálu dochází k expanzi mesan-

gia, a tyto změny pak mohou vést k redukcii průsvitu kapilár, ev. k jejich kompletní okluzi.

U diabetika jsou časté i další typy poškození ledvin:

- bakteriální akutní a chronické tubulointersticiální nefritidy při uroinfekcích a při neurogenním močovém měchýři
- abakteriální chronické tubulointersticiální nefritidy při abúzu analgetik a nesteroidních antiflogistik
- hypertenzní nefroskleróza
- ischemické nefropatie, tj. aterosklerotické, ev. ateroembolické poškození ledvin
- chronické glomerulonefritidy – membranózní glomerulonefritida (ta je častější právě u diabetiků)
- akutní nefrotoxicita RTG-kontrastních látek, antibiotik (aminoglykosidová antibiotika – gentamycin), cytostatik (cisplatina) v terénu preexistující nefropatie
- perirenální absces.

## Laboratorní a klinická charakteristika onemocnění

Laboratorně sledujeme renální funkce – po přechodném vzestupu **glomerulární filtrace** klesá, patognomickou je pro diabetickou nefropatii **mikroalbuminurie** s následnou progresí do albuminurie a **proteinurie**.

V praxi dělíme diabetickou nefropatii na základě histologických a laboratorních nálezů do 5 základních stadií [2].

Stadia diabetické nefropatie:

1. **Stadium hypertroficko-hyperfunkční** – v tomto stadiu se zvyšuje průtok plazmy ledvinami, narůstá glomerulární filtrace (o 10–40 %), zvětšuje se objem ledvin, bývá přítomna tranzientní mikroalbuminurie. Postupně narůstá hodnota krevního tlaku, i když je často ještě v mezích normy.
2. **Latentní diabetická nefropatie** – stadium mikroskopických změn (klinicky asymptomatická fáze) –

bývá přítomna tranzitní mikroalbuminurie. Narůstá hodnota krevního tlaku (může být nadále ještě v mezích normy). Histologicky je patrné nevelké ztlustění bazální membrány glomerulů a tubulů, později expanze mesangia.

### 3. Incipientní diabetická nefropatie

je charakterizována přítomností mikroalbuminurie (MAU) 20 až 200 µg/min, tj. 30–300 mg/den, glomerulární filtrace klesá k normálním až patologickým hodnotám, dále narůstá krevní tlak, střední arteriální tlak stoupá v průměru o 3,5 % za rok [3]. Histologicky progreduje ztlučování bazálních membrán glomerulů a tubulů, pokračuje expanze mesangia a dochází k okluzi a zániku některých klíčků glomerulů s následnou hyperfiltrací v reziduálních nefronech, které hypertrofují.

### 4. Manifestní diabetická nefropatie

je charakterizována albuminurií nad 200 µg/min, tj. nad 300 mg/den, proteinurií nad 500 mg/den – proteinurie narůstá o 15–40 % za rok, vzácností není nefrotický syndrom. Zhoršuje glomerulární filtraci, v průměru o 0,17 ml/s/rok [4]. U většiny pacientů bývá přítomna hypertenze.

### 5. Stadium chronické renální insuficience

je spojeno s klesající glomerulární filtrací, hypertenzí, je provázáno rozvojem anémie a poruchami kalcium-fosfátového metabolismu.

## Diagnostika a diferenciální diagnostika

Důležitá je včasná diagnostika diabetické nefropatie. V současnosti je doporučováno pravidelné vyšetření mikroalbuminurie 1krát za rok, u diabetiků 1. typu po 5 letech od stanovení diagnózy, u diabetiků 2. typu 1krát za rok od stanovení diagnózy diabetu. Diagnóza mikroalbuminurie je validní, je-li pozitivní ve 2 ze 3 měření během 3–6 měsíců (z nočního nebo 4hod sběru moči, lépe ze sběru moči za 24 hodin), nebo se sta-

novuje poměr albuminu ke kreatininu v moči ve vzorku ranní moči (norma je do 2,5 mg/mmol u mužů, do 3,5 mg/mmol u žen). Je třeba připomenout, že tranzitní mikroalbuminurie může být způsobena také krátkou hyperglykemií, fyzickou aktivitou, uroinfekcí, hypertenzí, srdečním selháním nebo akutním febrilním onemocněním [1]. Ve stadiu manifestní diabetické nefropatie pak pravidelně kontrolujeme míru proteinurie ze vzorku moči sbíraného 24 hod.

Standardem je vyšetření hladiny plazmatického kreatininu v úvodu 1krát za rok, samozřejmostí je vyšetření kreatininu a kalía v séru před nasazením ACE-inhibitoru (ACEI) či blokátoru receptoru 1 pro angiotenzin II (AIIRB) a za 7–21 dní po jejich nasazení. Ve stadiu renální insuficience pravidelně vyšetřujeme glomerulární filtraci metodou stanovení clearance kreatininu.

Diferenciálně diagnosticky při střední a velké proteinurii musíme odlišit primární glomerulonefritidy. Renální biopsie je indikována při proteinurii a krátkém trvání diabetu, při nejasné hematurii, není-li přítomna diabetická retinopatie a v případech náhle vzniklého nefrotického syndromu. Při snížené funkci ledvin a malé proteinurii do 1 g/den je nutné odlišit zejména aterosklerotické renovaskulární onemocnění (to je právě u diabetiků častější než u nediatetiků), chronické tubulointericiální nefritidy jak bakteriální (u diabetiků časté asymptomatické bakteriurie), tak abakteriální. Vzácné není nefrotoxické působení léků, zejména aminoglykosidových antibiotik, a zhoršení funkce ledvin po RTG-kontrastních látkách.

## Prevence a léčba diabetické nefropatie

V prevenci a léčbě diabetické nefropatie jsou zásadní: kontroly glykemie s cílem udržovat hodnotu glykovaného hemoglobinu ideálně pod 4,5 % podle nové metodiky (v praxi jsou to-

lerovány hodnoty glykovaného hemoglobinu pod 6 %), dosažení cílového krevního tlaku pod 130/80 mm Hg, u pacientů s proteinurií nad 1 g/den pod 125/75 mm Hg [5] – v medikaci jsou preferovány ACEI a AIIRB, redukce proteinurie pod 1 g/den (k ovlivnění proteinurie opět indikovány ACEI a AIIRB), dieta s příjmem bílkovin 0,8 g/kg tělesné hmotnosti/den, korekce hyperlipidemie a zákaz kouření. K pomocným opatřením patří kontrola tělesné hmotnosti, fyzická aktivita a omezený příjem soli.

S přihlédnutím ke katastrofickým důsledkům diabetu nejen na renální funkci, ale i na kardiovaskulární systém, je největší úsilí zaměřeno na prevenci.

Prevenci diabetické nefropatie dělíme na primární (u pacientů s normoalbuminurií předchází vzniku mikroalbuminurie), sekundární (u pacientů s mikroalbuminurií k prevenci vzniku manifestní diabetické nefropatie) a terciární (u pacientů s manifestní nefropatií se snahou oddálit terminální selhání ledvin).

Základem **primární prevence**, tj. prevence vzniku mikroalbuminurie u pacientů s normoalbuminurií, jsou důsledné kontroly krevního tlaku a glykemie. Ačkoliv se ACEI ukázaly efektivní v prevenci rozvoje mikroalbuminurie u normotenzních diabetiků, v případě podávání diabetikům s hypertenzí a normoalbuminurií zatím není důkaz o jejich lepším efektu oproti jiným skupinám anti-hypertenziv (betablokátorům a blokátorům kalciového kanálu). To dokládá Ravidova studie z roku 1996, která sledovala normotenzní diabetiky 2. typu s normoalbuminurií léčené ACEI (enalapilem) a prokázala redukcí rizika vzniku mikroalbuminurie o 66 % [6], naopak studie věnující se primární prevenci diabetické nefropatie u diabetiků s hypertenzí a normoalbuminurií (studie FACET, ABCD, UKPDS) neprokázaly lepší efekt ACEI oproti jiným skupinám

antihypertenziv, tj. oproti amlodipinu [7], nisoldipinu [8], atenololu [9]. Profit zlepšené kontroly glykemie v primární prevenci diabetické nefropatie byl prokázán celkem 7 klinickými studiemi [10].

U sekundární a terciární prevence je prokázán benefit terapie inhibitory systému renin-angiotenzin, zatímco přínos těsné kontroly glykemie je v těchto stadiích postižení ledvin již kontroverzní. Ve stadiích již přítomné diabetické nefropatie je důležitá dieta s kontrolovaným příjmem soli – tato dieta pomáhá v léčbě natrium senzitivní hypertenze. Diuretika pak mohou v tomto případě pomoci normalizovat bilanci sodíku. ACEI se, jak se zdá, kromě antiproteinurického, antiproliferačního a antioxidativního účinku podílejí na normalizaci natriuretické odpovědi na příjem sodíku [11].

**Sekundární prevence** má za cíl u pacientů s již přítomnou mikroalbuminurií zpomalit progresi diabetické nefropatie. U diabetiků 1. typu byl několika klinickými studiemi prokázán signifikantní benefit léčby ACEI. Studie EUCLID z roku 1997 prokázala efekt lisinoprilu oproti placebo u inzulindependentních diabetiků s mikroalbuminurií, u normoalbuminurických pacientů byl efekt ACEI při vstupní albuminurii nad 5 µg/min [12].

U diabetiků 2. typu randomizované studie s ACEI chybějí.

Nejvýznamnější studie u diabetiků 2. typu proběhla s irbesartanem – studie IRMA-2, kde byla prokázána redukce incidence manifestní diabetické nefropatie závislá na dávce [13], studie trvala 2 roky, riziko vývoje manifestní diabetické nefropatie bylo sníženo z 15 % v placebové skupině na 10 % při dávce irbesartanu 150 mg/den a 5 % při dávce 300 mg/den.

U diabetiků 1. typu randomizované studie srovnávající pacienty s intenzifikovanou a konvenční kontrolou glykemie bohužel v této fázi postižení ledvin již neprokázaly jasný

benefit (doba sledování pacientů v těchto studiích ale byla příliš krátká) [11].

Cílem **terciární prevence** je zpomalit progresi manifestní diabetické nefropatie do chronického selhání ledvin.

U diabetiků 1. typu byl prokázán benefit léčby ACEI oproti jiným antihypertenzivům. Lewisova studie z roku 1993 prokázala profit léčby ACEI (podáván kaptopril v dávce 3krát 25 mg) oproti placebo u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií s proteinurií nad 500 mg/den a hladinou plazmatického kreatininu do 221 µmol/l. Po 4 roky bylo sledováno celkem 409 pacientů – 207 léčeno kaptoprilem a 202 placebem, ke zdvojnásobení sérového kreatininu došlo u 25 pacientů léčených kaptoprilem oproti 43 pacientům v placebové skupině, kreatininová clearance v kaptoprilové skupině klesla v průměru o 11 ± 21 %/rok, v placebové skupině o 17 ± 20 %/rok. Byl prokázán signifikantní efekt léčby kaptoprilem na zpomalení progresu renální insuficience u manifestní diabetické nefropatie, riziko progresu chronické renální insuficience bylo sníženo o 48 % [14].

U diabetiků 2. typu nejsou doposud validní studie s ACEI, ale byl prokázán efekt AIIRB irbesartanu oproti placebo a amlodipinu (IDNT-studie), a benefit losartanu oproti placebo (studie RENAAL).

**IDNT studie** (Lewis 2001) [15] sledovala pacienty s manifestní diabetickou nefropatií – s proteinurií nad 500 mg/den a s hladinou sérového kreatininu 88–265 µmol/l, srovnávala **irbesartan** 300 mg/den vs amlodipin 10 mg/den vs placebo, hodnoceny byly tyto parametry: zdvojnásobení kreatininu v séru, terminální (chronické) selhání ledvin (CHSL) a úmrtí, sledováno bylo celkem 1 715 pacientů, délka sledování činila 2,6 roky, cílový byl TK 135/85 mm Hg. Výsledkem bylo zpomalení progresu chronické renální insuficience po irbesar-

tanu oproti amlodipinu i placebo. Irbesartan snížil riziko zdvojnásobení hladiny sérového kreatininu o 33 % oproti placebo, o 37 % oproti amlodipinu a CHSL o 23 % oproti placebo i amlodipinu [15].

**Studie RENAAL** (Brenner 2001) [16] porovnávala **losartan** 50 až 100 mg/den a placebo. Bylo do ní zahrnuto celkem 1 513 pacientů, doba sledování činila 3,4 roky, hodnoceny byly stejné parametry jako u předchozí studie, cílový byl TK 140/90 mm Hg. Výsledkem bylo snížení rizika zdvojnásobení sérového kreatininu o 25 % po losartanu oproti placebo (graf 1), a CHSL o 28 % (graf 2). Proteinurie se po losartanu snížila o 35 % oproti placebo [16].

Blokátory renin-angiotenzinového systému (RAS), tj. ACEI a AIIRB, selektivně dilatují vaskulaturu snižují intraglomerulární tlak a současně blokují i další nepříznivé nehemodynamické účinky angiotenzinu II, zejména fibroproliferaci, a mají tak specifický renoprotektivní účinek. Léčba inhibitory RAS je tak doporučována i normotenzním diabetikům nejpozději ve stadiu mikroalbuminurie a u hypertenzních diabetiků jsou inhibitory RAS antihypertenzivem první volby.

Benefit dalších antihypertenziv je dán dle dosavadních výsledků zejména korekcí hypertenze. Kalciové blokátory (nedihydropyridinové), beta-blokátory a diuretika jsou indikovány při nutnosti kombinované antihypertenzní terapie a v případě kontraindikace inhibitorů RAS.

Ve stadiu chronické renální insuficience je důležitá léčba anémie a poruch kalcium-fosfátového metabolismu. V terapii anémie substituujeme eventuální deficit železa, přidáváme pyridoxin a acidum folicum, v případech anémie těžkého stupně je pak indikována terapie erythropoetinem subkutánně. Na poruchy kalcium fosfátového metabolismu je třeba myslet již v časných fázích renální insuficience, proto jsou nutné kontroly kalcia



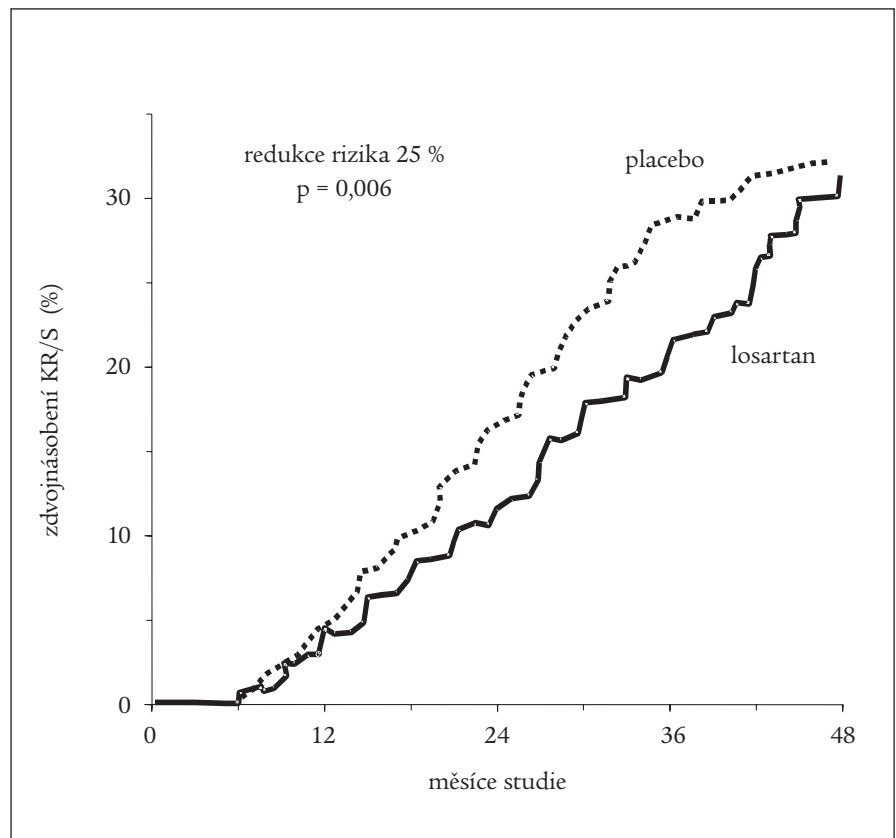
a fosforu v séru a hladiny parathormonu, jehož zvýšená hodnota odráží kalcium-fosfátové dysbalance a deficit vitamínu D při poruše hydroxylace provitaminu D na konečnou formu, tj. na kalcitriol [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ], v postižených ledvinách. Chybějící vitamin D můžeme doplnit jednak přímo ve formě kalcitriolu, nebo podáváme kalcidiol ( $1\text{OHD}_2$ ), který je na konečnou formu hydroxylován v játrech (hydroxylace na C25). Při hypokalcemii podáváme substitučně šumivé kalcium – pro lepší vstřebávání nejlépe mimo jídlo, při hyperfosfatemii kalcium karbonikum 3krát 1–2 g s jídlem (váže fosfor z jídla, a brání tak jeho vstřebání). Důležitá je dieta s omezením příjmu bílkovin na 0,8 g/kg tělesné hmotnosti/den a dieta s omezeným příjmem fosforu.

Zásadní je včasná příprava pacienta k náhradě funkce ledvin dialýzou či transplantací. Příprava k dialýze zahrnuje založení arteriovenózní fistule, nebo zavedení katétru pro peritoneální dialýzu, a očkování proti virové hepatitidě B.

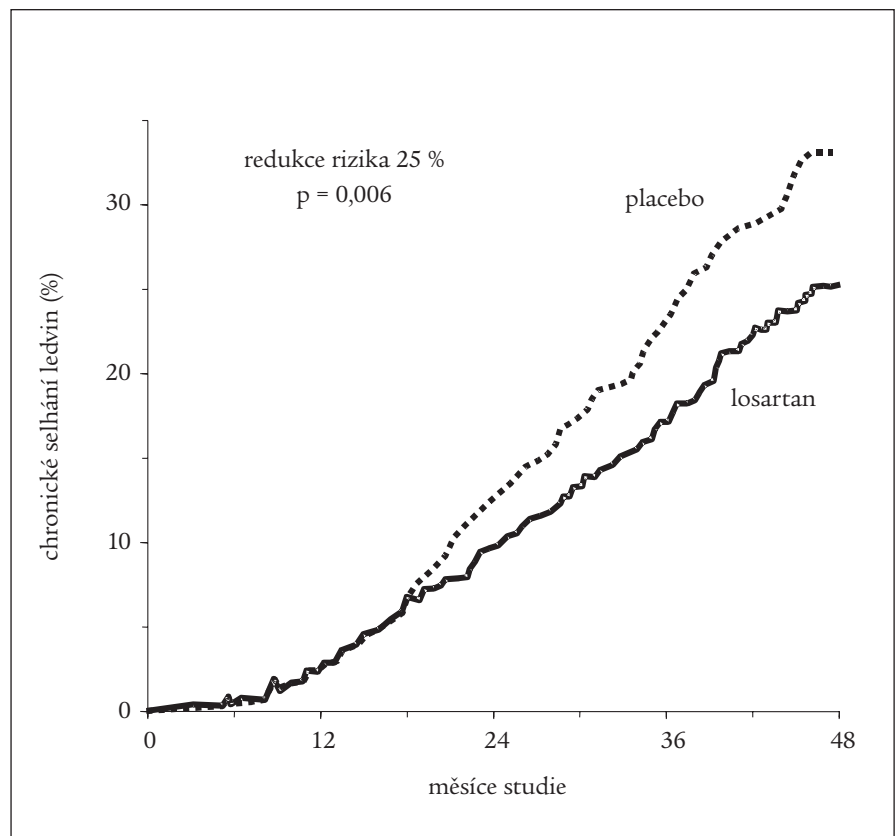
Diabetiky zařazujeme s ohledem na možné komplikace do dialyzačního programu dříve než pacienty s jinými příčinami chronického selhání ledvin, a to při glomerulární filtraci pod 0,3 ml/s (při hladině kreatininu v séru nad 400  $\mu\text{mol/l}$ ).

### Závěry

Přes jasný význam normalizace hodnot krevního tlaku a těsných kontrol glykemie, které dovolují zlepšení prognózy diabetiků, zůstává mortalita u pacientů s diabetickou nefropatií nadále nepřijatelně vysoká. Chronické selhání ledvin u diabetiků (zejména 2. typu) je považováno za tichou epidemii, jelikož nebylo doposud mimo nefrologickou komunitu dostatečně zaznamenáno. Jen v Evropě je počet diabetiků odhadován na 22,5 miliónů, z nichž je 100 000–120 000 závislých na dialýze (tj. 0,5 %), v USA se počet diabetiků pohybuje kolem 15 miliónů, z nichž



**Graf 1. Srovnání účinnosti losartanu vs placebo (studie RENAAL) – snížení rizika růstu sérového kreatininu dle Brennera [16].**



**Graf 2. Srovnání účinnosti losartanu vs placebo (studie RENAAL) – redukce rizika chronického selhání ledvin dle Brennera [16].**



je 100 000 dialyzováno (0,7 %). V dalších 10 letech se očekává nárůst prevalence diabetické nefropatie na dvojnásobek [11]. Přestože se přežívání diabetiků s nefropatií v posledních letech výrazně zlepšilo a diabetici již nejsou výrazováni z dialyzačně-transplantačního programu, diabetičtí nemocní závislí na náhradě funkce ledvin mají stále horší prognózu přežívání než nediabetici. Břemeno komorbidit (vlivem diabetické makro- a mikroangiopatie) je těžké, kvalita života je snížena a náklady na léčení a sociální asistenci jsou velmi vysoké. Alarmující je stoupající výskyt diabetické nefropatie a s tím související vysoké náklady na léčbu těchto pacientů. Absolutní prioritou se proto stává prevence. Normalizace krevního tlaku a prevence vzniku a progresu mikroalbuminurie/proteinurie, preferenčně ACE-inhibitory a antagonisty AT II receptoru, a optimalizace kontrol glykemie prezentují dva základní cíle v prevenci mikroangiopatie a nefropatie u diabetiků. Nezanedbatelnou součástí prevence je modifikace životního stylu pomocí edukačních programů.

Nové léčebné strategie jsou ve stadiu výzkumu: inhibitory formace AGE, inhibitory proteinkinázy C, antioxidanty, antagonisté endothelinu, glykosaminoglykany, PPAR $\gamma$ -agonisté, COX2-inhibitory [11].

Úkolem diabetologa a nefrologa je kromě kontrol glykemie pravidelně sledovat mikroalbuminurii, proteinurii, hladinu plazmatického kreatininu a glomerulární filtraci a kontrolovat krevní tlak. Léčba blokátory RAS je základem prevence rozvoje a progresu diabetické nefropatie. Otázkou zůstává, kdy je nutné ode-

slat diabetika k dispenzarizaci na nefrologii: vždy při plazmatickém kreatininu nad 200  $\mu\text{mol/l}$ , při kvantitativní proteinurii nad 1g/den a při diagnostické nejistotě.

#### Literatura

1. American Diabetes Association: Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 79–83.
2. Mogensen CE. Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function tests. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. London: Kluwer Academic Publishers 1996: 11–12.
3. Malý J. Diabetická nefropatie. In: Schück O, Tesař V, Teplan V et al. *Klinická nefrologie*. Praha: Medprint 1995: 80–85.
4. Tesař V. Diabetická nefropatie. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně 2002. [www.cls.cz/dp/seznam-dp.htm](http://www.cls.cz/dp/seznam-dp.htm)
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
6. Ravid M, Lang R, Rachmani R et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286–328.
7. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipin cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
8. Estacio RO, Jeffers BW, Clifford M et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: B54–B64.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713–720.
10. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306–1309.
11. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU et al. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 8(18): 1716–1725.
12. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–1792.
13. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462.
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
16. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.

MUDr. Marta Nedbálková

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

e-mail: [marta.nedbalkova@fnusa.cz](mailto:marta.nedbalkova@fnusa.cz)

Doručeno do redakce: 9. 6. 2004

Přijato k otištění: 9. 6. 2004

# Hemodialýza u diabetiků

J. Svojanovský

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Souhrn:** Hemodialýza (HD) patří spolu s peritoneální dialýzou a transplantací ledviny mezi metody náhrady funkce ledvin u nemocného s diabetem a chronickým selháním ledvin (CHSL). Během HD se difuzí odstraňují nahromaděné zplodiny látkové přeměny a konvekcí nadbytečná voda. Podíl nemocných s diabetem v pravidelném hemodialyzačním programu vzrostl za posledních 12 let více než 3krát na asi 33 %, a diabetická nefropatie tak představuje nejčastější příčinu CHSL u pacientů v hemodialyzačním programu. Prognóza diabetiků je výrazně horší než nediabetiků a jejich roční úmrtnost je v průměru více než 2krát vyšší než u nemocných s jinými příčinami CHSL. Taktika a technika hemodialyzační léčby u diabetiků se v základních aspektech příliš neliší od nediabetických pacientů, je však ovlivněna vysokým výskytem průvodních komplikací. Základním předpokladem HD léčby je zajištění kvalitního cévního přístupu – nejčastěji arteriovenózní fistuly (AVF). AVF u diabetiků zakládáme již při kreatininu 350–400  $\mu\text{mol/l}$ . Při HD by měl dialyzační roztok obsahovat glukózu ke snížení rizika hypoglykemie a je třeba rovněž důsledně sledovat poskytnutou dávku dialýzy ( $Kt/V$ , URR). Nejčastější příčinou úmrtí u diabetiků v HD-péči jsou kardiovaskulární komplikace (asi 60 %), proto je třeba ovlivňovat jak „klasické“ rizikové faktory, jako jsou kouření, dyslipidemie a kontrola glykemie, tak také např. hyperfosfatemii, která vede k progresi vaskulárních kalcifikací. U diabetiků dochází rovněž k neurologickým komplikacím, jako je periferní neuropatie spolupodílející se na rozvoji diabetické nohy. V důsledku autonomní neuropatie se u diabetiků při HD vyskytují často intradialyzační hypotenze, průjemy a zvracení. Infekční komplikace představují druhou nejčastější příčinu úmrtí při léčbě HD (15 %), proto je třeba předcházet a důsledně léčit projevy diabetické nohy.

**Klíčová slova:** hemodialýza – diabetes mellitus – chronické selhání ledvin – komplikace hemodialýzy

## Haemodialysis in diabetics

**Summary:** Haemodialysis (HD) together with peritoneal dialysis and kidney transplantation is one of the methods of renal replacement in the patient with diabetes and chronic renal failure (CRF). During HD the accumulated metabolism products are removed by diffusion and surplus water is removed by convection. A proportion of patients with diabetes in regular haemodialysis programme increased more than three times to approximately 33% in recent 12 years and diabetic nephropathy is the most frequent cause of CRF in patients with haemodialysis programme. The prognosis of diabetics is significantly worse than that of non-diabetics and their annual mortality is in average more than two times higher than that of the patients with other causes of CRF. In basic parameters, the tactics and techniques of haemodialysis treatment in diabetics do not differ from non-diabetics but it is influenced by high occurrence of accompanying complications. Basic condition for HD treatment is to provide a quality arterial access – mostly arterio-venous fistula (AVF). AVF in diabetics is inserted already at creatinin level of 350–400  $\mu\text{mol/l}$ . At HD the dialysis solution should contain glucose to lower the risk of hypoglycaemia and there is required a consistent observation of the administered dialysis dose ( $Kt/V$ , URR). The most frequent cause of death in diabetics on HD are cardiovascular complications (about 60%), therefore it is necessary to influence the „classic“ risk factors, as smoking, dyslipidemy and glycaemia control as well as eg hyperphosphatemia, which leads to the vascular calcifications progression. In diabetics there also occur neurologic complications as peripheral neuropathy, participating in the diabetic foot development. As a consequence of autonomous neuropathy there often occur intradialysis hypotension, diarrhoea and vomiting in diabetics at HD. Infectious complications are the second most frequent cause of death in HD (15%), therefore it is necessary to prevent and consistently treat the manifestations of diabetic foot.

**Key words:** haemodialysis – diabetes mellitus – chronic renal failure – complications of hemodialysis

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) je dnes jednou z hlavních příčin chronického selhání ledvin (CHSL) a podíl nemocných s DM mezi pacienty v programech chronické náhrady funkce ledvin trvale roste. Během posledního desetiletí se incidence pacientů s CHSL a DM jako komorbiditou celosvětově zvýšila 2–4krát [1]. Situace v České republice není výjimkou a dle

údajů ročenky dialyzační léčby z roku 2002 tvořili diabetici 33 % všech hemodialyzovaných pacientů. Ačkoliv se u nemocných s DM mohou vyskytnout i jiné progredující chronické choroby ledvin (chronická bakteriální tubulointersticiální nefritida, chronické glomerulopatie nejčastěji typu membranózní nefropatie atd), je naprostá většina případů CHSL u diabetických pacientů důsledkem

rozvoje diabetické nefropatie. Zvyšující se počet diabetických pacientů (převážně typu 2) s CHSL je dán jednak narůstající prevalencí DM 2. typu v populaci, a také delším přežíváním diabetiků s nefropatií, které jim „umožní“ dospět k CHSL [2].

## Metody náhrady ledvinné funkce

Hemodialýza (HD) patří spolu s peritoneální dialýzou (PD) a transplan-

**Tab. 1. Komplikace cévních přístupů.**

- stenóza
- trombóza
- infekce (hlavně umělé cévy)
- kardiální dekompenzace (při hyperfunkční spojce, tzn. krevní průtok > 1 000 ml/min)
- steal-syndrom [příčina: hyperfunkční spojka, primární postižení cév ruky (diabetici)]

tací ledviny (TL) mezi metody náhrady funkce ledvin u nemocného s DM a CHSL. Přestože existují určité výhody a nevýhody jednotlivých dialyzačních metod, jejich volba musí být zcela individuální se zohledněním preference nemocného, jeho přidružených onemocnění a životního stylu. Obecně lze říci, že výhoda HD spočívá v její okamžité dostupnosti. Nevýhodou, u diabetika v některých případech limitující, je nutnost vytvoření kvalitního cévního přístupu a dále nestálost vnitřního prostředí daná intermitentním charakterem této očišťovací metody. V případě PD není třeba vytvářet cévní přístup a je z větší části zachována stálost vnitřního prostředí. Je zde však riziko vzniku peritonitidy a ztráty účinnosti metody. Srovnání výsledků obou dialyzačních metod u diabetiků je z řady důvodů velmi obtížné. Data z amerického registruUSRDS (United States Renal Data System) naznačují, že v průběhu prvních 2 let léčby je dosahováno lepších výsledků u pacientů na HD [3]. Údaje z kanadského registru naopak ukazují lepší přežívání pacientů léčených PD [4].

Základní princip HD spočívá v odstranění nahromaděných zplodin látkové přeměny **difuzí** a odstranění nadbytečné vody **konvekci**. Současně se upravuje i porucha elektrolytové a acidobazické rovnováhy. Procedura je založena na přestupu látek z krve do dialyzačního roztoku (ale i obráceně) přes polopropustnou

membránu. Na jedné straně membrány proudí krev, na druhé protisměrně protéká dialyzační roztok. Ten vzniká ředěním elektrolytového roztoku, bikarbonátového roztoku a upravené vody v poměru 1 : 1,25 : 32,75. Glukóza není nezbytnou složkou dialyzačního roztoku, může však do něho být přidána v „euglykemické“ koncentraci 5,5 mmol/l (tzn 1 g/l). Tento postup je indikován u diabetiků k zajištění stability hodnot glykemie a prevence hypoglykemie, neboť při použití bezglukózového roztoku dochází ke ztrátám 25–30 g glukózy za proceduru [5]. Nevýhodou glukózového roztoku je riziko rychlejšího růstu bakterií a následné kontaminace dialyzačního roztoku.

### Cévní přístupy

Základním předpokladem HD-léčby je zajištění kvalitního cévního přístupu. Rozeznáváme 2 typy cévních přístupů: centrální a periferní. **Centrální cévní přístup** používáme při nutnosti okamžitého zahájení HD-léčby a spočívá v zavedení 2cestné dialyzační kanyly nejčastěji do v. jugularis interna nebo v. subclavia. Tato kanyla může být používána pouze dočasně, nebo může být při současné podkožní tunelizaci funkční měsíce, výjimečně i roky. Tento tzv. permanentní katétr je v poslední době využíván stále častěji především u diabetiků, u nichž není možné založit cévní přístup periferně. Standardním postupem však stále zůstává vytvoření **periferního cévního přístupu**, tzn. arteriovenózní fistuly (AVF). Vzhledem k pravidelně přítomné tepenné mediokalcinóze a ateroskleróze bývá založení AVF nezdědká komplikovanou záležitostí. Proto je třeba našít AVF u diabetika s dostatečným časovým předstihem, tzn. při sérovém kreatininu nad 350 μmol/l, glomerulární filtraci menší než 0,4 ml/s, nebo pokud je doba do zahájení HD léčby kratší než 1 rok. Ještě před založením AVF je nezbytně nutné šetřit povrchový žilní systém

nedominantní horní končetiny a důsledně informovat pacienta, aby si nenechal nic aplikovat do žil této budoucí „shuntové ruky“. AVF se začíná zakládat co nejperiferněji, tzn. radiocefalická AVF podle Brescia-Cimino a dále se postupuje kraniálně – tzn. brachiocefalická AVF v oblasti kubity. S ohledem na obliteraci povrchových žil a aterosklerotické postižení tepen předloktí bývá brachiocefalická AVF u diabetiků často jediným možným místem založení. V případě neúspěchu vytvoření „nativní“ AVF bývá použit žilní štěp nebo syntetický materiál (Gore-Tex). Výskyt komplikací s cévním přístupem, které patří k hlavním příčinám morbidity a hospitalizací u hemodialyzovaných diabetiků, je nižší u „nativních“ fistulí než při použití syntetického materiálu [6]. Nejčastější komplikace periferního cévního přístupu ukazuje tab. 1.

### Taktika a komplikace HD-léčby

Taktika a technika HD-léčby u nemocných s diabetem se v základních aspektech neliší od nediabetických nemocných, je však pochopitelně ovlivněna vysokým výskytem průvodních komplikací. Je nutné důsledně poskytovat adekvátní dávku dialýzy, tzn. dosahovat Kt/V alespoň 1,4 a rovněž je třeba dbát na dostatečný přísun kvalitních bílkovin v množství 1,2–1,4 g/kg/den. Požadavky na kompenzaci DM jsou stejné jako u nedialyzované populace (HbA1c < 6 %). Názory na spotřebu inzulinu při HD-léčbě se různí. Některé práce uvádějí, že úprava uremického stavu vede k částečnému snížení inzulinové rezistence, a tím ke snížené spotřebě inzulinu o asi 20 % [7]. Na druhou stranu můžeme u některých diabetiků pozorovat zvýšenou spotřebu inzulinu v důsledku vyššího příjmu potravy při zlepšení chuti k jídlu po zahájení HD léčby.

Komplikace v průběhu HD léčby mohou být jak akutní, tak chronické.

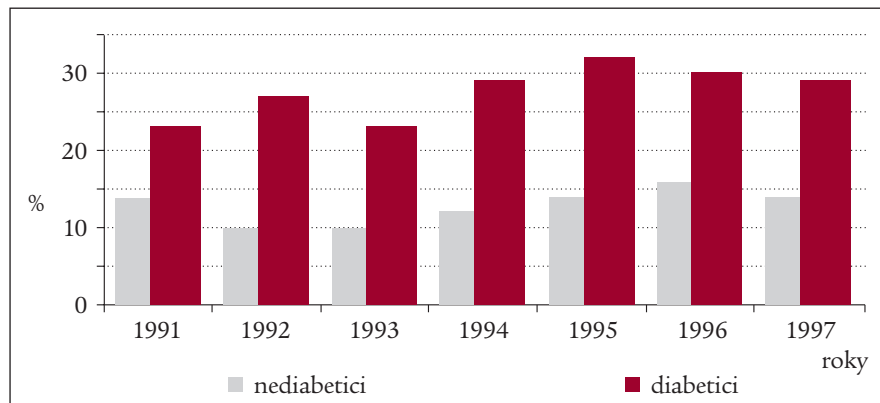


**Tab. 2. Rizikové faktory kardiiovaskulárních chorob u dialyzovaných pacientů.**

- neadekvátnost dialyzační léčby
- malnutrice
- urychlená ateroskleróza (Malnutrice Inflamace Ateroskleróza)
- intradialyzační hypotenze
- porucha Ca-P-metabolizmu (vaskulární kalcifikace)
- uremická kardiomyopatie

Z **akutních komplikací** se u diabetiků nejčastěji setkáváme s intradialyzačními hypotenzemi, které se vyskytují při 20–40 % všech HD a jejich příčina je multifaktoriální. U diabetiků s autonomní neuropatií je to především neschopnost zvýšit periferní cévní rezistenci při ultrafiltraci. Dále může být hypotenze podmíněna nepřiměřeným snížením intravaskulárního objemu při příliš velké/rychlé ultrafiltraci nebo nesprávně stanovené „optimální“ hmotnosti. Spolupodílet se rovněž může i snížení srdečního výdeje při diabetické kardiomyopatii s porušeným diastolickým plněním levé komory [8]. Hypotenze lze příznivě ovlivnit profilováním koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku, správným stanovením „optimální“ váhy a v neposlední řadě i prováděním energeticky „bilancovaných“ dialýz, tzn. profilování teploty dialyzačního roztoku [9].

Nejčastějšími **chronickými komplikacemi** u diabetiků na HD jsou kardiiovaskulární komplikace. Jedná se především o projevy ischemické choroby srdeční a hypertenzi. Rizikové faktory kardiiovaskulárních chorob dialyzovaných diabetiků jsou jednak „tradiční“, tzn. věk, pohlaví, hypertenze, kouření, dyslipidemie a fyzická inaktivita, ale u dialyzovaných pacientů se navíc uplatňují rizikové faktory spojené s uremickým stavem (tab. 2). Cílová hodnota tlaku před HD by měla být < 140/90 mm Hg



**Graf. Roční úmrtnost diabetiků a nediabetiků v HD-programu v ČR v roce 1991–1997 [16].**

a v průběhu a po HD by neměla hodnota krevního tlaku klesnout pod 110/80 mm Hg [10]. Velmi závažné jsou rovněž podiatrické komplikace s rozvojem diabetické nohy, které lze rozdělit na ischemické, neuropatické a smíšené. Nemocní musí být poučeni o nutnosti denních kontrol nohou, preventivní podiatrické péči a maximální opatrnosti při pedikurních opatřeních. Spolu s aktivním přístupem při léčbě již vzniklých lézí (radiologická či chirurgická intervence) je tímto možné předejít velké části amputací dolních končetin [11]. Diabetická retinopatie se vyskytuje u diabetiků velmi často, nemusí se však v průběhu dialyzační léčby významně zhoršovat. Za hlavní rizikové faktory progresu postižení zraku je dnes totiž pokládána dlouhodobá neuspokojivá metabolická kompenzace a hypertenze, a nikoliv celková heparinizace v průběhu HD [12]. Ke vzniku renální osteopatie dochází u nemocných s diabetem pomaleji než u ostatních hemodialyzovaných pacientů. Diabetici bývají postiženi spíše adynamickou kostní chorobou s nízkým kostním obrátem než obecně častější sekundární hyperparathyreózou. Příčinou je pravděpodobně relativní hypoparathyreóza způsobená vaskulárním postižením příštítných žláz a nedostatek inzulínu a hyperglykemie, které negativně zasahují do kostního metabolismu [13,14]. Léčba renální

osteopatie spočívá v medikamentózní úpravě poruchy kalciofosfátového metabolismu (substituce kalcia, vitamínu D<sub>3</sub>, kalciové a nekalciové vazáče fosforu) a eventuálně v operačním řešení (parathyreoidektomie s implantací části příštítného tělíska na předloktí nebo do oblasti krku).

### Prognóza

V roce 1972 Ghavamian et al uvedli, že „vyhlídky na přežití dialyzovaných diabetiků jsou pochmurné, průměrné přežití diabetiků je 11 měsíců a dialýza u těchto pacientů povede s malou pravděpodobností ke zlepšení kvality života“ [15]. Ačkoliv se od té doby prognóza diabetiků výrazně zlepšila, stále zůstává podstatně horší než u nediabetiků [1]. V dialyzačním programu v České republice v období 1991–1997 byla roční úmrtnost diabetiků v průměru více než 2krát vyšší než nediabetiků (graf 1). Nejčastější příčinou úmrtí tvoří kardiiovaskulární komplikace (61 %), na druhém místě jsou infekční komplikace (15 %) a následují malignity (10 %) a ostatní příčiny. Na vysokém podílu kardiiovaskulárních komplikací se jistě podílí i zvyšující se věk dialyzovaných diabetiků: v roce 2002 bylo více než 40 % diabetiků starších 70 let [16].

Výskyt mnohočetných průvodních komplikací brání dosažení uspokojivé úrovně kvality života u většiny hemodialyzovaných diabetiků. Přesto



však důslednou a komplexní péčí lze dnes při dialyzační léčbě docílit u těchto nemocných v řadě případů i dlouhodobého přežití.

#### Literatura

- Ritz E, Rychlik I, Locatelli F et al. End-stage renal failure in type 2 diabetes: medical catastrophe of worldwide dimension. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795–808.
- Ritz E, Ort SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1999; 341: 1127–1133.
- Collins AJ, Hao W, Xia H et al. Mortality risk of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kid Dis* 1999; 34: 1065–1074.
- Schaubel DE, Morrison HI, Fenton SS. Comparing mortality rates on CAPD/CCPD and hemodialysis. The Canadian experience: fact or fiction? *Perit Dial Int* 1998; 18: 478–484.
- Adroge HJ. Glucose homeostasis and the kidney. *Kidney Int* 1992; 42: 1266–1282.
- Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A. Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 523–535.
- Schmitz O, Alberti KGMM, Orskov H. Insulin resistance in uremic insulin-dependent diabetics. *Acta Endocrinol* 1984; 105: 371–378.
- Schömig S, Ritz E. Cardiovascular problems in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 111–116.
- Coli L, La Manna G, Dalmastrì V et al. Evidence of profiled hemodialysis efficacy in the treatment of intradialytic hypotension. *Int J Artif Org* 1998; 21: 398–402.
- Levey AS, Betó JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853–906.
- Richbourg MJ. Preventing amputations in patients with end stage renal disease: whatever happened to foot care? *ANNA J* 1998; 25: 13–20.
- Bouček P. Hemodialýza u nemocných s diabetem. In: Sulková S. Hemodialýza. Praha: Maxdorf Jessenius 2000: 477–490.
- Pabico RC, Rivero AJ, McKenna BA et al. Parathyroid hormone in patient with diabetes mellitus and end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1982; 19: 221–226.
- Jara A, Bover J, Felsenfeld AJ. Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. *Kidney Int* 1995; 47: 1746–1751.
- Ghavamian M, Gutch CF, Kopp KF et al. The sad truth about hemodialysis in diabetic nephropathy. *J Am Med Assoc* 1972; 222: 1386–1389.
- Lachmanová J. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice. Praha: Janssen-Cilag 2002.

MUDr. Jan Svojanovský

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

e-mail: [jan.svojanovsky@fnusa.cz](mailto:jan.svojanovsky@fnusa.cz)

Doručeno do redakce: 9. 6. 2004

Přijato k otištění: 9. 6. 2004

**[www.kardiologickeforum.cz](http://www.kardiologickeforum.cz)**

# Peritoneální dialýza u diabetiků

A. Zharfbin, D. Sobotová

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Souhrn:** Peritoneální dialýza je uznávaná a etablovaná metoda náhrady funkce ledvin, která se rozšiřuje v České republice od počátku 90. let minulého století. Na rozdíl od hemodialýzy se jedná o intrakorporální způsob očišťování krve. Princip peritoneální dialýzy spočívá ve výměně látek mezi krví a peritoneálním dialyzačním roztokem. Metabolické zplodiny o malé molekulární hmotnosti (ionty, urea, kreatinin) se odstraňují difúzí. Nadbytečná voda se odstraňuje konvekcí – ultrafiltrací s využitím osmotických a hydrostatických sil. Nejčastěji užívanou osmotickou látkou je stále glukóza. Nověji je nahrazována polymerem glukózy nebo směsí aminokyselin. Nejužívanějšími metodami pravidelné peritoneální dialýzy je kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (CAPD) a automatizovaná peritoneální dialýza (APD) s pomocí speciálního přístroje. Hlavními výhodami peritoneální dialýzy jsou vyrovnané vnitřní prostředí, dlouhodobé zachování zbytkové funkce nativních ledvin a lepší kontrola hypertenze. Hlavní nevýhodou je riziko infekčních komplikací (peritonitida). Demografickým trendem posledních let je nárůst počtu diabetiků a posun v dialyzované populaci do vyšších věkových skupin. Diabetikům s chronickým selháním ledvin ani jedna z dialyzačních metod nezlepšuje dlouhodobé životní vyhlídky. I pro diabetiky je neoptimálnější úspěšná transplantace.

**Klíčová slova:** peritoneální dialýza – diabetes mellitus

## Peritoneal dialysis in diabetics

**Summary:** Peritoneal dialysis is a suitable and an established method of renal replacement therapy used increasingly since the early 1990s. Peritoneal dialysis is an intracorporal method of blood purification on difference of hemodialysis, which is extracorporal method of blood purification. Principle of peritoneal dialysis is based on changes of substances between blood and dialysis solution. Solutes cross the peritoneum, on the principles of diffusion (by diffusion mainly are removed minerals, urea, creatinin), convection is resulted by difference between osmotic and hydrostatic pressures and mainly water is removed. As an osmotic agent glucose is usually added. Recently they used solutions with glucose polymers and a mixture of amino acids. The most common form of peritoneal dialysis is so-called continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and automated peritoneal dialysis by a cycler. The main benefits of peritoneal dialysis are a balanced metabolic status of the internal environment, longer maintenance of residual renal function and better control of hypertension. Drawbacks of peritoneal dialysis is the risk for infectious complications (peritonitis). Demographic trends of nowadays, there is increasingly numbers of diabetic nephropathy and movement to elderly in dialysis includes peritoneal dialysis too, because the diabetes has become the most prevalent cause of end-stage renal disease. Dialysis therapy either haemodialysis and peritoneal dialysis don't offer more benefits for diabetics. Adequate alternative of renal replacement therapy for diabetics is transplantation.

**Key words:** peritoneal dialysis – diabetes mellitus

## Úvod

Myšlenka využít peritonea jako dialyzační membrány vznikla již začátkem minulého století a první zkušenosti s peritoneální dialýzou v klinickém experimentu byly získány v roce 1923.

Peritoneální dialýza (PD) byla do roku 1943 jediným způsobem léčení selhání ledvin, ale existující technické prostředky znemožňovaly její širší a především dlouhodobé využívání [1]. Teprve vyřešení trvalého přístupu do peritoneální dutiny (nejprve bodcovým katétrem, navrženým Westonem a Robertsem v roce 1965, poté Tenckhoffovým permanentním

peritoneálním katétrem v roce 1965) a výměn peridialu pomocí roztoků v plastických vacích (Orreopoulus, 1978) umožnilo zavedení metody do běžné klinické praxe. PD se v České republice rozšiřuje od počátku 90. let 20. století, kdy začal být i u nás dostupný spotřební materiál.

Cílem nefrologie je zabránit progresi onemocnění do stadia selhání, ale v řadě situací lze progresi pouze zpomalit, nikoliv zastavit. Pak je cílem dovést pacienta do dialyzačního programu v co nejujavnějším stavu a dialyzační léčbu provádět tak, aby byly využity všechny její možnosti a minimalizovány komplikace.

Možnosti náhrady funkce ledvin jsou hemodialýza (HD), peritoneální dialýza (PD) a transplantace ledvin (TL).

Prognóza pacienta v dialyzačním programu závisí z velké části na kvalitě odborné péče poskytnuté v predialýze. Vhodná léčba oddálí progresi nefropatie k ESRD asi o 2 roky a včasné zařazení nemocných je spojeno s lepší prognózou.

Při výběru mezi HD a PD musíme zvážit medicínské, psychosociální a ekonomické důvody.

## Princip a provedení peritoneální dialýzy

Při PD dochází k výměně látek mezi krví a sterilním dialyzačním roztokem.

kem instilovaným do peritoneální dutiny pomocí permanentního katétru. Dialyzační roztok se obměňuje v intervalu 4–8 h. Během prodlev přecházejí rozpuštěné látky z krve skrze peritoneum do dialyzačního roztoku na principu difuze, nadbytečná voda je z těla odstraňována konvekcí v důsledku diference osmotických tlaků krve a roztoku. Difuzí se odstraňují především látky o malé molekulární hmotnosti (ionty, urea, kreatinin a další), hůře látky o střední molekulární hmotnosti.

Proti běžné polopropustné hemodialyzační membráně však peritoneum propouští látky vyšších molekulárních hmotností lépe. Na jedné straně se tak při PD odstraňují toxiny vázané na bílkoviny, na druhé straně je však větší riziko malnutrice.

Jako osmotické agens se do dialyzačního roztoku přidává glukóza v koncentraci 1,36 nebo 2,27 nebo 3,86 %. Glukóza má nežádoucí metabolické důsledky, a proto se v posledních letech nahrazuje směsí aminokyselin v koncentraci 1,1 % (Nutri-neal) nebo polymerem glukózy o koncentraci 7,5 % (Icodextrine).

### Typy režimů při peritoneální dialýze

PD je prováděna více způsoby:

1. Kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (CAPD) je nejčastější formou PD. Nemocný má peritoneální roztok v břišní dutině nepřetržitě, sám ho manuálně napouští a vypouští v množství 2–3 l, obvykle 4–5krát denně.
2. Automatizovaná peritoneální dialýza (APD) se provádí programovatelnými přístroji (cyklery), které umožňují rychlejší a častější výměny dialyzačního roztoku, a tím zvýšení účinnosti. CCPD (kontinuální cyklická PD) je série krátkých výměn v noci a noční cyklus je ukončen napuštěním roztoku nebo vypuštěním dialyzátu. Předpokladem adekvátnosti PD je dostatečná dávka dialýzy.

**Tab. Srovnání hemodialýzy a peritoneální dialýzy.**

	HD	PD
lokalizace	extrakorporální	intrakorporální
membrána	syntetická	biologická
průměr pórů	malý	velký
systémová antikoagulace	obvykle ano	ne
přístup	cévní	intraabdominální
týdenní clearance urey	cca 108 l	cca 70 l
limitována	průtokem krve	objemem roztoku
týdenní clearance inulinu	4–8 l	cca 30 l
týdenní ztráty bílkovin	do 2 g	cca 30 g
reziduální diuréza	dříve klesá	zachována déle
riziko hepatitidy	relativně vyšší	malé
absorpce glukózy	ne	ano (100–200 g/d)
očišťování krve a UF	rychlé a intermitentní	pomalé a kontinuální
výkyvy vnitřního prostředí	ano	obvykle ne
transmembránový tlak	hydrostatický	osmotický
přístroj	vždy	někdy (CCPD)
domácí metoda	ojedinele	obvykle

3. IPD (intermitentní PD) s modifikací DIPD (denní intermitentní PD).

4. TPD (Tidal PD, „přilivová“ PD).

### Výhody PD

1. Metabolicky vyrovnaný stav vnitřního prostředí bez výkyvů v koncentracích dusíkatých látek, elektrolytů a bez náhlých přesunů tělesných tekutin, a tím snazší kontrola krevního tlaku.
2. Delší udržení reziduální renální funkce, což je spojeno s lepším přežíváním nemocných.
3. Méně vyjádřená renální anémie – souvisí s lepším odstraněním látek o větší  $M_H$ , které mají negativní vliv na erytropoézu a přežívání erytrocytů. Dále odpadají krevní ztráty při častých odběrech a v důsledku reziduí krve v mimotělním oběhu po skončení HD. Hladiny endogenního erythropoetinu jsou vyšší při PD. V důsledku vyšší clearance uremických toxinů středně  $M_H$  je vyšší produkce endogenního erythropoetinu v peritoneálních makrofázích.
4. Absence cévního přístupu, rychlejší nástup funkce štěpu po transplantaci ledviny, nižší riziko vzniku he-

patitidy B a C, volnější dieta a cestování jsou další výhody peritoneální dialýzy oproti hemodialýze.

### Nevýhody PD

1. Riziko infekčních komplikací (peritonitida a infekce podkožního tunelu nebo výstupu katétru). Nejzávažnější a nejobávanější komplikací je peritonitida. Díky stále se zlepšujícímu technickému vybavení však její incidence klesá (v současné době 0,5 epizod/pacient/rok).
2. Ztráty bílkovin (5–15 g/den) a aminokyselin peritoneem.
3. Dyslipidemie, hyperinzulinemie a obezita v důsledku resorpce glukózy peridialu.
4. Syndrom vyhoření.

### Indikace a kontraindikace peritoneální dialýzy

PD je **indikována** zejména při nemožnosti založení cévního přístupu pro HD, u nemocných oběhově nestabilních a při osobní preferenci nemocného.

**Kontraindikace:** fibróza peritonea, rozsáhlé srůsty, aktivní zánětlivá onemocnění střev a nespolupráce nemocného.

### Peritoneální dialýza u diabetiků

Diabetická nefropatie (DN) se stala nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Až 40 % pacientů na hemodialyzačních střediscích tvoří diabetici. Ve vlastním programu peritoneální dialýzy je zastoupení diabetiků kolem 20 %. Jejich průměrný věk činí v současnosti 55 roků.

#### Kterou metodu náhrady funkce ledvin pro diabetiky vybrat?

Jednoznačné doporučení neexistuje. PD může být u diabetiků preferována z těchto důvodů:

1. Při PD se nepodává heparin, který působí negativně na diabetickou retinopatii a zvyšuje riziko ztráty zraku.
2. Není nutný cévní přístup, jehož založení může být u diabetiků problematické vzhledem k diabetické mikro- a makroangiopatii.
3. Inzulin lze aplikovat intraperitoneálně. Je pak transportován portálním oběhem do jater, shodně s fyziologickou cestou.
4. Bilance tekutin je vyrovnaná a nedochází k náhlým přesunům tekutiny mezi cévy a intersticiem. Tím se zamezí negativnímu vlivu na kardiovaskulární systém a retinopatii.

Intraperitoneální aplikace inzulinu je však dle některých zpráv spojena s vyšším výskytem peritonitid [4]. Glukóza v peritoneálním roztoku zvyšuje potřebu dávky inzulinu, zhoršuje dyslipidemii a urychluje tak aterosklerózu. Při CAPD se denně vstřebá 100–200 g glukózy. Ztráty bílkovin při peritonitidě jsou u diabetiků vyšší než u nediabetiků.

Přežívání diabetiků léčených PD a HD se neliší, v obou případech je

však vždy kratší než u nediabetiků.

Technika výměn při PD u diabetiků se od ostatních pacientů neliší. U diabetiků je však třeba krýt inzulinem glukózu vstřebanou z dialyzačního roztoku [2]. Buď se upraví subkutánní dávky nebo se inzulin aplikuje do vaku. Existuje několik doporučení a my zde uvádíme jedno z nich:

2 j. HM-R (2litrový vak 1,5% roztoku), 4 j. HM-R (2litrový vak 2,5% roztoku), 6 j. HM-R (2litrový vak 4,25% roztoku) – dávky upravovány podle kompenzace diabetu.

Určování spotřeby inzulinu je pro inzulinorezistenci a prodloužený poločas inzulinu při chronickém selhání ledvin obtížnější. Dialýzou se inzulinorezistence zčásti upraví, proto po korekci uremie může hrozit hypoglykemie. Obecně jsou intraperitoneální dávky inzulinu vyšší než subkutánní. Část je degradována v peritoneální dutině, část se adsorbuje na povrchu vaku či setu [4].

#### Závěr

Přežívání diabetiků léčených peritoneální dialýzou nespojuje s technikou provádění výměn, ale s rizikovými faktory, jako jsou kardiovaskulární choroby, komplikace aterosklerózy a infekce.

Intraperitoneální aplikace inzulinu je metabolicky shodná s fyziologickou cestou sekrece inzulinu, je však vyšší riziko vzniku peritonitidy a obvykle je potřeba i vyšších dávek.

Incidence peritonitid v současné době díky zásadním technologickým pokrokům poklesla na 0,5 epizody/pacient/rok.

Prognóza diabetiků i nediabetiků v peritoneálním dialyzačním programu závisí na kvalitě odborné péče

poskytnuté v predialyzačním období. Proto je žádoucí těsná spolupráce diabetologa s nefrologem již od S-kreatininu  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ .

Je optimální zahájit peritoneální dialýzu včas a při dostatečné zbytkové diuréze, kdy je největší předpoklad jejího udržení po dlouhou dobu.

Péče a způsob léčby diabetiků léčených peritoneální dialýzou se od nediabetiků neliší [2], ale je nutná větší opatrnost při vzniku infekčních komplikací, které mohou mít vážnější průběh. Při peritonitidě se dále zvyšují ztráty bílkovin, a tím riziko vzniku malnutrice a ztráty ultrafiltrační schopnosti peritonea v důsledku zhoršení mikrocirkulace v peritoneu.

Pro diabetika není optimální ani peritoneální dialýza ani hemodialýza, ale úspěšná transplantace ledvin, resp. ledvin a pankreatu.

#### Literatura

1. Gokal R, Khanna R, Krediet R et al. Textbook of Peritoneal Dialysis. 2nd ed. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers 2000.
2. Sulková S et al. Peritoneální dialýza. Syllabova knižnice. Praha: Maxdorf Jesenius 1993. 1. vol.
3. Friedman EA. Clinical imperatives in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1982; 23(Suppl): S16–19.
4. Tzamaloukas AH. Diabetes. In: Daugirdas JT et al (eds). Handbook of dialysis. Boston: Little Brown 1988: 321–329.

MUDr. Assad Zharfbín

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

e-mail: [assadullah.zharfbin@fnusa.cz](mailto:assadullah.zharfbin@fnusa.cz)

Doručeno do redakce: 19. 4. 2004

Přijato k otištění: 19. 4. 2004



# Izolovaná transplantace ledviny u diabetiků

D. Sobotová

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Souhrn:** Transplantace ledviny od živého nebo mrtvého dárce je v současnosti neoptimálnější náhradou trvale zaniklé funkce nativních ledvin. U diabetiků 1. typu se upřednostňuje kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu, která většinou odstraní i základní chorobu, která u nich k selhání ledvin vedla. U diabetiků 2. typu s inzulinorezistencí je indikována izolovaná transplantace ledviny. Kontraindikace transplantačního léčení jsou pro diabetiky a nediabetiky shodné. Literární údaje i vlastní výsledky dokládají, že vyhlídky na uspokojivě dlouhou funkci ledvinného štěpu se u diabetiků a nediabetiků sblížují. V obou populacích je dnes hlavní příčinou ztráty ledvinného transplantátu úmrtí příjemce na kardiovaskulární komplikace.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus – transplantace ledviny – dialyzační program

## Isolated kidney transplantation in diabetics

**Summary:** Kidney transplantation from living or dead donor is the optimum replacement of irreparable defunct function of native kidney and pancreas. In type 1 diabetics a combined kidney and pancreas transplantation is preferred, since it mostly removes also underlying disease leading to renal failure. In type 2 diabetics with insulin resistance an isolated kidney transplantation is indicated. Contraindications to transplantation treatment are equal in diabetics and non-diabetics. Literary data and our own results document that expectations of satisfactorily long renal graft function in diabetics and non-diabetics are converging. Nowadays, in both populations the main cause of renal transplant loss is recipient's death of cardiovascular complications.

**Key words:** diabetes mellitus – kidney transplantation – dialysis programme

## Úvod

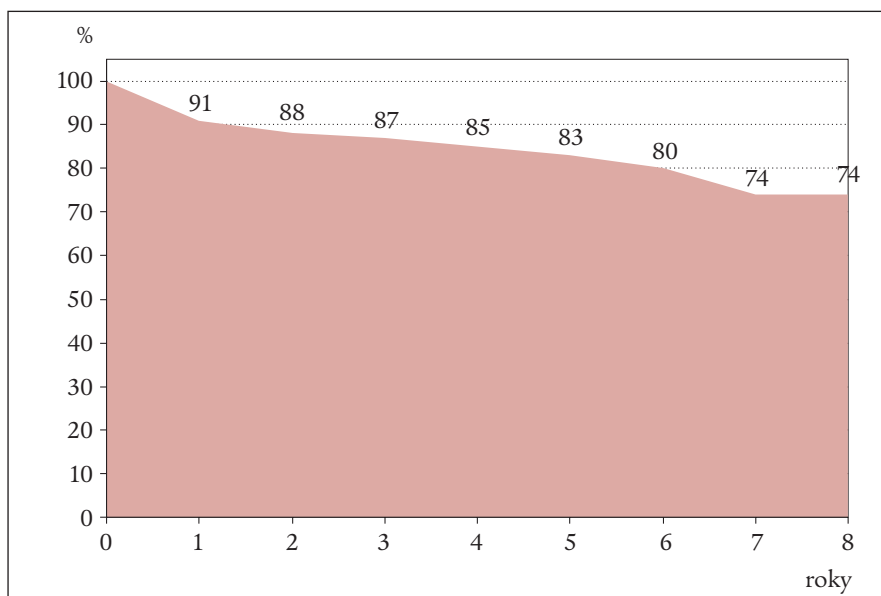
Transplantace ledviny od cizího dárce je nejlepší, ale zároveň i nejobtížněji dosažitelnou náhradou trvale zaniklé funkce nativních ledvin. Základními podmínkami je nepřítomnost kontraindikací, nalezení vhodného dárce a takový zásah do přirozené imunity příjemce, aby se na jedné straně zabránilo rejekci a na druhé zachovala obranyschopnost proti infekcím (imunosuprese). Protože jde o náhradu rovnocenným orgánem, obnoví se nejen exkretorická, ale i metabolicko-endokrinní činnost ledvin.

První úspěšná transplantace ledviny na světě byla provedena v roce 1954, právě před 50 lety, mezi jednovaječnými dvojčaty. Klinicky významný program transplantací ledvin však odstartovala až první úspěšná transplantace ledviny od mrtvého nepříbuzného dárce (Boston, duben 1962).

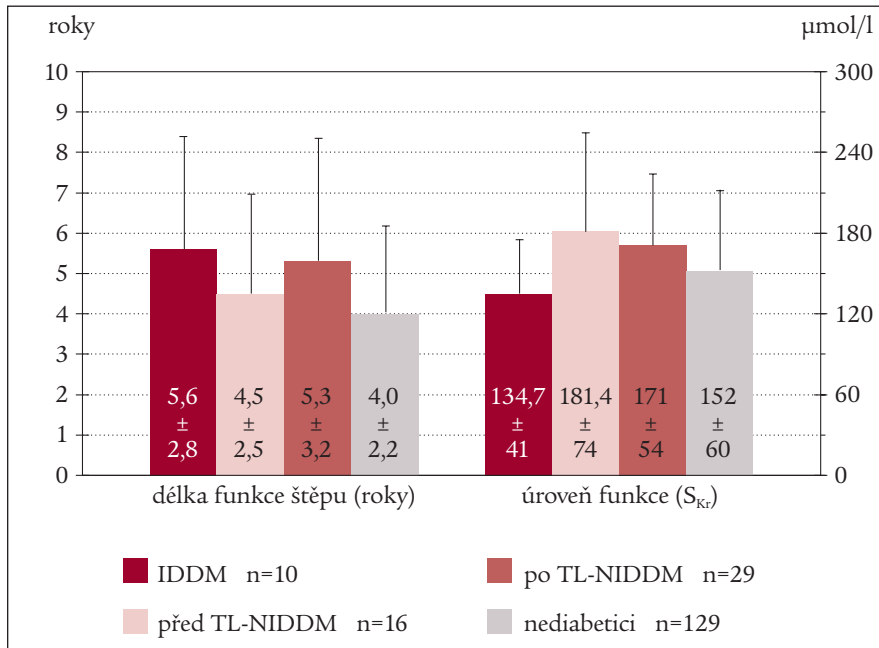
První transplantace ledviny v TC (Transplantačním centru) Brno byla provedena 30. 11. 1972. Do konce

roku 2003 bylo těchto výkonů provedeno celkem 659. Kumulativní přežívání ledvinných štěpů transplantovaných od 25. 7. 1996 (n = 288, standardní imunosupresivní režim s kortikoidy, inhibitory kalcineurinu a mykofenolátem mofetilem) je následující: 1 rok – 91 %, 3 roky – 87 %, 5 let – 83 %, 7 let – 74 % (graf 1).

I když nejpočetnější skupinu dnes pravidelně dialyzovaných nemocných (35 % ze všech hemodialyzovaných a 32 % z peritoneálně dialyzovaných nemocných v ČR za rok 2002) tvoří diabetici, jejich poměrné zastoupení v transplantačních souborech v České republice je nízké (např. 8,6 % TL/TP nebo TL u osob s DM1T ne-



**Graf 1.** Kumulativní přežívání štěpů (25. 7. 1996–2003), n = 288.



**Graf 2. Délka a úroveň funkce štěpu u diabetiků a nediabetiků.**

bo DM2T před transplantací ve vlastním souboru). Důvodem nebyly jen medicínské kontraindikace. Do roku 1990 byli totiž diabetici do pravidelných dialyzačních programů v ČR zařazováni jen omezeně. Při nedostačující kapacitě středisek se pro lepší prognózu upřednostňovali nediabetici. Dnes má však diabetik rovnocenné vyhlídky na všechny způsoby náhrady funkce ledvin, včetně transplantace ledviny (TL). U mladších diabetiků 1. typu se upřednostňuje kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu (TL/TP), protože odstraní i základní chorobu, která selhání ledvin způsobila. U diabetiků 2. typu s inzulinorezistencí je indikována izolovaná transplantace ledviny.

Prezentací vybraných ukazatelů u nediabetiků a diabetiků po TL, ev. TL/TP z vlastního souboru sledovaných nemocných chceme porovnat jejich životní vyhlídky.

### Soubory nemocných a způsoby vyšetřování

V transplantační poradně při II. interní klinice LF MU a FN u sv. Anny v Brně bylo k 31. 12. 2003 sledováno celkem 303 nemocných s funkčním ledvinovým štěpem.

Z nich 55 (18 %) mělo diabetes: 10 (18 %) mělo diabetes mellitus 1. typu (DM1T), 4 z nich byli po kombinované transplantaci ledviny a slinivky – TL/TP, 16 (29 %) mělo DM2T již před TL a u 29 (53 %) vznikl DM až po TL.

Kontrolní skupinu tvoří 129 nediabetiků, u nichž byla provedena transplantace v době od 25. 7. 1996 do 31. 12. 2003 a jimž byly podávány kortikoidy, inhibitory kalcineurinu a mykofenolát mofetil ve standardním imunosupresivním režimu.

V podskupině diabetiků 1. typu byl průměrný věk v době diagnózy choroby 21,3  $\pm$  10 roků, k selhání ledvin u nich došlo v průměru po 23,6 letech trvání cukrovky, na čekací listině na transplantaci byli 14,4  $\pm$  8,3 měsíce a průměrný věk v době transplantace byl 45,6  $\pm$  8,5 roků.

V podskupině diabetiků 2. typu byl průměrný věk při manifestaci choroby 48,6  $\pm$  11 roků, selhání ledvin vzniklo v průměru po 7,3  $\pm$  5 letech a na transplantaci ledviny čekali 32  $\pm$  22 měsíců, a v době transplantace byl jejich průměrný věk 58,6  $\pm$  7 roků.

V podskupině pacientů s diabetem de novo byl průměrný věk v době transplantace ledviny 51,4  $\pm$  13 roků a na čekací listině byli 37  $\pm$  29 měsíců.

Porovnali jsme délku (v letech) a úroveň funkce transplantované ledviny (sérový kreatinin), hypertenzi (cílový TK 135/80 mm Hg) a vybrané metabolické parametry (hyperlipoproteinemie, hyperurikemie a BMI) v podskupinách diabetiků a kontrolní skupině nediabetiků.

### Výsledky

Průměrné trvání funkce transplantované ledviny v podskupinách diabetiků 1. typu, diabetiků 2. typu, diabetiků de novo a kontrol se statisticky nelišilo a bylo 5,6  $\pm$  2,8, resp. 4,5  $\pm$  2,5, resp. 5,3  $\pm$  3,2 a 4  $\pm$  2,2 roků.

Také v úrovni funkce ledvinového štěpu v podskupinách diabetiků proti nediabetikům nebyly zjištěny významné rozdíly. V jednotlivých podskupinách byl průměrný sérový kreatinin 134,7  $\pm$  41, resp. 181,4  $\pm$  74, resp. 171  $\pm$  54 a 153  $\pm$  60  $\mu\text{mol/l}$  (graf 2).

Pro dosažení krevního tlaku 135/80 mm Hg vyžadovalo farmakologickou léčbu v jednotlivých podskupinách 90 %, resp. 100, resp. 100 a 94 % nemocných.

Léčba hypolipidemiky – statiny, fibráty nebo kombinace – byla prováděna u 80 %, resp. 81, resp. 83 a 77 % pacientů.

Hyperurikemii mělo 30, resp. 81, 89 a 75 % nemocných.

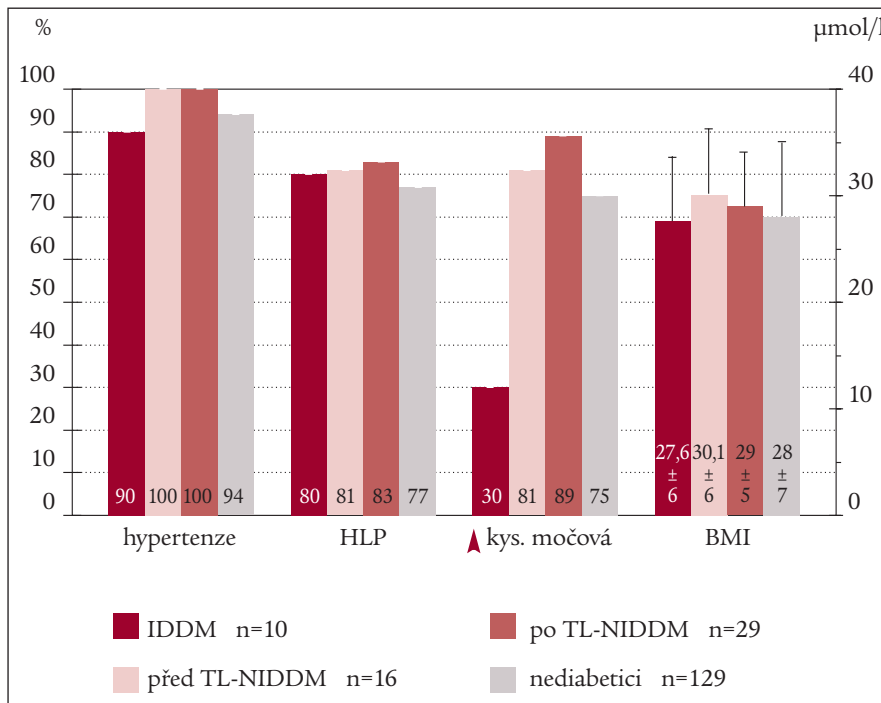
Průměrný BMI byl v jednotlivých podskupinách 27,6  $\pm$  6, resp. 30,1  $\pm$  6, resp. 29  $\pm$  5 a 28  $\pm$  7 (graf 3).

Léčba cukrovky byla závislá na typu diabetu. V podskupině diabetiků 1. typu s izolovanou TL užívali všichni (6 pacientů) inzulin (4 nemocní po kombinované TL/TP měli plně funkční pankreatický štěp). V podskupině diabetiků 2. typu vyžadovalo inzulin 37,5 %, 12,5 % nemocných bylo na kombinaci inzulin + PAD, 37,5 % mělo PAD a jen 12,5 % stačila dieta. V podskupině DM de novo byl podáván pouze inzulin 24 %, inzulin v kombinaci s PAD 7 % a pouze PAD užívalo 34,5 % a pouze dietou pak

bylo léčeno 37,5 % transplantovaných nemocných.

**Diskuse**

V současnosti jsou nemocní s diabetem nejpočetnější skupinou nemocných vyžadujících náhradu funkce ledvin. V naprosté většině jde o nemocné vyšších věkových skupin s DM2T a dalšími přidruženými chorobami. Ve srovnání s nediabetiky jsou jejich životní vyhlídky při dialyzačním léčení významně horší již od 6. měsíce po zahájení dialyzačního léčení. Hlavní příčinou je přítomnost rozvinutých kardiovaskulárních komplikací již v době zahájení dialyzačního léčení a jejich rychlá progresse. Nepříznivě se uplatňují zejména akumulace AGE, porucha kalcio-fosfátového metabolismu, častá dysfunkce arteriovenózní píštěle, oběhová nestabilita při narušené funkci autonomního nervového systému. Naopak s funkční transplantovanou ledvinou se životní prognóza a kvalita života těchto pacientů při srovnání s nediabetiky nemusí významně lišit, jak ukazují i vlastní výsledky. Nejistili jsme významné rozdíly v délce ani úrovni funkce ledvinového transplantátu, ani rozdíly v četnosti výskytu hypertenze či nejčastějších metabolických odchylek. Lepší přežívání diabetiků s funkčním ledvinovým štěpem než při dialyzačním léčení dokládají dnes všechny zprávy v odborné literatuře. Zatímco přežívání příjemců ledvinového štěpu se po 5 letech pohybuje mezi 45–75 %, při hemodialýze nebo peritoneální dialýze přežívání kolísá v rozmezí 0–35 % [1,6,9,11]. Také přežívání diabetiků a jejich štěpů po transplantaci je proti nediabetikům zhruba stejné. V IKEM Praha srovnali 64 diabetiků 2. typu se skupinou 64 nediabetiků po transplantaci ledviny z kadáveru a zjistili, že přežívání pacientů bylo v 1. a 5. roce po TL 85% a 69% proti 84% a 74% a přežívání štěpů pak 84% a 77% proti 82% a 77% [3]. V posledních letech se 1le-



**Graf 3. Hypertenze a metabolické komplikace u diabetiků a nediabetiků. Cílový TK do 135/80 mm Hg.**

té přežívání diabetiků po transplantaci ještě mírně zlepšuje: 91 % v roce 1995 proti 88 % v roce 1987 [12]. Přežívání pacientů po transplantaci všeobecně kolísá v závislosti na původu štěpu (je lepší se štěpem od žijícího dárce než od kadáveru), věku příjemce (se zvyšujícím se věkem je horší) a přidružených chorobách (kardiovaskulární nemoci jsou dnes hlavní příčinou smrti pacientů po transplantaci).

Kdy a jak tedy indikovat transplantaci ledviny u diabetiků [4]?

**Indikace transplantace ledviny**

1. nezvratné selhání ledvin
2. nepřítomnost kontraindikací
3. souhlas pacienta s transplantací
4. očekávaná délka přežití delší než 2 roky (velmi obtížné, subjektivní hledisko)
5. předpoklad spolupráce.

**Kontraindikace transplantace ledviny**

Pro diabetika platí stejné kontraindikace transplantace jako pro nediabetika.

**Absolutní kontraindikace:**

1. aktivní maligní onemocnění
2. AIDS nebo HIV-pozitivita
3. aktivní zánětlivé onemocnění
4. závažné extrarenální onemocnění s předpokládanou délkou přežití kratší než 2 roky
5. neschopnost spolupráce (těžká mentální retardace, toxikomanie včetně alkoholizmu aj.)
6. neodstranitelná porucha drenáže dolních močových cest, bránící spontánní mikci (anatomické anomálie, u diabetiků těžká neurocystopatie).

**Relativní kontraindikace ledviny (individuální posouzení):**

1. věk nad 65 let
2. malignita v anamnéze
3. závažná obezita (BMI nad 35 – neurčeno)
4. vysoké riziko rekurence základní choroby ve štěpu.

Diabetes je stále nesporným nepříznivým onemocněním a diabetická nefropatie se vyvine téměř u všech diabetiků s izolovanou transplantací ledviny. Po 2 letech lze histologicky



zjistit ztlustění bazálních membrán a mezangiální expanzi a po 4 letech hyalinizaci aferentních a eferentních arteriol [8]. S dobrou kontrolou glykemie, hypertenze a včasným podáním ACE-inhibitorů lze však progresi diabetické neuropatie oddálit a zpomalit, jak ukazují nálezy u pacientů s DM1T [2,13]. Navzdory téměř nevyhnutelné rekurenci je však diabetická nefropatie u diabetiků 2. typu příčinou ztráty štěpu jen u menšiny, v 1,8 % [1]. I když se může vyvíjet rychleji než v nativních ledvinách (menší masa nefronů, hypertenze, nefrotoxický vliv kalcineurinových imunopresiv), činí průměrný interval od transplantace do rozvoje manifestní nefropatie 7–8 let [5].

Posouzení diabetické gastropatie a cystopatie je obtížné. Gastropatie by znemožňovala resorpci imunopresiv, cystopatie bezproblémovou drenáž moči. U diabetiků 2. typu je ale významnější gastropatie vzácností a u mírných forem lze očekávat zlepšení po úspěšné transplantaci s úpravou vnitřního prostředí. Cystopatii nelze pro oligoanurii před transplantací ledviny u mnohých ani posoudit. Častější močové infekce u diabetiků po transplantaci jsou přičítány zvýšené incidenci neurogenního měchýře. Doporučuje se dlouhodobá antimikrobiální profylaxe, např. trimetoprim-sulfamethoxazolem.

Kardiovaskulární nemoci jsou dnes hlavní příčinou smrti a ztráty štěpu po transplantaci ledviny. Odhaduje se, že zhruba 20–30 % diabetiků indikovaných k transplantaci má významnou koronární nemoc, která může být asymptomatická. Podle jedné studie odhalil angiografický nálezn významné koronární postižení u 38 (36 %) ze 105 dialyzovaných diabetiků, přitom však pouze 9 z nich mělo anginosní potíže [7]. U diabetiků 2. typu se proto má kardiovaskulární riziko před uvažovanou transplantací zvážit zvláště pečlivě. Doporučuje se z transplantacího programu vyřadit nemocné

s EF ≤ 30 %, provádět neinvazivní testy, u indikovaných případů koronarografie. Je-li možná revaskularizace, zařadit nemocného do čekací listiny až po jejím provedení. V opačném případě je závažný nálezn kontraindikací transplantace. Těžká periferní arteriopatie a mikroangiopatie je kontraindikací stejně jako závažná periferní polyneuropatie.

### Imunosuprese

I když historie transplantací ledvin čítá již 50 let, i v současnosti jsme schopni provádět pouze nescifickou imunopresiv. Spočívá ve vyhledání vhodné dvojice dárce-příjemce z imunologického hlediska (shoda nebo kompatibilita v krevních skupinách, tolerované rozdíly v HLA-systému podle titru protilátek proti HLA-antigenům, negativní cross-match) a v provádění imunopresiv po celou dobu funkce štěpu. Imunopresivní režimy se u diabetiků a nediabetiků neliší. Z používaných imunopresiv mají diabetogenní vliv kortikoidy a inhibitory kalcineurinu – více takrolimus než cyklosporin A. Jsou hlavní příčinou vzniku posttransplantačního diabetu. Pro další nežádoucí metabolické účinky je snaha kortikoidy u diabetiků z imunopresivních režimů za pečlivého monitorování vypouštět.

### Závěr

V současnosti je u diabetiků 2. typu indikována izolovaná transplantace ledviny. Dosavadní výsledky dokládají, že vyhlídky na uspokojivě dlouhou funkci ledvinného štěpu se u diabetiků a nediabetiků sblíží. Při zodpovědné indikaci a včasném uskutečnění transplantace se u diabetiků zlepšují nejen životní vyhlídky, ale i kvalita jejich života.

### Literatura

1. Basadonna G, Matas AJ, Najarian JS. Kidney transplantation in diabetic patients: the University of Minnesota experience. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: S193–196.

2. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE et al. The affects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 80–84.
3. Bouček P, Saudek F, Pokorná E et al. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1678–1683.
4. European Best Practise Guidelines for renal transplantation (Part 1). Produced by the EBP Group on Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 7): 16–17.
5. Hariharan S, Smith RD, Viero R et al. Diabetic nephropathy after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 632–635.
6. Khaulí RB, Steinmuller DR, Novick AC et al. A critical look at survival of diabetics with end-stage renal disease: Transplantation versus dialysis. *Transplantation* 1986; 41: 598–603.
7. Koch M, Gradus F, Schoebel FC et al. Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary Artery disease in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephro Dia Transplan* 1997; 12: 1187.
8. Mauer SM, Barbora J, Verner RL et al. Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976; 295: 916–921.
9. Miegheem AV, Fonck C, Coosemans W et al. Outcome of cadaver kidney transplantation in 23 patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1686–1691.
10. Port FK, Wolfe RA, Kauter EA et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaver renal transplant. *JAMA* 1993; 270: 1339–1344.
11. United States Renal DATA System. 1998 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 1): S91.
12. The ACE inhibitors in diabetic nephropathy Tialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370–379.

MUDr. Doris Sobotová, CSc.

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

e-mail: [doris.sobotova@fnusa.cz](mailto:doris.sobotova@fnusa.cz)

Doručeno do redakce: 7. 6. 2004

Přijato k otištění: 7. 6. 2004



# Léčba CSII u pacientů po transplantaci ledviny

J. Bělobrádková

*Diabetologické centrum Interní gastroenterologické kliniky Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.*

**Souhrn:** Léčba tzv. kontinuální subkutánní inzulinovou pumpou (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII) je podle doporučení výboru České diabetologické společnosti z roku 1999 indikována i u diabetiků po izolované transplantaci ledviny nebo u pacientů po kombinované transplantaci pankreatu a ledviny, pokud došlo k selhání funkce štěpu pankreatu a pokud není možno dosáhnout uspokojivé kompenzace základního onemocnění jiným způsobem léčby. Důvodem časného zařazení diabetika do komplexního programu náhrady funkce ledviny jsou změny metabolických pochodů a progresse chronických komplikací diabetes mellitus. Důležitým prognostickým faktorem je stav kompenzace diabetes mellitus již v době před zařazením pacienta do programu. Nejvýhodnější pro dosažení těsné metabolické kompenzace diabetes mellitus se jeví inzulinové režimy s flexibilním dávkováním inzulinu. Období renálního selhání vybízí i k volbě vhodného perorálního antidiabetika u diabetiků 2. typu, či k zahájení léčby inzulinem. S izolovanou transplantací ledviny se setkáváme u diabetiků 2. typu a u diabetiků 1. typu tehdy, nelze-li kombinovanou transplantaci provést. Nutnost imunosuprese po transplantaci mění nároky na léčbu diabetes mellitus. Léčba CSII umožňuje citlivější a flexibilnější dávkování inzulinu při nutných úpravách dávek imunosupresivní léčby. Pomocí CSII je možné kopírovat paralelně změny metabolických pochodů v důsledku imunosuprese a dosáhnout těsné kompenzace diabetes mellitus při nižší celkové denní dávce inzulinu. Léčba CSII je u pacientů po izolované transplantaci ledviny výhodná i z pohledu kvality života.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus – kontinuální subkutánní inzulinová infuze (CSII) – transplantace ledviny

## CSII treatment in patients after kidney transplantation

**Summary:** Treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) insulin pump is from 1999 according to a guidelines of the Czech Diabetology Society indicated in diabetics after isolated kidney transplantation or in patients after simultaneous transplantation of pancreas and kidney in cases of functional failure of the pancreas graft or if satisfactory compensation of the primary disease is not possible to achieve in any other way. Reasons for an early placement of a diabetic in a complex program of kidney replacement are changes in metabolic processes and progression of chronic complications of diabetes mellitus. An important prognostic factor is a state of compensation of diabetes mellitus as early as during the time prior to placing a patient in the program. The most suitable for reaching the close metabolic compensation of diabetes mellitus seem to be insulin regimens with flexible insulin administration. A period of renal failure encourages to choose a suitable peroral antidiabetic drug in type II diabetics or to start treatment with insulin. The isolated kidney transplantation is usually a case in type II diabetics and type I diabetics, if simultaneous transplantation is not possible. A necessity of immunosuppression after transplantation changes treatment needs of diabetics. CSII treatment makes possible more sensitive and flexible management of insulin doses if adjusting doses is necessary for immunosuppression treatment. With CSII assistance a parallel changes in metabolic processes as a result of immunosuppression can be followed and thus close compensation of diabetes mellitus can be achieved with a lower day dose of insulin. CSII treatment is in patients after isolated kidney transplantation desirable also from the viewpoint of quality of life.

**Key words:** diabetes mellitus – continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) – kidney transplantation

## Úvod

Kontinuální subkutánní inzulinová infuze (CSII) – tedy léčba přenosnou inzulinovou pumpou – představuje i v současné době způsob podávání inzulinu, kterým ze všech používaných inzulinových režimů dokážeme nejlépe napodobit fyziologickou sekreci inzulinu.

## Programy CSII

Bazální program inzulinové pumpy umožní dodávat malou dávku krátkce působícího inzulinu v krátkých časových intervalech do podkoží tak, jak jsme určili ve snaze napodobit pulzní sekreci inzulinu. Velkou výhodou proti aplikaci inzulinu ve formě klasických injekcí je možnost

jemně po 0,1 jednotce inzulinu/hodinu rozložit příjem inzulinu pacientovi v průběhu 24 hodin a dosáhnout požadované hladiny glykemie. Druhým základním programem podá inzulinová pumpa pacientovi bolusovou dávku před jídlem. Bolusová dávka zabrání vzestupu glykemie postprandiálně a napodobí prandiál-

ní fyziologickou sekreci inzulínu. Léčba inzulínovou pumpou je doporučena v případech, u nichž se jiným způsobem léčby nedaří dosáhnout kompenzace diabetes mellitus za současného předpokladu, že je daný pacient k léčbě pumpou vhodný.

### Indikační schémata ČDS pro léčbu CSII

Výbor ČDS roku 1999 sestavil indikační schéma pro léčbu CSII. Pod bodem 3 je CSII doporučena diabetikům, u kterých se jedná o stav po izolované transplantaci ledviny nebo o selhání štěpu pankreatu, pokud není dosaženo kompenzace diabetes mellitus jiným způsobem léčby.

### CSII a kombinovaná transplantací léčba DM

Komplexní dialyzačně-transplantační program využívá možnost transplantace ledviny od příbuzného dárce nebo kadaverózního štěpu. Kombinovaná transplantace pankreatu a ledviny je určena diabetikům 1. typu. Většinou je transplantace provedena současně. Pokud se vyskytne vhodný příbuzenský dárce ledviny, je možné kombinovanou transplantaci provést ve 2 etapách. Cévní komplikace jsou nejčastějším důvodem, proč je i u diabetika 1. typu doporučena pouze izolovaná transplantace ledviny. U diabetiků 2. typu je prováděna izolovaná transplantace ledviny – pro vysoký stupeň inzulínové rezistence by transplantovaná inzulínotvorná tkáň nepokryla nároky organismu.

Kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu vyžaduje zařazení pacientů na čekací listinu již při hladině sérového kreatininu 250  $\mu\text{mol/l}$ . Diabetici 1. typu bývají mladší či střední věkové kategorie a transplantace v řadě případů proběhne bez nutnosti předchozí hemodialyzační léčby. Diabetici 2. typu jsou na čekací listinu izolované transplantace ledviny zařazení současně se zařazením do hemodialyzačního programu, nejsou-li přítomny kontraindika-

ce transplantace ledviny. Rozdíly mezi diabetiky 1. a 2. typu pramení zejména z vyššího věku diabetiků 2. typu, z přítomné hypertenze i možné proteinurie již při odhalení diabetes mellitus 2. typu a z polymorbidity pacientů.

V programu náhrady funkce ledvin je mortalita diabetiků 2krát vyšší než nediabetiků. Nejméně 50 % úmrtí je způsobeno kardiovaskulárními komplikacemi, rozhodující roli hraje stav myokardu a cév při vstupu diabetika do dialyzačně-transplantačního programu.

Jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů v programu náhrady funkce ledvin u diabetiků je kompenzace cukrovky ještě před zařazením pacienta do programu. K dalším faktorům ovlivňujícím prognózu patří kompenzace hypertenze a korekce hyperlipidemie.

Důvodů pro časnou náhradu funkce ledvin u diabetika je řada: obtížná regulace glykemie v období renální nedostatečnosti, rychlejší pokles renálních funkcí v porovnání s nediabetiky, časnější vznik uremických příznaků, progresse aterosklerózy a neuropatie při uremii, rezistence hypertenze na léčbu, progresse diabetické retinopatie či prudké zhoršení stavu výživy diabetika.

Stupeň kompenzace diabetes mellitus je významným prognostickým faktorem úspěšné náhrady funkce ledvin. Vysoké glykemie představují riziko infekčních komplikací a septických stavů. Je třeba individuálně zvážit přínos těsné kompenzace diabetu oproti riziku hypoglykemie, zvláště u diabetiků 2. typu ve vyšších věkových kategoriích. Ve stadiu chronické renální insuficience nejsou hodnoty C-peptidu validní. C-peptid je odstraňován ledvinami: glomerulární filtrací, tubulární resorpcí a peritubulárním transportem.

Klíčový parametr posouzení dlouhodobé kompenzace diabetes mellitus – glykovaný hemoglobin ( $\text{HbA}_{1c}$ ) může být v období renální nedosta-

tečnosti ovlivněn. Hladinu  $\text{HbA}_{1c}$  zvyšuje hypertriacylglyceridemie, hyperbilirubinemie, uremie a karbamylovaný hemoglobin. Pokles životnosti erytrocytů a nedostatek železa v séru naopak hladinu  $\text{HbA}_{1c}$  falešně snižují. Také inzulín je odbouráván ledvinami a jeho poločas je prodloužen. Současně je popisován nárůst inzulínové rezistence na periferní úrovni. Léčba diabetes mellitus v období renálního selhávání před transplantací vyžaduje citlivé dávkování inzulínu a bývá provázena sklonem k hypoglykemiím. Volíme některý z intenzifikovaných inzulínových režimů nebo léčbu pomocí inzulínové pumpy. Z perorálních antidiabetik lze použít gliquidon (Glurenorm). U oligurických nebo anurických pacientů hyperglykemie vzniká snáze – chybí glykosurie.

V perioperačním období transplantace ledviny je těsná kompenzace diabetes mellitus podmínkou hojení operační rány. Pokroky v transplantacím programu úzce souvisejí s novinkami imunosupresivní léčby. Diabetogenní vliv mají zejména kortikosteroidy a takrolimus, FK-506. Imunosupresiva jsou i neurotoxická. Nasazení imunosuprese znamená zvýšení inzulínové rezistence a hyperglykemie. Inzulínový režim pacienta upravujeme podle použitého typu imunosuprese (indukční, udržovací či antirejekční schéma imunosuprese). Korekci dávek imunosupresiv vyžaduje i individuální citlivost, roční období a denní rytmus. Flexibilita zvoleného typu inzulínoterapie je podmínkou udržení normoglykemie a inzulínový režim by neměl zhoršit životní styl pacienta.

Je-li kombinovaná transplantace u diabetika 1. typu úspěšná, pak odpadá nutnost zevního podávání inzulínu, včetně léčby CSII.

U diabetiků 2. typu se s léčbou inzulínovou pumpou po izolované transplantaci ledviny setkáváme tehdy, nedaří-li se uspokojivě kompenzovat diabetes. Důvodem je nárůst

inzulinové rezistence při imunosupresivní léčbě, nutnost vysoké dávky inzulínu za 24 hodin, hypoglykemie či neustupující bolestivá forma polyneuropatie. Nasazení léčby CSII u všech pacientů umožní redukci celkové denní dávky inzulínu, dosažení těsnější kompenzace diabetu i snadnější udržení tělesné hmotnosti. Flexibilita léčby znamená i pokles četnosti a tíže hypoglykemických příhod. Nebezpečí pro diabetika léčeného CSII po transplantaci ledviny představují možné abscesy v místě vpichu kanyly. Zneužití dietního režimu pacientem a korekce hyperglykemií bolusovými dávkami znamená hrozbu přírůstku tělesné hmotnosti i nárůst celkové denní dávky inzulínu.

### Závěr

Léčba CSII se jeví jako ideální způsob terapie pro diabetiky po transplantaci ledviny. Z důvodu ochrany štěpu ledviny je možné docílit těsné kompenzace diabetes mellitus při menší celkové denní dávce inzulínu, snížit počet a tíži hypoglykemií. Dáv-

kování inzulínu je citlivé a znamená další zlepšení kvality života pacienta, který samotnou transplantací ledviny dostal možnost žít plnohodnotný život.

### Literatura

1. Baum C, Thielke K, Westin E. Predictors of weight gain and cardiovascular risk in cohort of racially diverse kidney transplant recipients. *Nutrition* 2002; 2: 139–146.
2. Biesenbach G, Margreiter R, Kohngrainer A. Comparison of progression of macrovascular diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetologia* 2000; 2: 231–234.
3. Boucek P, Saudek F, Pokorna E et al. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002; 9: 1678–1683.
4. Cahion A, Cowan P, Milstead E. Heart rate variability, mortality, and exercise in patients with end-stage renal disease. *Progress in Transplantation* 2000; 3: 10–16.
5. Clunk J, Lin CY, Curtis J. Variables affecting weight gain in renal transplant

recipients. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 8: 349–353.

6. Cosio FR, Pesavento T, Kim S et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney International* 2002; 10: 1440–1446.

7. Dimeny EM. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl. 80): S78–S84.

8. Djamali A, Premasathian N, Pirsch JD. Outcomes in kidney transplantation. *Seminars in Nephrology* 2003; 5: 306–316.

9. Gross C, Limwattananon C, Matthees B et al. Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation* 2000; 12: 1736–1746.

10. Hopt UT, Drognitz O. Pancreas organ transplantation. Short and long-term results in terms of diabetes control. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 10: 379–389.

MUDr. Jana Bělobrádková

[www.fnbrno.cz](http://www.fnbrno.cz)

e-mail: [jbelobradkova@fnbrno.cz](mailto:jbelobradkova@fnbrno.cz)

Doručeno do redakce: 9. 4. 2004

Přijato k otištění: 9. 4. 2004



# Terapie hyperglykemie u diabetiků s nefropatií

A. Šmahelová

Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

**Souhrn:** Normoglykemie je klíčovým faktorem v prevenci vzniku a vývoje diabetické nefropatie. Při volbě způsobu léčby hyperglykemie je nutné brát ohled na stadium diabetické nefropatie. Zvláštní pozornost vyžaduje stadium mikroalbuminurie, během něž může při trvalé normoglykemii dojít k regresi postižení endotelu. Včasné použití glinidinů a tiazolidinedionů či adekvátní dávky inzulínu místo sulfonylureových antidiabetik a metforminu v renální insuficienci a dialyzačním programu snižuje riziko hypoglykemie (sulfonylurea) a laktátové acidózy (metformin). Pro inzulínovou léčbu jsou optimální intenzifikované inzulínové režimy využívající krátkodobá a dlouhodobá analogá inzulínu, případně režim inzulínové pumpy.

**Klíčová slova:** normoglykemie – stadia diabetická nefropatie – inzulín – perorální antidiabetika

## Hyperglycaemia therapy in diabetics with nephropaty

**Summary:** Normoglycaemia is the most important factor for the prevention, the onset and the development of diabetic nephropathy. The choice of optimal mode of the therapy is determined based on the stage of nephropathy. Special attention is required for the management of microalbuminuria because the endothelial damage might be reversible. Insulin therapy or glinides and thiazolidinediones instead of the treatment with sulphonylurea and metformin are suggested to compensate hyperglycaemia and to avoid the risk of hypoglycaemia (in sulphonylureas therapy) and lactic acidosis (in metformin therapy) both in renal insufficiency and dialysis. The short and long analogues of insulin are suitable for the therapy.

**Key words:** normoglycaemia – stage of diabetic nephropathy – insulin – peroral antidiabetics

## Důvody korekce hyperglykemie u diabetické nefropatie

Glykovaný hemoglobin je v současnosti používán jako standardní ukazatel kompenzace diabetu. Konkrétní hodnota glykovaného hemoglobinu, při které se nevyskytnou mikroangiopatické komplikace, není dosud známa [1]. Je však prokázáno, že jakékoliv trvalé zlepšení glykemií významně snižuje riziko vzniku a rozvoje mikroangiopatie. Jak bylo zjištěno při hodnocení studie DCCT u diabetiků 1. typu, snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu o každých 10 % snižuje riziko vzniku mikroangiopatie o 44 % [2]. Podobné výsledky přinesla studie UKPDS i u diabetiků 2. typu, u nichž se při normalizaci glykovaného hemoglobinu snížil výskyt mikroalbuminurie o 33 % a všech mikrovaskulárních komplikací o 25 % [3]. Dosažení a udržení trvalé normoglykemie je tedy jedním z klíčových opatření

v prevenci vzniku a vývoje diabetické nefropatie.

Incipientní stadia diabetické nefropatie (hypertroficko-hyperfunkční a mikroskopicky detekovatelných změn) nejsou klinicky zřejmá. Prvním klinickým projevem diabetické nefropatie je mikroalbuminurie. V této fázi je normoglykemie spolu s normalizací krevního tlaku podmínkou reverzibility poškození bazální membrány glomerulů. Jinak cévní postižení progreduje v manifestní nefropatii a vyvíjí se renální insuficience, která v terminálním stadiu vyžaduje léčbu umělou ledvinou či transplantací ledviny. V renální insuficienci je udržení normoglykemie předpokladem pro metabolicky vyrovnaný stav.

## Odlišnosti korekce hyperglykemie v jednotlivých stadiích diabetické nefropatie

Korekce hyperglykemie je tedy nezbytná pro diabetiky 1. i 2. typu ve

všech stadiích nefropatie. Cíl je společný, avšak strategie dosažení normoglykemie je u obou typů diabetu odlišná. Způsob korekce souvisí rovněž se stupněm renálního postižení.

V preventivním stadiu je u diabetiků 1. typu využíván rutinně intenzifikovaný inzulínový režim, popřípadě režim inzulínové pumpy. U diabetiků 2. typu jsou režimová opatření doplňována perorálními antidiabetiky, případně inzulínovou léčbou.

V preklinickém stadiu a stadiu incipientní a manifestní nefropatie se způsob korekce hyperglykemie významně neliší od kompenzace diabetu ve fázi prevence poškození cévní stěny. Mikroalbuminurie je signálem ke zvýšení intenzity antihyperglykemické léčby u všech diabetiků, kteří nemají dlouhodobě normoglykemii a v řadě případů vyžaduje přechod k intenzifikovanému inzulínovému režimu.

Efekt antihyperglykemické léčby je obecně ovlivněn rovněž kvalitou

**Tab. 1. Glomerulární filtrace a použití sulfonylureových antidiabetik u diabetické nefropatie.****Glomerulární filtrace**

> 1 ml/s  
 0,5–1 ml/s (kreatininemie 130–250  $\mu\text{mol/l}$ )  
 < 0,5 ml/s

**Léčba sulfonylureou**

bezpečná  
 relativně kontraindikována  
 kontraindikována

**Tab. 2. Optimální korekce hyperglykemie u diabetika s renální insuficiencí.**

1. inzulinová léčba
2. individuální přístup
3. flexibilní dávkování inzulinu
4. zodpovědnost pacienta
  - častý selfmonitoring glykemií
  - aktuální úprava preprandiálních inzulinových dávek
  - sledování obsahu sacharidů v potravě
  - glykemický index
  - fyzická zátěž

kontroly glykemií. Mezi nepostradatelné ukazatele patří glykovaný hemoglobin, který je v terminálních fázích renální insuficience ovlivněn přítomnou anémií, zkráceným přežíváním erytrocytů a možnou interferencí laboratorních esejí s uremií. Joy et al [4] pozorovali i v renální insuficienci dobrou korelaci glykovaného hemoglobinu v pásmu 6–7 %, avšak při hodnotách nad 7,5 % může být hodnota glykovaného hemoglobinu falešně vyšší než reálná glykemie. Hodnoty glykovaného hemoglobinu jsou referovány před změnou norem glykovaného hemoglobinu.

**Rizika antihyperglykemické léčby v renální insuficienci**

Ve stadiu renální insuficience je účinek antihyperglykemické léčby ovlivněn kromě postupně se snižující clearance také dalšími faktory. U antidiabetik, jejichž metabolity jsou vylučovány ledvinami, hrozí hypoglykemie (většina sulfonylureových antidiabetik a inzulin). Účinek inzulinu je prodloužen, což souvisí se sníženým odbouráváním inzulinu a sní-

ženou clearance inzulinu [5]. Renální glukoneogeneze může být snížena patrně v důsledku snížení nabídky alaninu [6]. Mnoho diabetiků s renální insuficiencí má v důsledku anorexie nižší energetický příjem [7]. Snížená clearance metforminu v renální insuficienci, zejména u diabetiků starších než 73 let, může vyvolat laktátovou acidózu. Lék je absolutně kontraindikován při hodnotě plazmatického kreatininu vyšším než 135  $\mu\text{mol/l}$  u mužů a 110  $\mu\text{mol/l}$  u žen [8].

U hospitalizovaných diabetiků je renální insuficience stále jednou z nejčastějších příčin hypoglykemie. U ambulantně sledovaných diabetiků data chybí, což může být způsobeno i tím, že diabetici s renální insuficiencí nejsou zařazováni do většiny klinických studií.

**Taktika antihyperglykemické léčby v renální insuficienci u diabetiků 1. typu**

Taktika inzulinové léčby v renální insuficienci, používaná na různých pracovištích, se může lišit (tab. 2).

DeWitt a Dugdale vycházejí z faktu, že problém se sníženou clearance inzulinu v renální insuficienci je sice lékařům pečujícím o diabetiky dobře znám, avšak obecné povědomí odborné veřejnosti je patrně malé [9]. Při hodnotě kreatininové clearance nižší než 25 % proto doporučují raději malé počáteční dávky inzulinu. Zásadně však vycházejí ze skutečnosti, že většina diabetiků je při zjištění renální insuficience neuspokojivě kompenzována. Hlavním problémem je tedy hyperglykemie a hrozící riziko metabolické dekompenzace. Proto se přiklání k razantní inten-

zifikované inzulinové léčbě hned při jejím zahájení.

Mikhail a Cope doporučují zahájit inzulinovou léčbu naopak co nejnižšími dávkami inzulinu vzhledem ke svému zkušenostem s výraznou predispozicí diabetiků s renální insuficiencí k iatrogenní hypoglykemii [7]. Tento přístup zdůvodňují flexibilitou použitého inzulinového režimu, který je možné snadněji sladit s nově vzniklými odlišnými nároky na inzulinové dávky.

Na našem pracovišti volíme u neuspokojivě kompenzovaných diabetiků zpočátku méně ofenzivní inzulinovou léčbu nejen pro riziko hypoglykemie, ale bereme rovněž ohled na možný nepříznivý vliv náhlé normalizace glykemie na retinopatii a neuropatii.

Flexibilní inzulinový režim je pro pacienta náročný. Základní dávky inzulinu mohou být odvozeny od obvyklého stravovacího profilu, velikost přídatné dávky je založena na zkušenosti pacienta a aktuální preprandiální glykemii. Flexibilní režim vyžaduje pečlivé sledování obsahu sacharidů v dietě a samotnou úpravu dávky ještě dále komplikuje odlišný glykemický index potravin se stejným obsahem sacharidů a různá fyzická zátěž. Kromě sledování sacharidů musí pacient samostatně často kontrolovat preprandiální glykemie.

S výhodou je možno použít spíše krátkodobý analog inzulinu (lispro či aspart) v dávce přibližně 1 jednotka na každých 10 až 15 g sacharidů. K substituci bazální inzulinemie je vhodné použít dlouhodobá analoga inzulinu s nižším rizikem hypoglykemie (glargine, detemir) (tab. 3).

**Taktika antihyperglykemické léčby v renální insuficienci u diabetiků 2. typu**

U diabetiků 2. typu by měl být pokud možno realizován podobný režim jako u diabetiků 1. typu. U řady některých starších diabetiků 2. typu je vhodné zvážit, zda pro možnou

hypoglykemií není méně riskantní použití premixovaných inzulínů než intenzifikovaný režim.

Pokud jsou diabetici při zjištění renální insuficience dosud léčeni perorálními antidiabetiky, je vhodný přechod na inzulínovou léčbu. Při léčbě klasickými inzulínovými sekretagogy hrozí u všech sulfonylureových antidiabetik riziko hypoglykemie s výjimkou gliquidonu a částečně glimepiridu (tab. 1). Hypoglykemizující účinek gliquidonu je však slabý a většinou nestačí metabolickým požadavkům v renální insuficienci. Glimepirid se z větší části metabolizuje ledvinami, takže je odhad vhodně dávky obtížnější. Podle mnoha současných doporučení je možné zvyšovat dávku sulfonylureových antidiabetik až do počátku chronické renální insuficience, je však nezbytné přísně monitorovat glykemie.

Aktivní metabolity většiny sulfonylureových antidiabetik jsou vylučovány ledvinami. Holstein upozorňuje na vysoký výskyt závažných hypoglykemií, včetně protražovaných, které byly během 1 roku zaznamenány 400 lékaři akutní nemocniční péče a doporučuje velkou opatrnost a dostatečné monitorování i u mírného stupně renální insuficience [10]. Hasslacher, který analyzoval důvody hypoglykemického kómatu u převážně starších diabetiků, doporučuje sledovat kreatininovou clearance výpočtem nebo měřením [11]. Zjistil, že špatné zhodnocení renálních funkcí pouze z vyšetření kreatininu bylo příčinou hypoglykemie u starších diabetiků se sníženou svalovou hmotou.

U diabetiků 2. typu, dosud léčebných kombinací metforminu a inzulínu, je nutné okamžitě léčbu metforminem přerušit. Potřeba celkové denní dávky inzulínu k optimální korekci hyperglykemie se po vysazení metforminu zvyšuje. Důvodem jejího zvýšení o 20–36 % může být jak významný podíl inzulínové rezisten-

**Tab. 3. Inzulíny vhodné k léčbě hyperglykemie v renální insuficienci a při dialýze.**

<b>Krátkodobá analoga</b> (lispro, aspart)
diabetes 1. typu: 1 U inzulínu/10–15 g sacharidů
diabetes 2. typu: 1 U inzulínu/3–5 g sacharidů
<b>Dlouhodobá analoga</b> (glargine, detemir)

ce, tak současně špatná kompenzace diabetu [12].

### **Krátkodobá inzulínová sekretagoga a renální insuficience**

Nová krátkodobá inzulínová sekretagoga jsou metabolizována játry. Úloha jejich metabolitů, z nichž některé jsou aktivní, není v chronické renální insuficienci dosud zcela jasná. Podle recentních zkušeností je jednorázové použití nateglinidu v renální insuficienci účinné a bezpečné [13]. Při opakovaném podání však není vyloučeno riziko protražované hypoglykemie v důsledku akumulace aktivního metabolitu, který má mírnou hypoglykemizující aktivitu. Lék je odstranitelný při dialýze. V poslední době jsou získávány v širší klinické praxi zkušenosti s repaglinidem a z nich vyplývá, že jeho počáteční dávku není nutné přizpůsobovat stupni renální insuficience. Prospektivní studie, které sledují vliv různého stupně renální insuficience na farmakokinetiku repaglinidu, potvrzují jeho bezpečnost bez ohledu na stupeň renální insuficience. Hemodialýza clearance repaglinidu neovlivní a vzhledem k tomu, že v těžké renální insuficienci je jeho vylučování zpomalené, je doporučena opatrnost i při léčbě repaglinidem [14].

### **Tiazolidinediony a renální insuficience**

V posledních letech jsou v léčbě diabetiků 2. typu využívány stále častěji tiazolidinediony. Tyto léky jsou metabolizovány játry, ale úloha jejich některých aktivních metabolitů při chronické renální insuficienci není zcela jasná. Retrospektivní studie s u nás nejčastěji používaným

tiazolidinedionem – rosiglitazonem prokázaly, že jeho farmakokinetika je bezpečná bez ohledu na stupeň renální insuficience a počáteční dávku léku není nutné snižovat. Rosiglitazon je bezpečným a účinným lékem i u hemodialyzovaných diabetiků. To potvrzuje Manley, který u hemodialyzovaných diabetiků při léčbě rosiglitazonem zaznamenal snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu o 0,6 % [15].

### **Antihyperglykemická léčba u dialyzovaných diabetiků**

Korekce hyperglykemie u dialyzovaných diabetiků je většinou problematická. V denních glykemických profilech jsou přítomny velké výkyvy a kinetika regulárního inzulínu je zřetelně prodloužena, čímž se zvyšuje riziko hypoglykemie. Proto je výhodné použití krátkodobých analog inzulínu. Krátkodobý inzulínový analog se při hemodialýze vstřebává rychleji než krátce účinkující humánní inzulín, což je dáno jejich odlišnou farmakokinetikou. Czok zjistil rychlejší zvýšení inzulínemie (za 20 min u lispro proti 40 min u regulárního inzulínu) a větší vzestup koncentrace inzulínu v krvi (13,6 mU/ml u lispro a 6,1 mU/ml u regulárního inzulínu) [16].

Rovněž Jehle [17] prokázal, že využití lispro-inzulínu jako krátkodobého analogu usnadňuje stanovení inzulínových dávek u dialyzovaných diabetiků.

U peritoneální dialýzy se při instilaci inzulínu do prázdné intraperitoneální dutiny snižuje velikost potřebných dávek inzulínu. Podávání inzulínu s dialyzátem je neekonomické



ké, protože je zředěn tekutinou a adsorpce k plastickému povrchu potřebných dialyzačních pomůcek prodlužuje jeho absorpci. Při podávání inzulinu přímo do peritoneální dutiny se peritonitis vyskytuje mírně častěji než při subkutánní aplikaci inzulinu.

### Závěr

Korekce hyperglykemie je zásadní v prevenci vzniku a rovněž pro zpomalení vývoje diabetické nefropatie. Ve stadiu chronické renální insuficience přispívá k vyrovnaní metabolické dysbalance. V jednotlivých stadiích diabetické nefropatie je nutné uplatňovat odlišný a individuální přístup korekce hyperglykemie. Při zjištění mikroalbuminurie, počínající renální insuficience a zahájení dialyzační léčby je většinou nezbytná zásadní úprava dosavadního způsobu léčby hyperglykemie. Úspěšná korekce hyperglykemie vyžaduje kvalifikovaný přístup diabetologů a zejména ve fázi léčby terminálního ledvinného selhání také těsnou spolupráci diabetologa s nefrologem

### Literatura

1. Krentz AJ. Insulin Resistance: a clinical handbook. Osney Mead, Oxford: Blackwell Science and Blackwell Publishing 2002.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 14(329): 977–986.
3. Turner C. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998; 21: C35–C38.
4. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL et al. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 2(39): 297–307.
5. Rave K, Heise T, Pflutzner A et al. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 886–890.
6. Saadine JB, Engelgau MM, Beckles GL et al. A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med* 2002; 136: 565–574.
7. Mikhail N, Cope D. Antihyperglycemic therapy for patients with renal failure. *JAMA* 2003; 17(289): 2265–2269.
8. Charpentier G, Riveline JP, Varrault-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes & Metabolism* 2000; 4(26): 73–85.
9. DeWitt ED, Dugdale CD. Using new insulin strategies in the outpatient treatment of diabetes. *JAMA* 2003; 17(289): 2265–2269.
10. Holstein A, Plaschke A, Hammer C et al. Characteristics and time course of severe glimepiride-versus glibenclamide-induced hypoglycaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(2): 91–97.
11. Hasslacher C, Wittmann W. Severe hypoglycemia in diabetics with impaired renal function. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128(6): 253–256.
12. Wulffele MG, Kooy A, Leher P et al. Discontinuation of metformin in type 2 diabetes patients treated with insulin. *Neth J Med* 2002; 60(6): 228–230.
13. Inoue T, Shibahara N, Itahana R et al. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60(2): 90–95.
14. Marbury TC, Ruckle JL, Hatorp V et al. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(1): 7–15.
15. Manley HJ, Allcock NM. Thiazolidinedione safety and efficacy in ambulatory patients receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2003; 23(7): 861–865.
16. Czok D, Aisenpreis U, Rasche FM et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lispro-insulin in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41(10): 492–497.
17. Jehle PM, Aisenpreis U, Bundschu D et al. Advantages of insulin Lispro (short-acting) in terminal kidney failure. *Fortschr Med* 1999; 117(11): 41–42.

MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.  
www.fnhk.cz  
e-mail: smahelova@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 1. 9. 2004  
Přijato k otištění: 1. 9. 2004



# Diabetická nefropatie a gravidita

A. Adamíková

*Diabetologické centrum, vedoucí lékař prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc., Interní klinika IPVZ a Batova krajská nemocnice, Zlín, přednosta prim. MUDr. Ivo Oral, CSc.*

**Souhrn:** Diabetická nefropatie patří k nejzávažnějším pozdním diabetickým komplikacím. Velmi závažně ovlivňuje průběh gravidity, perinatální mortalitu i morbiditu, vývoj dítěte i dlouhodobou prognózu diabetických matek. Cílem našeho sledování byl průběh gravidity u diabetiček s diabetickou nefropatií i jejich další prognóza. V průběhu 10 let bylo na našem pracovišti sledováno průměrně ročně 590 pacientek s poruchou metabolismu sacharidů v graviditě, z toho 41 diabetiček 1. typu. Od roku 1993 bylo sledováno pro diabetickou graviditu třídy F nebo FR dle Whiteové (diabetická nefropatie, nefropatie a proliferativní retinopatie) celkem 6 pacientek. Průměrná doba trvání diabetu 1. typu byla 12,8 let, průměrný věk pacientek byl 28,5 roku. Pacientky rodily průměrně v 35. týdnu gravidity, 3krát se jednalo o spontánní porod (z toho 1krát byla provedena indukce pro počínající gestózu), 2krát císařský řez (1krát pro gestózu, 1krát pro abrupci placenty). V 1 případě byla pro vrozenou vývojovou vadu zjištěnou při ultrazvuku (acranius) gravidita ukončena v 16. týdnu. Pacientce bylo 31 let a diabetes 1. typu měla 17 let (HbA<sub>1c</sub> při koncepci 6,6 %). 5 pacientek bylo léčeno intenzifikovaným inzulínovým režimem vícečetných inzulínových dávek (z toho 4 byly nastaveny již prekoncepčně) a 1 pacientka léčena prekoncepčně inzulínovou pumpou. V 1 případě měla pacientka pro sepsi v graviditě stenty v obou uretotech až do šestinedělí. U těchto 6 pacientek došlo ve 2 případech k progresi proteinurie během gravidity. Průměrná hmotnost novorozenců byla 2 990 g, perinatální mortalita se nevyskytla. Po těhotenství nedošlo u žádné z pacientek k progresi nefropatie do selhání ledvin. Diabetická nefropatie podstatně ohrožuje průběh gravidity diabetiček 1. typu od rizika infekcí urogenitálního traktu přes nasedající gestózu až k riziku insuficience fetoplacentární jednotky s bezprostředním ohrožením plodu v různých stádiích těhotenství. Sledování pacientky si vyžaduje velmi komplexní přístup a spolupráci všech zainteresovaných odborných specialistů.

**Klíčová slova:** gravidita – diabetická nefropatie – perinatální mortalita a morbidita

## Diabetic nephropathy and gravidity

**Summary:** Diabetic nephropathy belongs to the most serious late diabetic complications. It very seriously affects course of pregnancy, perinatal mortality and morbidity, development of a child, and a long-term prognosis of mothers with diabetes. We concentrated on monitoring of the course of pregnancy and future prognosis of diabetic women with diabetic nephropathy. During a 10 years long period on an average 590 pregnant patients with impaired sugar metabolism were monitored in our department every year. 41 of them suffered from type 1 diabetes. Since 1993 6 patients have been monitored for a diabetic pregnancy of an F or FR classes according to White's classification (diabetic nephropathy, nephropathy and proliferative retinopathy). An average length of type 1 diabetes was 12.8 years; an average age of patients was 28.5. On average patients delivered at the 35th week of pregnancy, 3 were spontaneous deliveries (1 induced because of beginning gestosis), 2 caesareans (1 because of gestosis, 1 because of placental abruption). In one case pregnancy was interrupted at week 16 because of an innate developmental defect detected with ultrasound (acranius). This patient was 31 and has been suffering from type I diabetes for 17 years, her HbA<sub>1c</sub> at conception was 6.6%. 5 patients were treated with intensified insulin regimen of multiple insulin doses (4 of them were set prior to conception) and 1 patient was prior to conception treated with insulin pump. In one case a patient with sepsis had stents in both ureters until puerperium. 2 from these 6 patients experienced progression of proteinuria during pregnancy. An average weight of newborns was 2 990 g, no perinatal mortality occurred. After delivery no progression of nephropathy to renal failure occurred in any patient. Diabetic nephropathy presents a significant risk for pregnant women with type 1 diabetes to develop infections of urogenital system, gestosis and a risk of insufficiency of foetus-placenta unit with direct risk for foetus during various stages of pregnancy. Monitoring of a patient requires very complex approach and cooperation of all interested professionals.

**Key words:** pregnancy – diabetic nephropathy – perinatal mortality and morbidity

## Úvod

České porodnictví v posledních letech velmi zdůrazňuje aktivní úlohu těhotné a její rodiny jak v průběhu gravidity, tak v průběhu porodu. Objevily se i nové organizace, např. Hnutí za aktivní mateřství, které společně s Českou asociací porodních asisten-

tek bojují za porody bez asistence lékaře a v domácím prostředí.

Diabetická nefropatie (DN) patří k nejzávažnějším pozdním komplikacím diabetu. Přes všechny naše snahy a opatření může dojít během gravidity k závažným změnám a zvrátům. Péče o gravidní diabetičku s dia-

betickou nefropatií znamená vzájemnou spolupráci mezi diabetologem, nefrologem, oftalmologem, gynekologem a neonatologem.

Podle klasifikace diabetické gravidity dle Whiteové [6] a Hara [7] patří do třídy F, v případě proliferativní retinopatie do třídy FR, eventuálně

**Tab. 1. Klasifikace diabetické gravidity [6,7].****Gestační diabetes**

- A: diabetes léčený dietou nebo léky  
 B: věk vzniku DM  $\geq$  20 let a trvání < 10 let  
 C: věk vzniku DM 10–19 let a trvání 10–19 let  
 D: věk vzniku DM < 10 let, trvání > 20 let  
 E: kalcifikace pánevních cév  
 F: nefropatie  
 R: proliferativní retinopatie  
 FR: nefropatie a proliferativní retinopatie  
 G: špatná předchozí gynekologická anamnéza  
 H: známky ischemické choroby srdeční  
 T: předchozí transplantace ledvin

do třídy T v případě transplantace ledvin (tab. 1).

Diabetická nefropatie je klasifikována dle Mogensena [10] (tab. 2).

Gravidita má rovněž vliv na renální funkci, fyziologicky zvyšuje glomerulární filtraci a také zvyšuje clearance kreatininu. Obecně se udává, že předpokladem pro ještě úspěšné dokončení gravidity při diabetické nefropatii je kreatinin před koncepcí pod 175  $\mu\text{mol/l}$  a diastolický TK pod 90 mm Hg. Ideální stav je samozřejmě, pokud je kreatinin v normě a diastolický TK pod 80 mm Hg.

Cílem našeho sledování byl průběh gravidity i další prognóza diabetiček s diabetickou nefropatií, které byly během gravidity sledovány na našem pracovišti.

**Tab. 2. Klasifikace diabetické nefropatie [10].**

- I. hypertroficko-hyperfunkční stadium  
 II. stadium mikroskopických změn  
 III. incipientní nefropatie (mikroalbuminurie 20–200 mg/l)  
 IV. manifestní nefropatie  
 V. renální insuficience

**Soubor a metodika**

Vzhledem k provádění screeningového testu u všech těhotných k vyhledávání gestačního diabetu dle O'Sullivanova je na našem pracovišti sledováno ročně průměrně kolem 590 pacientek s poruchou metabolismu sacharidů v graviditě. V období 1993–2003 jsme kontrolovali 41 diabetiček 1. typu během těhotenství, z toho bylo 6 pacientek třídy F nebo FR dle Whiteové (s nefropatií a s nefropatií a proliferativní retinopatií). Průměrná doba trvání diabetu byla 12,8 let (3–21 let) a průměrný věk souboru byl 28,5 roku (23–31 let).

**Výsledky**

Pacientky rodily průměrně v 35. týdnu gravidity (33.–37. týden), ve 3 případech se jednalo o spontánní porod (v 1 případě byla provedena indukce pro počínající gestózu), 2krát byl porodníkem indikován císařský řez (1krát pro gestózu, 1krát pro abrupci placenty). 1 gravidita byla ukončena v 16. týdnu elektivním abortem pro vrozenou vývojovou vadu zjiště-

nou při ultrazvuku (acranius). Tato pacientka měla diabetes mellitus 1. typu po 17 let, v době koncepcce měla 31 let a HbA<sub>1c</sub> 6,6 % dle metody pro HbA<sub>1c</sub> v roce 2002.

Z hlediska způsobu léčby diabetu bylo 5 pacientek léčeno intenzifikovaným inzulínovým režimem vícečetných dávek krátkodobého inzulínu, ve 4 případech byly pacientky nastaveny již prekoncepčně a 1 pacientka byla nastavena v rámci předkoncepční přípravy na infuzní inzulínovou pumpu.

Vážnou komplikací průběhu gravidity 1 pacientky ve stadiu incipientní nefropatie byl septický stav, který si vyžádal zavedení stentů do obou ureterů a jejich ponechání až do šestinedělí.

Během gravidity došlo k progresi proteinurie u 2 pacientek. Průměrná hmotnost novorozenců byla 2 990 g (2 200–3 750 g), perinatální mortalita se nevyskytla, neuropsychický vývoj dětí byl normální. Po těhotenství nedošlo ani v 1 případě v průběhu sledování (0,25–10 let) k progresi nefropatie do selhání ledvin.

**Diskuse**

Cenným zdrojem poznání o tom, jaké komplikace lze očekávat, jsou studie, zabývající se sledováním gravidních pacientek s diabetickou nefropatií.

Davison et al [4] se zabývali vztahem mezi stupněm nefropatie daným hladinou kreatininu, průběhem a dlouhodobými následky gravidity. Zjistili, že pokud hladina kreatininu vzroste nad 250  $\mu\text{mol/l}$ , může být úspěšně donošena méně než polovina gravidit (tab. 3).

Reece, Coustan et al [8] sledovali 31 gravidních žen s diabetickou nefropatií, 9 po transplantaci ledviny (z toho 1krát gemini). U 61 % došlo během gravidity k poklesu clearance kreatininu, u 82 % stoupla proteinurie a v 66 % trpěly pacientky hypertenzí. Po porodu došlo ve většině případů k návratu k původním hodnotám. 68 % pacientek rodilo před

**Tab. 3. Vztah mezi stupněm nefropatie, průběhem gravidity a dlouhodobými následky [4].**

Nefropatie	Komplikace gravidity (%)	Úspěšné zakončení gravidity	Dlouhodobé následky (%)
mírná (kreatinin < 120 $\mu\text{mol/l}$ )	25	96 (85)	3 (9)
střední (kreatinin 120–150 $\mu\text{mol/l}$ )	47	90 (59)	25 (71)
těžká (kreatinin > 250 $\mu\text{mol/l}$ )	86	47 (8)	53 (92)

38. týdnem gestace, 8 dětí se narodilo mezi 31.–36. týdnem, 1 porod proběhl ve 28. týdnu, 1krát došlo k intrauterinnímu úmrtí ve 21. týdnu. V 1 případě došlo k úmrtí matky na cévní onemocnění. Ve 3 případech se objevila preeklampsie. K rejeckci ledvin nedošlo. U 9 dětí byly popsány vrozené vývojové vady.

Kimmerle et al [7] sledovali 2 skupiny, těhotné s nefropatií a bez nefropatie, a vlivy na matku a dítě. V tab. 4 je uvedena charakteristika souboru této studie. 3. trimestr představuje nejrizikovější období, především z hlediska možného předčasného porodu. V tab. 5 autoři uvádějí výsledky žen s diabetickou nefropatií ve 3. trimestru. Ve studii Kimmerleho je sledován i neuropsychický stav dětí matek s diabetickou nefropatií. Ve 27 případech měly děti normální neuropsychické vyšetření, u 3 dětí byla prokázána střední vývojová retardace, 1krát těžká vývojová retardace, 1krát epilepsie s psychomotorickou retardací, 1krát kongenitální anomálie a 1krát byl zaznamenán výskyt kombinace tetraplegie, slepoty a retardace. U 1 novorozence došlo k náhlému úmrtí do 5 dnů po porodu.

Autoři hodnotili i stav žen po graviditě v intervalu 0,3–9 let. V 8 případech došlo po ukončené graviditě v průměrném intervalu 3 roků k zahájení dialyzační léčby, ve 4 případech k úmrtí na konečné stadium selhání ledvin (tab. 6).

Rossing, Parving et al [9] se ve své studii zabývali rovněž vlivem gravidity na nefropatii. Sledovali 2 skupiny diabetiček s nefropatií, jen 1 skupina měla v anamnéze těhotenství. Na za-

**Tab. 4. Gravidita u žen s diabetickou nefropatií: vliv na matku a dítě [7].**

Gravidita	Nefropatie	Bez nefropatie
gravidity/ženy (n)	40/33	110/91
věk	29 ± 5	28 ± 4
trvání DM	20 ± 5	13 ± 7
plánovaná gravidita	12 (30 %)	76 (70 %)
ženy s nepravidelným cyklem	26 (65 %)	10 (9 %)
první návštěva diabetologa (týd.)	14 ± 10	11 ± 6
elektivní abort z medicínských důvodů	4	0
anamnéza hypertenze	22 (61 %)	1 (0,9 %)
antihypertenzní terapie před graviditou	19 (53 %)	0
praktická slepota	3	0

čátku sledování byla shodná vstupní laboratorní kritéria i hodnoty krevního tlaku. Pacientky autoři sledovali v průměru 16 let (3–28). V obou skupinách byly nesignifikantní rozdíly jak v progresi do renálního selhání, tak v úmrtí na konečné stadium selhání ledvin.

Jensen et al [6] publikovali v srpnu roku 2003 na kongresu IDF (International Diabetes Federation) výsledky dánské studie. Cílem studie bylo zjistit vztah mezi časnou mikroalbuminurií, zjištěnou předkonceptčně a/nebo v 1. trimestru a vznikem preeklampsie. Do sledování zařadili 898 žen, které neměly albuminurii nad 300 mg/24 hod ani hypertenzi. Frekvence preeklampsie byla v normoalbuminurické skupině 13 %. Časná albuminurie byla diagnostikována u 10 % žen a preeklampsie (tj. TK nad 140/90 mm Hg a proteinurie 0,3 g/24 hod) se vyskytla ve 42 %. Ženy s časnou mikroalbuminurií měly 5krát vyšší riziko preeklampsie.

V současné době je již popsána řada úspěšných těhotenství i po transplantaci orgánů. V USA byl v roce 1991 založen registr žen s transplantací orgánů [3], většinou ledvin a graviditou (National Transplant Pregnancy Registry – NTPR). V registru je již 6 200 žen se 7 500 graviditami, přitom 95 % porodů bylo úspěšných. Z registru vyplývá, že riziko předčasných porodů, porodů s nízkou hmotností novorozence a akutní rejeckce je vyšší v případě gravidity 6 měsíců po transplantaci. Lepší výsledky se dosahují při koncepci po 2 letech od transplantace orgánu.

Worcester [10] v OB/GYN News v červnu roku 2003 shrnuje z porodnického pohledu, že diabetičky s diabetickou nefropatií mají vyšší riziko předčasných porodů a porodů s nízkou hmotností novorozence, vyšší riziko preeklampsie a větší počet ukončení císařským řezem. Při

**Tab. 5. Výsledky žen s diabetickou nefropatií ve 3. trimestru [7].**

počet gravidit (n)	36
HbA <sub>1c</sub> v normě (n)	29 (81 %)
TK (mm Hg)	152 ± 16/90 ± 10
léčba antihypertenzivy (n)	35 (97 %)
proteinurie > 3 g/den	20 (55 %)
preeklampsie	7 (19 %)
přechodné zhoršení retinopatie (n)	19 (53 %)

**Tab. 6. Stav 33 žen s diabetickou nefropatií 5 let (0,3–9) po graviditě [7].**

Ženy s nefropatií	Ukončená gravidita	Elektivní abort
počet žen	29	4
normální kreatinin	10	
kreatinin 98–178 µmol/l	3	1
kreatinin > 178 µmol/l	3	1
ženy s nutností dialýzy	8 (7F, 1T)	2 (1T)
interval od gravidity k dialýze	3 (1–9) roky	
následné úmrtí	4 (3F, 1T)	1 (T)
praktická slepota/porucha vizu	3/3	0/3

E, T – třídy dle Whiteové [6].



srovnání s nediabetičkami, u nichž se popisuje 25% riziko spontánních abortů, je toto riziko při diabetické nefropatii 32%. Riziko perinatálních úmrtí na kongenitální anomálie je při nefropatii 50% oproti 20–30% u nediabetiček. 25% riziko fetálních malformací při nefropatii a špatné kompenzaci diabetu může být redukováno na 8% zavedením předkoncepční péče.

**Program předkoncepční péče** u pacientek s diabetickou nefropatií by měl zahrnovat:

- zlepšení diety a životního stylu
- kompenzaci diabetu s HbA<sub>1c</sub> v normě a s odstraněním hypoglykemií
- TK pod 130/80 mm Hg
- abstinenci kouření
- záměnu ACE-inhibitorů a AR-blokátorů v léčbě hypertenze během gravidity za bezpečnější léky
- oftalmologické konzultace

**Sledování během gravidity** znamená společnou péči diabetologa, nefrologa, gynekologa a oftalmologa. Sledují se glykemické profily, HbA<sub>1c</sub>, TK, hmotnost, přítomnost otoků, metabolické laboratorní odběry, proteinurie za 24 hodin, zkrácená clearance, cystatin C, moč a sediment, moč na bakteriální vyšetření, krevní obraz, AT III, protein C a S, APC-rezistence, genetické vyšetření a ultrazvuk, PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) jako marker vývojových vad, oční pozadí nejméně v každém trimestru.

**Terapie během gravidity** zahrnuje kompenzaci diabetu s udržováním HbA<sub>1c</sub> v normě. V diabetické dietě během gravidity bílkoviny spíše nemezujeme, obzvláště pokud je přítomna proteinurie, hrozí riziko hypotrofie plodu. Hodnoty TK se doporučuje udržovat pod 130/80 mm Hg, a to pomocí metyldopy, labetalolu, beta-blokátorů a retardovaného nifedipinu. Pravidelné podávání diuretik se nedoporučuje vzhledem k riziku trombocytopenie u plodu, je možné jednorázové podání jen v nutném

případě. Podle oftalmologa pokračují i oftalmologická ošetření.

Ve **III. trimestru** jsou kontroly vhodné nejlépe každý týden. Při náhlé změně TK nebo progresi otoků je třeba zvážit hospitalizaci k přešetření funkce fetoplacentární jednotky vzhledem k riziku preeklampsie. Společně s porodníkem a neonatologem se plánuje porod.

**Porod diabetičky s nefropatií** je vhodné zajistit kontinuální infuzí 10% glukózy s krátkodobým inzulinem s monitorováním glykemií po 2–3 hodinách. Antihypertenzní medikace se užívá před porodem perorálně. Během porodu je pacientka kontinuálně monitorována po stránce TK a EKG. Provádí se oxymetrie matky i plodu a je vhodné využít i ST-analýzátor ke sledování ST-úseků EKG plodu. Kontinuálně se sleduje rovněž kardiokografie (KTG). Rozhodnutí o způsobu ukončení porodu v případě preeklampsie patří porodníkovi.

**Během šestinedělí** se rychle vracíme k dávce inzulinu před graviditou v prevenci hypoglykemií. Upravuje se antihypertenzní léčba, i když i v šestinedělí je často ještě potřebná. Provádí se oftalmologická kontrola. V případě předčasného porodu je vhodné vyšetření novorozence dětským neurologem a provedení ultrazvuku mozku. Před propuštěním je vhodné k zachování kontinuity péče provést aktuální laboratorní odběry.

### Závěr

Diabetická nefropatie nebývá dle výsledků řady studií ovlivněna graviditou, ale gravidita může být velmi podstatně ovlivněna diabetickou nefropatií. Nejlepší prevencí komplikací je zavedení důsledného programu předkoncepční péče o diabetičku s diabetickou nefropatií.

### Literatura

1. American Diabetes Association: Position statement on diabetic nephropathy. *Diabetes Care* (Suppl 1) 2000; 23: S69–S72.

2. Bartoš V, Pelikánová T. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf 1996: 291–300.

3. Bertolatus JA et al. Advances in the Treatment of Diabetic Nephropathy and Long-Term Outcomes in Renal Transplantation. American Society of Nephrology/International Society of Nephrology World Congress of Nephrology. San Francisco, California, October 13–17, 2001.

4. Davison JM et al. Renal disorders. In: Creasy RK, Resnick R et al. *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice*. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders 1999: 873–94.

5. Girling JC, Dornhorst A. Pregnancy and diabetes mellitus. In: Pickup J, Williams G. *Textbook of Diabetes*. London: Blackwell Publishers 1997: 72.1–72.33.

6. Hare JW, White P. Pregnancy in diabetes complicated by vascular disease. *Diabetes* 1977; 26: 953–955.

7. Hare JW. The management of diabetes in pregnancy. *Comprehensive Therapy* 1982; 8/6: 17–20.

8. Jensen DM et al. Early microalbuminuria is an important predictor of development of preeclampsia in women with Type 1 diabetes – results from a nationwide Danish study. The International Diabetes Federation Abstract Volume of the 18th Congress. 2003; A 254.

9. Kimmerle R et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995; 38: 227–235.

10. Mogensen CE. Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function test. In: Mogensen CE. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. 3. ed. London: Kluwer Academic Publishers 1996: 11–12.

11. Reece EA, Coustan DR et al. Diabetic nephropathy: pregnancy performance and fetomaternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 56–66.

12. Rossing K, Parving HH et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45(1): 36–41.

13. Worcester S. Counseling key with diabetic nephropathy (Before Pregnancy). *Ob Gyn News* 2003; 45(1).

MUDr. Alena Adamíková  
www.bnzlin.cz

e-mail: adamikova@bnzlin.cz

Došlo do redakce: 14. 2. 2004

Přijato k otištění: 14. 2. 2004



# Stenóza renálních tepen u diabetiků

L. Trešlová<sup>1</sup>, I. Rychlík<sup>1</sup>, O. Lang<sup>2</sup>, D. Chroustová<sup>2</sup>, M. Anděl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. M. Anděl, CSc.

<sup>2</sup>Klinika nukleární medicíny 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prim. MUDr. O. Lang

**Souhrn:** Vztah diabetu a makrovaskulárních komplikací je dobře známý. Akcelerovaným aterosklerotickým procesem mohou být postiženy i renální tepny. Stenóza renálních tepen není ve všeobecné populaci příliš častá, nalézáme ji u 1–5 % hypertoniků. Její výskyt se zvyšuje s věkem, s délkou trvání hypertenze, u kuřáků, u diabetu a při extrarenálním aterosklerotickým postižení. Ve vybrané populaci, jakou představují např. diabetici s hypertenzí, s aterosklerózou koronárních tepen a cév dolních končetin nebo s renální insuficiencí, výskyt stenózy renálních tepen významně stoupá. V diferencially diagnostické rozvaze bychom měli pomýšlet na možnost stenózy renální tepny při špatně korigovatelné hypertenzi, při zhoršení renálních funkcí nebo vzniku akutního renálního selhání v souvislosti s léčbou antihypertenziv, při progresi renální insuficience nebo při etiologicky nejasné nefropatii u starších nemocných s projevy generalizované aterosklerózy. Vhodným screeningovým vyšetřením je dopplerovská sonografie se stanovením RI (index rezistence), jako doplňující vyšetření je možné užít dynamickou scintigrafii ledvin s podáním ACE-inhibitoru, průkaznější je použití CT-nebo lépe MR-techniky. Nejpřesnější diagnózu přináší provedení angiografie renálních tepen, avšak při její indikaci musíme zvážit nejen přínos a rizika vyšetření, ale měli bychom mít i možnost současného provedení revaskularizačního výkonu (angioplastika, stent). Je důležité identifikovat nemocné, kteří budou mít z revaskularizace prospěch. Včasná diagnóza aterosklerotického postižení renálních tepen umožní zintenzivnit opatření k prevenci progresu choroby (resp. renální insuficience), přizpůsobit farmakoterapii a případně provést včas invazivní intervenci.

**Klíčová slova:** stenóza renálních tepen – aterosklerotická renovaskulární choroba – diabetes mellitus

## Renal artery stenosis in patients with diabetes mellitus

**Summary:** The relation between diabetes and macrovascular complications is well known. Among many others, renal arteries could be affected frequently by accelerated atherosclerotic process. Renal artery stenosis (RAS) is not a common disease in general population, but it is found at about 1–5% out of hypertensive persons. Its occurrence increases with age, long-lasting history of hypertension, among smokers, diabetics and with the extent of presence extrarenal atherosclerotic changes. In selected population, as are e.g. diabetics with hypertension and/or coronary arteries disease and/or peripheral vascular disease, and/or with renal insufficiency, the prevalence of RAS rises significantly. As far as the RAS diagnostic process is concern, it should be considered in case of poorly corrected hypertension (despite of treatment), or in case of deterioration of renal function (or event with the development of acute renal failure) in connection with the use of antihypertensive agents, or among elderly patients with the signs of general atherosclerosis in case of progression of renal insufficiency or in case of nephropathy of unknown origin. A helpful screening method is Doppler ultrasonography with the RI (resistance index) assessment, but also captopril scintigraphy or CT and MRI techniques can be used. However, the most precise diagnosis is reached with the use of renal angiography, but the risks/benefit ratio should be considered carefully. As well, the possibility of simultaneous revascularization (angioplasty or stenting) should be available. It is a matter of true, than the most important is to identify patients, who will benefit from revascularization. Early diagnosis of RAS enables us to intensify the prevention of further progress of renal disease, to adjust pharmacotherapy and, in case of need, to perform an invasive intervention.

**Key words:** renal artery stenosis – atherosclerotic renovascular disease – diabetes mellitus

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) představuje významný rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy. Makrovaskulární komplikace jsou u diabetiků častější, vyskytují se v mladším věku, postihují stejně obě pohlaví a postižení cév je difuznější. Ateroskleróza koronárního řečiště, mozkových cév a cév dolních končetin je u diabetiků významnou příčinou morbidit a mor-

talit, prognózu nemocných zlepšuje revaskularizační výkon provedený na podkladě včas indikovaného angiografického vyšetření. Méně často je pomýšleno na to, že akcelerovaným aterosklerotickým procesem mohou být postiženy i tepny renální.

## Epidemiologie

Stenóza renálních tepen (renal artery stenosis – RAS) není ve všeobecné

populaci příliš častá, nalézáme ji u 1 % mírných hypertoniků, u 5 % osob se středně těžkou hypertenzí [1]. U pacientů ve věku nad 50 let je stenóza způsobená v 60–97 % aterosklerotickým postižením, naproti tomu u mladších osob, převážně žen ve věku 15–40 let, je častější příčinou fibromuskulární dysplazie [2]. Výskyt aterosklerotické stenózy se zvyšuje s věkem, při dlouhotrvající hy-

pertenzi, u kuřáků, při diabetu a při současném aterosklerotickém postižení břišní aorty a mezenterických tepen. Je přítomna u 7 % osob ve věku nad 65 let a u 20–45 % pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo aortoiliakální aterosklerózou [3].

V selektované populaci u diabetiků a u nemocných s extrarenálním aterosklerotickým postižením výskyt RAS významně stoupá. Signifikantní stenóza alespoň 1 renální tepny byla nalezena v několika studiích u 16–17 % hypertenzních diabetiků [4,5] a u 30–40 % osob, u kterých byla indikována arteriografie pro ischemickou chorobu cév dolních končetin (ICHDK) [6]. U koronarografovaných je udáván současný výskyt stenózy renální tepny u 10–28 % osob [6,7], u pacientů s terminálním renálním selháním v 10–40 % [8]. V sekčních nálezech při pitvě pacientů starších 75 let mělo 45 % pitvaných více než 50% stenózu alespoň 1 renální arterie [6].

### Klinické projevy

Stenóza renální arterie může být asymptomatická, nebo může vést k renovaskulární hypertenzi a ke vzniku ischemické nefropatie. Za kritickou stenózu se považuje radiologicky prokázaná více než 70% oboustranná stenóza renálních tepen, nebo jednostranná stenóza tepny anatomicky či funkčně solitární ledviny. RAS je progresivní onemocnění, hemodynamicky významná stenóza vede k redukci renálního parenchymu a renálních funkcí. Ve více než 15 % terminálního selhání ledvin je přítomna významná ischemická nefropatie [8].

V diferenciálně diagnostické rozvaze bychom měli uvažovat o RAS při zhoršení renálních funkcí nebo akutním renálním selháním způsobeným léčbou hypertenze (resp. po podání inhibitorů ACE nebo blokátorů AT<sub>1</sub>-receptorů), při akceleraci arteriální hypertenze a její obtížné korekci kombinací antihypertenziv ne-

bo při zhoršení renálních funkcí u starších nemocných s aterosklerotickými změnami aorty, mezenterických tepen, s ICHS a ICHDK, kteří nemají známou nefropatii.

Hlavním důvodem k vyšetření je naděje, že korekce stenózy povede ke zlepšení renální funkce.

### Diagnostické metody

Při fyzikálním vyšetření je někdy možné zjistit šelest nad renálními tepnami. Při sonografickém vyšetření ledvin může svědčit pro možnou stenózu asymetrie ve velikosti ledvin (při změření dlouhé osy ledvin je nutný rozdíl nejméně 1 cm). Za vhodné screeningové vyšetření je považována duplexní dopplerovská sonografie renálních tepen a intrarenálních tepen [9]. Při tomto vyšetření hodnotíme několik parametrů spektrální křivky získané v duplexním (či triplexním) režimu: (1) maximální systolickou rychlost (v kmeni renální tepny se za horní hranici normy považuje hodnota < 150 cm/s); (2) konfiguraci počátečního systolického úseku křivky, kdy hodnotíme strmost systolického nárůstu kvantifikovaného stanovením hodnot akceleračního času – AT (norma < 70 ms) a systolické akcelerace – A (norma > 300 cm/s<sup>2</sup>); (3) stanovení indexu rezistence – RI, definovaného vzorcem: (maximální systolická – telediastolická rychlost)/telediastolická rychlost; normální hodnoty RI v segmentálních a interlobárních tepnách dospělých jsou v rozmezí 0,64 ± 0,05; (4) stanovení indexu pulzatility – PI, definovaného vzorcem: (maximální systolická – telediastolická rychlost)/časový průměr z maximálních rychlostí toku v srdeční revoluci; normální hodnoty u dospělých jsou v rozmezí 0,7–1,4. Výhodou stanovení PI je, že jako jediný index zohledňuje vliv srdeční frekvence na celkovou změnu periferní rezistence.

Za přímé známky hemodynamicky významné RAS považujeme nález lokálního narušení toku v oblasti

stenózy a těsně za ní, při kterém je hlavním kritériem zvýšení maximální systolické rychlosti. S tímto kritériem většinou vystačíme, takže není zpravidla nutné používat dříve doporučenou kvantifikaci renoaortálního indexu (při RAS > 60 % je poměr maximální rychlost ve stenóze/systolická rychlost v aortě vyšší než 3,5).

Za nepřímé známky RAS považujeme změny v hodnocení spektrálního záznamu z intrarenálních, tedy segmentálních a interlobárních tepen. Za stenózou dochází k oploštění jinak velmi strmé části spektrální křivky v okamžiku nárůstu rychlosti k systolickému maximu, kterou označujeme jako „pulsus tardus et parvus“.

Z dalších neinvazivních metod je užívána kaptoprilová scintigrafie ledvin. Dynamická scintigrafie ledvin (nefrografie) je standardní vyšetřovací metoda umožňující zobrazit průchod radiofarmaka ledvinami a jeho kvantifikaci. ACE-inhibitory blokují vazokonstrikční efekt angiotenzinu II na vas efferens, který udržuje intraglomerulární tlak. Jejich použití způsobí pokles filtračního tlaku a glomerulární filtrace, což se projeví změnou scintigramu a nefrogramu. Vliv ACE-inhibitoru na nefrogram se liší podle použitého radiofarmaka. U pacientů se známky ledvinného selhání volíme <sup>99m</sup>Tc MAG3, u pacientů s normální funkcí ledvin je možno použít <sup>99m</sup>Tc MAG3 i <sup>99m</sup>Tc DTPA se stejným výsledkem [10].

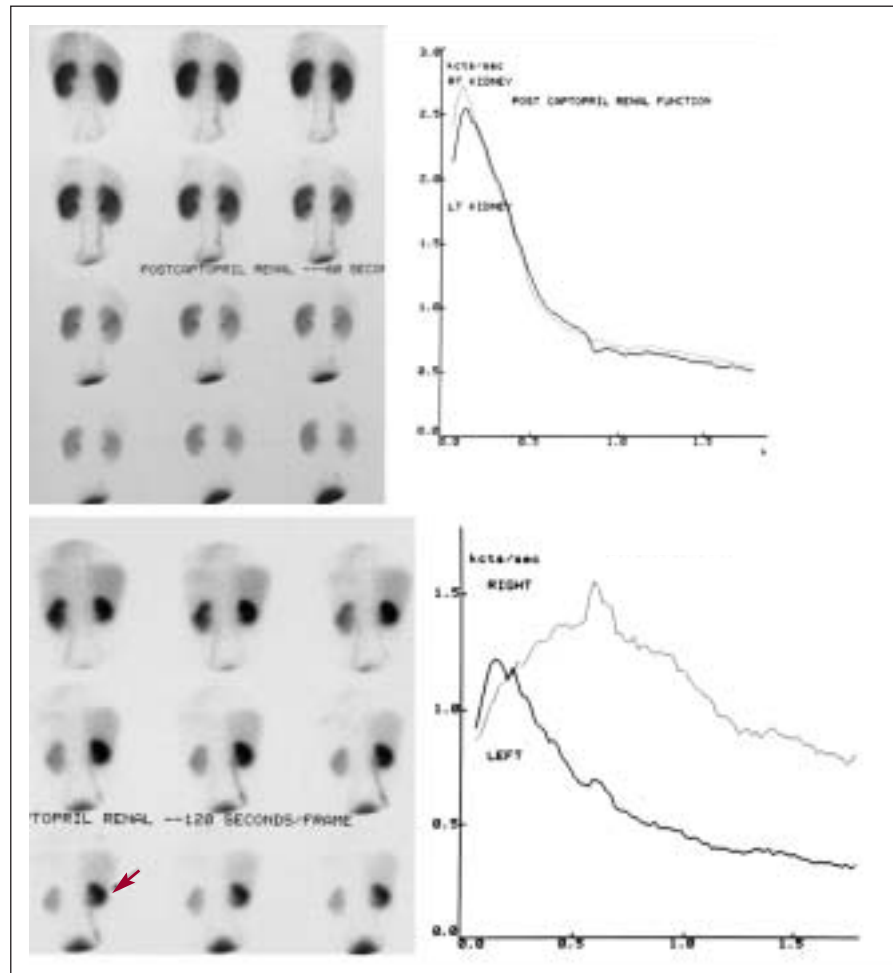
Z ACE-inhibitorů užívaných při nefrografii jsou největší klinické zkušenosti s kaptoprilem, proto se dynamická scintigrafie ledvin s ACE-inhibitory nazývá kaptoprilová nefrografie bez ohledu na použitý ACE-inhibitor [11]. Kaptopril se používá nejčastěji v dávce 25–50 mg, jinou variantou je intravenózní podání enalaprilátu pomalou infuzí v dávce 0,04 mg/kg váhy.

Diagnostická kritéria kaptoprilové scintigrafie ledvin nejsou plně standardizovaná, test je třeba hodnotit

komplexně. Informativní jsou jak scintigrafické obrazy (scintigramy), tak nefrografické křivky [12]. Nefrogramy je možno hodnotit pomocí kvantitativních a kvalitativních (semikvantitativních) parametrů. Pro interpretaci nálezů kaptoprilové scintigrafie ledvin bylo doporučeno rozdělit závěry vyšetření do 3 skupin podle výše pravděpodobnosti renovaskulární hypertenze na vysokou (> 90 %), střední (10–90 %) a nízkou (< 10 %) [12,13]. Nejvíce specifickým diagnostickým kritériem pro renovaskulární hypertenzi je změna nefrogramu způsobená ACE-inhibitorem ve srovnání s bazální studií [9] (obr. 1). Efektivita kaptoprilové nefrografie závisí na prevalenci renovaskulární hypertenze ve vyšetřované populaci, celková senzitivita a specifita testu pro diagnostiku renovaskulární hypertenze se pohybuje kolem 90 % [14].

Z hlediska klinické praxe je vhodné interpretovat nálezy s vyšší specificitou než senzitivitou. Svědčí pro to i data, uváděná v práci Lina et al, kteří vyšetřili 60 pacientů s diabetickou nefropatií a revascularizovali pouze 10, u kterých výsledek vyšetření s vysokou pravděpodobností svědčil pro renovaskulární hypertenzi. Všichni pacienti měli po výkonu dobře kontrolovanou hypertenzi i zachovanou funkci ledvin. Zbývajících 50 pacientů, kteří měli výsledek se střední nebo nízkou pravděpodobností, bylo léčeno ACE-inhibitorem nebo kombinovanou léčbou. Po minimálně 6měsíčním sledování měli všichni dobře kontrolovanou hypertenzi i zachovanou funkci ledvin [15].

Diagnostika renovaskulární hypertenze je obtížnější než anatomická detekce stenózy renální tepny. Angioplastika stenotické tepny provedená jen na základě anatomického nálezu může mít jen malý nebo žádný efekt na funkci ledvin nebo krevní tlak. Proto je nezbytné zjistit hemodynamický efekt přítomné stenózy



**Obr. 1. Vliv ACE-inhibitoru na kinetiku  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 v ledvinách.**

*Horní řada* – bazální studie; *dolní řada* – studie s ACE-inhibitorem, vlevo scintigramy, vpravo nefrogramy. Bazální studie má normální scintigramy i nefrogramy, po ACE-inhibitoru je na scintigramech patrná retence  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 v parenchymu pravé ledviny (šipka), která se na nefrogramu projeví opožděním  $T_{\max}$  a zvýšením 20/max, které svědčí pro prodloužený tranzit radiofarmaka ledvinou při poklesu filtračního tlaku v glomerulu a sníženého toku moči v tubulech.

zy před intervencí, a tím identifikovat pacienty, kteří budou z revascularizace profitovat [8]. Kaptoprilová nefrografie představuje specifický funkční test, který přímo vyšetřuje systém renin-angiotenzin. Při správném provedení a interpretaci je tedy schopná s vysokou přesností předpovědět efekt revascularizační terapie [16].

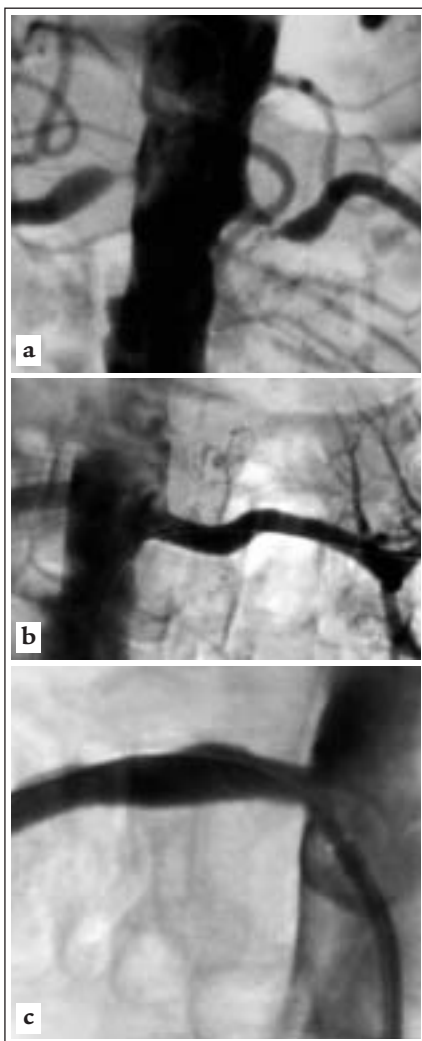
Z jiných vyšetřovacích metod je možno použít MR-angiografie nebo CT-angiografie. Zlatým standardem zatím stále zůstává angiografie renálních tepen. Při její indikaci musíme zvážit přínos a možná rizika vyšetření

(nefrototoxicita kontrastní látky, cholesterolová mikroembolizace). Měla by být provedena na pracovišti, na němž je možné současně provést revascularizaci – angioplastiku, zavedení stentu (obr. 2).

### Terapie

Pokusem o revascularizaci se řeší se stenózy nad 70 %. Perkutánní transluminální angioplastika případně se zavedením stentu je jednodušší a většinou stejně účinná jako chirurgický výkon. U stenóz mezi 50–70 % se snažíme o revascularizaci jen tehdy, pokud nelze korigovat krevní





**Obr. 2. 85letý muž s oboustrannou stenózou renálních tepen, PTA a zavedení stentů do obou renálních tepen v jedné době (zapůjčeno z RTG dokumentace doc. MUDr. M. Bulvase, CSc., invazivní angiologie II. interní kliniky 3. LF a FN Královské Vinohrady, Praha).**

**a) stav před zavedením;**

**b) stav po zavedení stentu vlevo;**

**c) stav po zavedení stentu vpravo.**

tlak ani kombinací hypotenziv, při pozitivním kaptoprilovém testu a při RI pod 0,80.

Ne všichni nemocní mají prospěch z revaskularizace, ke zlepšení renálních funkcí dochází jen u 60–80 %

pacientů, u nemocných v chronické renální insuficienci dokonce jen u 25–30 %.

Je proto důležité identifikovat ty nemocné, kteří budou mít z revaskularizace prospěch.

Sporný výsledek můžeme očekávat při RI nad 0,80, při přítomnosti proteinurie nad 1,0 g/24 hod či glomerulární filtraci pod 0,4 ml/s, při věku nad 65 let a při absenci nočního poklesu krevního tlaku [8].

Mezi opatření konzervativní léčby patří změna životního stylu, zanechání kouření, redukce nadváhy, optimální kompenzace diabetu, léčba dyslipidemie, hyperurikemie a antiagregační terapie.

### Závěr

Na závěr lze shrnout, že problematika RAS u diabetiků je tématem poměrně podceňovaným a z pohledu rutinní péče problémem nedostatečně řešeným. Přitom je zřejmé, že zejména v posledních 10–15 letech, především v souvislosti se zlepšením péče a tedy i delším přežíváním diabetiků 2. typu, je prevalence i incidence RAS na vzestupu. Včasná diagnóza renovaskulární choroby umožní zintenzivnit preventivní opatření proti progresi renální choroby, přizpůsobit farmakoterapii, případně včas provést invazivní intervenci, a tím předejít závažnému poškození ledvin.

### Literatura

1. Böhm M et al. Indikationen zur renovasographie und zur perkutanen transluminalen Nierenarteriendilatation. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 150–156.
2. Preston RA et al. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. J Hypertens 1997; 15(12): 1365–1377.
3. Textor SC. Managing renal arterial disease and hypertension. Curr Opin Cardiol 2003; 18(4): 260–267.

4. Valabhji J et al. Prevalence of renal artery stenosis in Type 2 diabetes and coexistent hypertension. Diabetes Care 2000; 25: 539–543.

5. Courreges JP. Prevalence of renal artery stenosis in type 2 diabetes. Diabetes Metab 2000; 26: 90–96.

6. Nicholls AJ. The impact of atherosclerotic renovascular disease on diabetic renal failure. Diabet Med 2002; 19(11): 889–894.

7. Horáčková M. Vaskulární nefropatie (dělení, etiopatogeneze, epidemiologie, diagnostika a léčba). Aktuality v nefrologii 2003; 4: 130–138.

8. Radermacher J et al. The right diagnostic work-up: investigating renal and renovascular disorders. J Hypertens 2003; 21(Suppl S2): S19–S24.

9. Eliáš P et al. Dopplerovská ultrasonografie. Hradec Králové: Nucleus 1998: 151–167.

10. Taylor A. Radionuclide renography: a personal approach. Semin Nucl Med 1999; 29: 102–127.

11. Prigent A. The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues. Eur J Nucl Med 1993; 20: 625–644.

12. Nally JW jr et al. Diagnostic criteria of renovascular hypertension with captopril renography. Am J Hypertens 1991; 4: 749–752.

13. Taylor A et al. Consensus report on ACE inhibitor renography for detecting renovascular hypertension. J Nucl Med 1996; 37: 1876–1882.

14. Taylor A Jr et al. Clinical applications of renal scintigraphy. Am J Roentgenol 1995; 164: 31–41.

15. Lin CC et al. Usefulness of captopril renography to predict the benefits of renal artery revascularization or captopril treatment in hypertensive patients with diabetic nephropathy. JDC 2002; 16: 344–346.

16. Fine JE. Interventions in renal scintigraphy. Semin Nucl Med 1999; 29: 128–145.

MUDr. Ludmila Trešlová  
www.fnkv.cz  
e-mail: treslova@fnkv.cz

Doručeno do redakce: 25. 4. 2004

Přijato k otištění: 25. 4. 2004

# Antihypertenční léčba diabetické nefropatie

J. Olšovský

Diabetologické centrum II. interní kliniky Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Souhrn:** Autor se zabývá specifikou léčby hypertenze u nemocných s diabetickou nefropatií (DN). Všímá si zejména důkazů, které byly podány a upřednostňují některé skupiny antihypertenziv při terapii tohoto postižení.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus – diabetická nefropatie – hypertenze

## Antihypertensive treatment of diabetic nephropathy

**Summary:** The author concentrates on specific aspects of hypertension treatment in patients with diabetic nephropathy (DN). He concentrates especially on given evidences, which lead to preference of some groups of antihypertensive drugs in treatment of this condition.

**Key words:** diabetes mellitus – diabetic nephropathy – hypertension

## Úvod

Diabetická nefropatie představuje specifické postižení ledvin diabetiků, které se rozvíjí na podkladě mikroangiopatie. Jedná se o chronickou komplikaci diabetes mellitus (DM), která se vyskytuje jak u 1. typu (DM1T), tak u 2. typu (DM2T). U DM1T je tato komplikace častější, ale vzhledem ke skutečnosti, že výskyt DM2T je v našich podmínkách asi 20krát vyšší, setkáváme se v praxi s tímto postižením častěji u pacientů s DM2T. Tato komplikace značně ovlivňuje nejen kvalitu života nemocného, ale i jeho životní prognózu. Tím mám na mysli zkrácení života nemocného navzdory skutečnosti, že je dnes zcela běžná možnost náhrady funkce ledviny, a to cestou hemodialýzy, peritoneální dialýzy anebo cestou transplantace ledviny. Mnohem efektivnější metodou, než ke zlepšení prognózy nemocného řešit nutnost náhrady funkce ledviny, je zachycení co nejčasnějších stadií tohoto postižení a optimální léčba v této fázi. Základními faktory, které ovlivňují progresi diabetické nefropatie, jsou optimální kontrola krev-

ního tlaku, ideální kompenzace diabetu a odpovídající dieta s přiměřeným množstvím bílkovin.

V dalším textu bude věnována pozornost právě optimální kompenzaci – kontrole tlaku krve (TK) u nemocných s diabetickou nefropatií. Jestliže je, dle World Health Organisation/International Society of Hypertension (WHO/ISH) Guidelines for the Management of Hypertension, 1999 cílovou hodnotou TK u diabetika 130/80 mm Hg a méně, pak u nemocného s proteinurií nad 1 g je cílová hodnota ještě nižší, a to pod 125/75 mm Hg. Takto stanovené cílové hodnoty krevního tlaku souvisí se snahou zabránit vzniku nebo zpomalit progresi přítomných orgánových komplikací hypertenze, dále se snahou snížit kardiovaskulární a cerebrovaskulární riziko, ale v neposlední řadě i se snahou ovlivnit renální mortalitu (nutnost náhrady funkce ledvin) a zpomalit progresi onemocnění ledvin.

K farmakologické léčbě hypertenze u nemocných s DN je třeba přistupovat individuálně, podle pokročilosti onemocnění. V iničiálních

stadiích se může jednat o monoterapii, ale od počátku je možná i kombinovaná léčba. Časem je k dosažení cílových hodnot TK nutná kombinace více antihypertenziv. Požadavky ideálního antihypertenziva přitom nesplňuje žádná ze základních skupin antihypertenziv. Požadavky na ideální antihypertenzivum s ohledem na diabetickou nefropatii jsou uvedeny v tab. 1. Možný postup volby antihypertenční léčby u diabetika s nefropatií ukazuje tab. 2. K dispozici je i fixní kombinace např. ACEI + diuretikum, AT1-blokátor + diuretikum, ACEI + blokátor kalciového kanálu.

### Tab. 1. Požadavky ideálního antihypertenziva u diabetické nefropatie.

- dlouhodobý účinek
- ovlivnění systémové i glomerulární hypertenze
- antiproteinurický efekt
- extrarenální eliminace
- metabolická neutralita
- dobrá tolerance

**Tab. 2. Možný postup při volbě antihypertenziva u pacientů s DN.**

1. zahájení léčby ACEI u DM1T a AT1-blokátory u DM2T, případně u 1. typu při intoleranci ACEI
2. v případě nedostatečného účinku (není dosažena cílová hodnota TK) a při známkách převodnění přidat **diuretika**
3. v případě nedostatečného efektu a bez převodnění přidat **blokátory kalciových kanálů**
4. při nedostatečném účinku přidat **beta-blokátory** nebo **centrální sympatolytika**
5. při nedostatečném účinku přidat **selektivní alfa-blokátory** nebo **přímá vazodilatancia**

**Tab. 3. Přehled studií prokazujících nefroprotektivitu AT1-blokátorů.**

nefroprotektivita v *pozdějších* stadiích DN:

RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan)

IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)

nefroprotektivita v *časné* fázi DN – mikroalbuminurie:

IRMA-2 (Irbesartan Micro-Albuminuria type-2 diabetes mellitus in hypertensive patients)

MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with VALsartan)

### Jednotlivé skupiny antihypertenziv ve vztahu k diabetické nefropatii

**ACE-inhibitory** (ACEI) snižují glomerulární filtrační tlak, snižují proteinurii, omezují trofický vliv angiotenzinu II na glomeruly, tubuly a ledvinové intersticiu. Dávku ACEI je třeba upravovat dle filtrační schopnosti, s jejím poklesem je nutno dávku redukovat. Opatrnosti je třeba z hlediska rizika hyperkalemie. Po nasazení léčby dochází ke vzestupu sérového kreatininu, který je obrazem poklesu filtračního tlaku. Pokud tento vzestup nepřesáhne 30 % původní hodnoty sérového kreatininu, není důvod k vysazení léčby. Je známo, že ACEI mohou snížit účinnost lidského rekombinantního erythropoetinu, který může být indikován z důvodu sekundární anémie u DN. Přednosti ACEI z hlediska snížení kardiovaskulárního rizika byly prokázány řadou studií. Zde bych chtěl jen připomenout za všechny studii HOPE a následně MICRO-HOPE s ramiprilem.

**Blokátory AT1-receptorů** byly dříve zástupnými léky ACEI při je-

jich intoleranci, ale následně byla přinesena řada důkazů o jejich přednostech, zejména u diabetiků 2. typu. Existují i důkazy pro výhodnost jejich kombinace s ACEI u diabetické nefropatie. U této skupiny antihypertenziv chybí oproti ACEI úvodní pokles glomerulární filtrace při zachovalém antiproteinurickém účinku. Nebezpečí hyperkalemie existuje i u této lékové skupiny. K nefroprotektivě AT1-blokátorů jsou z roku 2001 k dispozici 4 studie. Jejich přehled uvádí tab. 3. Ve studii RENAAL bylo prokázáno 25% snížení incidence zdvojnásobení výchozí hodnoty sérového kreatininu a 28% snížení výskytu terminálního selhání ledvin v podskupině léčené losartanem oproti placebo, při srovnatelných hodnotách dosaženého TK a při možné kombinaci s jinými antihypertenzivy, s výjimkou ACEI. Současně bylo prokázáno i snížení hospitalizací pro srdeční selhání o 32 %, dále pokles proteinurie v průběhu 4 let o 35 % a zpomalení rychlosti progresu nefropatie o 18 % ve skupině léčené

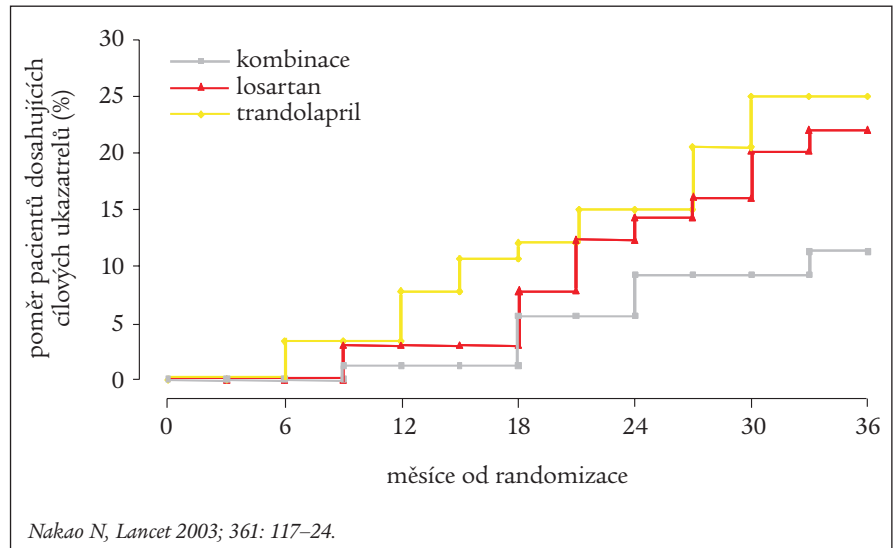
losartanem. Studie IDNT (srovnávala irbesartan, amlodipin a placebo) prokázala snížení kombinovaného cíle o 20 % u irbesartanu vs placebo a o 23 % u irbesartanu vs amlodipin. Kombinovaným cílem bylo přitom zdvojnásobení sérového kreatininu, terminální selhání ledvin a úmrtí. Vedlejšími výsledky této studie bylo snížení hospitalizací pro srdeční selhání o 23 % u irbesartanu vs placebo a snížení nefatálních infarktů myokardu o 41 % u amlodipinu vs placebo. Další 2 studie prokazují nefroprotektivitu AT1-blokátorů v časně fázi diabetické nefropatie, a to ve fázi mikroalbuminurie. Studie IRMA-2 prokázala dosažení normoalbuminurie u 34 % nemocných léčených irbesartanem (v dávce 300 mg) oproti 21 % pacientů léčených placebem, kteří měli dříve mikroalbuminurii. Ve studii MARVAL bylo dosaženo normoalbuminurie valsartanem (80 mg) u 29,9 % oproti 14,5 % pacientů léčených amlodipinem (5 mg) po 24 týdnech léčby, a to při dosažení srovnatelných hodnot systolického a diastolického krevního tlaku. Dále jsou k dispozici výsledky studie LIFE, která prokázala snížení kardiovaskulární morbidity a mortality při porovnání losartanu vs atenololu. Na základě těchto a ještě dalších výsledků jsou dle doporučení ISH a ESH považovány AT-1-blokátory za 5. skupinu základních tříd antihypertenziv, vedle diuretik, beta-blokátorů, blokátorů kalciových kanálů a ACEI. Jsou doporučeny u hypertenze se současným výskytem DM2T s diabetickou nefropatií, se současnou přítomností hypertrofie levé komory, při intoleranci ACEI a pro kombináční terapii u těžších forem hypertenze.

V poslední době jsou přinášeny i důkazy o významu **kombinace ACEI a AT1-blokátorů** z hlediska nefroprotektivity. K dispozici jsou například výsledky studie COOPERATE, publikované v Lancetu v roce 2003.

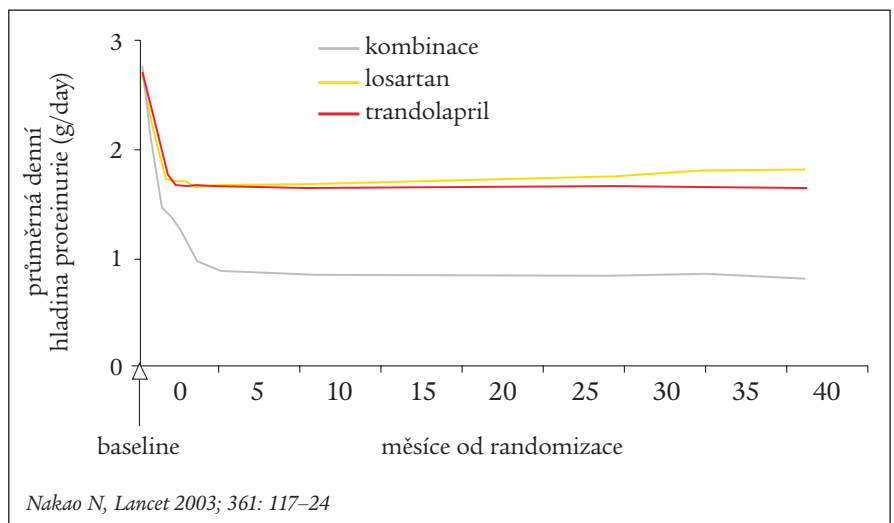


Tyto výsledky ukazují grafy 1 a 2. Jedná se o porovnání monoterapie ACEI (trandolapril 3 mg) a monoterapie AT1-blokátory (losartan 100 mg) a jejich kombinace v neredukované dávce po 36 měsících sledování. Prokázán byl statisticky významný pokles proteinurie, větší u kombináční terapie v porovnání s oběma způsoby monoterapie. Dále se statisticky významně snížil podíl nemocných, kteří dosáhli kombinovaného cílového parametru, významněji u kombinace ACEI a AT1-blokátor než u obou způsobů monoterapie. Kombinovaným cílovým parametrem přitom bylo selhání ledvin a zdvojnásobení sérového kreatininu oproti vstupním hodnotám. Studie COOPERATE nebyla provedena u nemocných s diabetickou nefropatií, ale toto porovnání bylo provedeno u nemocných s IGA nefropatií. U tohoto onemocnění má však vzestup proteinurie na progresi onemocnění stejný vliv, jako je tomu u diabetické nefropatie. Ostatně v souladu s výsledky studie COOPERATE jsou i 2 recentní publikace Parvingovy skupiny u diabetiků 1. typu a také 2. typu, které prokazují, že kombináční terapie ACEI a AT1-blokátorů má výraznější antiproteinurický efekt než maximální dávka jen ACEI.

**Diuretika** mají prokázanou kardioprotektivitu. Jsou nezbytným prostředkem pro řešení situace, kdy dochází k retenci tekutin. Při normální filtrační schopnosti ledvin lze využít jak thiazidová diuretika, tak kalium šetřící diuretika, tak i jejich kombinaci. Thiazidy ztrácejí účinnost při sérovém kreatininu kolem 220  $\mu\text{mol/l}$ , kdy je třeba je nahradit kličkovými diuretiky, která mají ale menší antihypertenzní účinek. Své opodstatnění může mít i kombinace thiazid + kličkové diuretikum pro synergický efekt. Thiazidy navíc velmi dobře potencují antihypertenzní účinek jak ACE-inhibitorů, tak AT1-blokátorů. Nevýhodou je na druhé straně jejich negativní metabolický účinek, rostoucí se zvyšováním dávky.



**Graf 1. COOPERATE: dosažení cílových ukazatelů.**



**Graf 2. COOPERATE: ovlivnění proteinurie.**

**Blokátory kalciových kanálů** snižují glomerulární tlak a permeabilitu dilatací aferentní i eferentní arterioly. Mají menší nefroprotektivitu než ACEI a AT-1 blokátory. Při použití blokátorů kalciového kanálu není potřeba redukovat dávky s klesající funkcí ledvin. Nemají negativní metabolický účinek na sacharidový a lipidový metabolismus. Nevylívají ortostatické obtíže a bronchokonstrikci.

**Beta-blokátory** mají prokázanou kardioprotektivitu a mohou mít v individuálních případech i další indikace a přednosti u konkrétního nemocného. Z metabolických důvo-

**Tab. 4. Přehled HD odstranitelných a neodstranitelných antihypertenziv.**

- Hemodialýzou *odstranitelná* antihypertenziva:
- hydrofilní beta-blokátory
  - inhibitory ACE (kromě fosinoprilu)
  - metyldopa
  - monoxidil
- Hemodialýzou *neodstranitelná* antihypertenziva:
- blokátory kalciových kanálů
  - AT1-blokátory
  - adrenergní látky – centrální alfaagonisté
  - nehydrofilní beta-blokátory
  - alfa- + beta-blokátory

dů jsou výhodnější kardioselektivní beta-blokátory, nutno ale připomenout, že s rostoucí dávkou kardioselektivita klesá. Metabolicky výhodnější než neselektivní beta-blokátory jsou i beta-blokátory s ISA, nejsou ale vhodné u nemocných s projevy autonomní srdeční neuropatie.

**Ostatní antihypertenziva** jsou velmi často nutná pro kombináční terapii, aby se dařilo dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku. Využívány jsou jak alfa-blokátory, tak centrálně působící léky i přímé vazodilátory. Z hlediska pozitivního vlivu na inzulínovou rezistenci je ze skupiny centrálně působících léků vhodné zejména použití selektivních agonistů imidazolinových receptorů.

Protože potřeba antihypertenzní terapie přetrvává i v době nutnosti náhrady funkce ledviny, je u pacientů léčených hemodialýzou (HD) nutné mít pro praxi přehled, která antihypertenziva jsou hemodialýzou odstranitelná a která nikoliv. U medikamentů, které jsou HD odstranitelné, je třeba upravovat režim užívání těchto léků ve dny, kdy je HD prováděna. Přehled HD odstranitelných a neodstranitelných antihypertenziv uvádí tab. 4.

#### Literatura

1. Cífková R. Hypertenze a diabetes mellitus. In: Widimský J et al. Hypertenze. Praha: Triton 2002: 291–301.
2. Monhart V. Renální hypertenze. In: Widimský J et al. Hypertenze. Praha: Triton 2002: 318–338.
3. Olšovský J. Hypertenze a diabetes mellitus. In: Špinar J, Vítovec J, Zicha J et al. Hypertenze, diagnostika a léčba. Praha: Grada 1999: 121–128.
4. The heart outcomes prevention evaluation study investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
5. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

MUDr. Jindřich Olšovský

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

e-mail: [jindrich.olsovsky@fnusa.cz](mailto:jindrich.olsovsky@fnusa.cz)

Doručeno do redakce: 30. 4. 2004

Přijato k otištění: 30. 4. 2004