

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Nefropatie u pacientů s diabetem 2. typu

V USA se za posledních 10 let incidence diabetické nefropatie zvýšila o 150 %. Obdobný trend můžeme pozorovat také v Evropě. Mezi dialyzovanými mají diabetici o 22 % vyšší jednorocní mortalitu a o 15 % vyšší pětiletou mortalitu ve srovnání s nediabetiky.

První známkou poškození ledvin u diabetiků 2. typu je nejčastěji mikroalbuminurie (20–200 µg albuminu/min.), která se objevuje u 20–40 % pacientů po 10–15 letech trvání onemocnění. Makroalbuminurie (>200 µg albuminu/min.) postihuje 20–40 % pacientů po 15–20 letech trvání diabetu. Hypertenze a proteinurie urychlují pokles glomerulární filtrace.

Pro prevenci nefropatie jsou důležitá pravidelná vyšetření moči na bílkovinu. Vyšetření se provádí při zjištění diabetu a poté při negativním výsledku alespoň jednou ročně. Pokud je výsledek pozitivní, je nutné mikroalbuminurii potvrdit a kvantifikovat určením poměru albuminu ke kreatininu ve vzorku ranní moči nebo měřit albuminurii v průběhu 24 hodin. Izolovaná mikroalbuminurie nebo makroalbuminurie jsou známkou diabetické nefropatie, zatímco přítomnost dalších patologických močových nálezů ukazuje na jiné onemocnění ledvin. Dalším nálezem potvrzujícím nefropatii je retinopatie.

Studie UKPDS prokázala, že těsná kontrola glykémie perorálními antidiabetiky nebo inzulinem snižuje u diabetiků 2. typu riziko diabetické nefropatie a dalších mikrovaskulárních komplikací. V podskupině obézních diabetiků snížil metformin riziko nefropatie stejně jako ostatní hypoglykemizující léky a kromě toho signifikantně redukoval také riziko infarktu myokardu. Při renální insuficienci však pro riziko vzniku laktátové acidózy nelze metformin použít.

Tricet procent diabetiků 2. typu má v době zjištění onemocnění také hypertenzi, a když se rozvine nefropatie, trpí hypertenzí téměř 70 % z nich. Vysoký krevní tlak urychluje progresivní vzestup albuminurie a ztrátu renálních funkcí. Účinná antihypertenzní léčba je dobrou prevencí. Zvláště efektivní jsou ACE inhibitory a antagonisté receptorů pro angiotenzin II (sartany), které redukují riziko vzniku nebo progresu nefropatie. Jak ukázaly výsledky velkých klinických studií, riziko hyperkalemie je během léčby těmito léky nízké (1,5 %).

Dihydropyridinové kalciové blokátory (nifedipin, amlodipin) mohou proteinurii zhoršit a akcelarovat nefropatii. Tyto nálezy jsou v rozporu s účinkem nedihydropyridinových kalciových blokátorů (diltiazem a verapamil), které proteinurii snižují. Betablokátory mají na léčbu diabetické nefropatie příznivý vliv. Ve studii UKPDS měly betablokátory a ACE inhibitory na mikroalbuminurii a makroalbuminurii, stejně jako na rozvinutou nefropatii u diabetiků 2. typu, srovnatelný příznivý vliv. Antiproteinurický vliv inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (ACEI, AIIA) se zvyšuje restrikcí sodíku v dietě a současnou léčbou diuretiky nebo nedihydropyridinovými kalciovými blokátory.

Optimální hodnota krevního tlaku u diabetiků 2. typu zatím není jasná. V nedávných studiích nebyl u těchto pacientů zjištěn rozdíl v počtu kardiovaskulárních příhod při diastolickém krevním tlaku 70–84 torrů nebo 85 torrů a vyšším. Při diastolickém tlaku pod 70 torrů se počet kardiovaskulárních příhod naopak zvýšil o 11 % na každých 5 torrů, o které diastolický krevní tlak poklesl pod tuto hodnotu. Současně se zvýšila mortalita.

Dyslipidemie je u diabetiků, zvláště u těch s nefropatií, velmi častá. Metaanalýza 13 kontrolovaných studií prokázala, že statiny u pacientů s chronickým ledvinovým onemocněním snižují proteinurii a chrání glomerulární filtraci. Tento jejich účinek zatím není zcela objasněn.

Omezení bílkovin a fosforu v dietě (0,6 g bílkovin/kg/den a 500–1 000 mg fosforu/den) u některých pacientů brzdí pokles glomerulární filtrace, snižuje krevní tlak a stabilizuje ledvinné funkce. Již omezení bílkovin na 0,8 g/kg/den u diabetiků 1. typu zpomalil progresi konečných stadií ledvinného selhání. U diabetiků 2. typu zatím neexistují velké randomizované studie sledující vliv bílkovinné restrikce na ledvinné funkce.

Kouření, kromě zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění, je u diabetiků 2. typu nezávislým rizikovým faktorem pro vznik nefropatie a je spojené s rychlou ztrátou ledvinných funkcí. Samotné zanechání kouření snižuje riziko progresu onemocnění o 30 %.

Klinická doporučení ADA (American Diabetes Association) a CDA (Canadian Diabetes Association) pro prevenci a léčbu nefropatie u diabetiků 2. typu: screening mikroalbuminurie (při zjištění diabetu a poté jednou ročně), dobrá kontrola arteriálního krevního tlaku (STK < 130 mmHg a DTK < 80 mmHg), těsná kontrola glykémie (HbA_{1C} < 7 %), příjem bílkovin dietou nesmí přesáhnout 0,8 g/kg/den a změna životního stylu (nekouřit, redukce hmotnosti, cvičit, omezit solení a alkohol). ACE inhibitory jsou doporučovány u nemocných s počínající i rozvinutou nefropatií. Statiny je nutné snížit hladinu LDL-cholesterolu pod 2,6 mmol/l.

Pro diabetickou nefropatii jsou klíčové prevence a odhalování počátečních stadií onemocnění. Pokud se již nefropatie rozvinula, je nutné zaměřit léčbu na potlačení progresu ledvinného poškození a na prevenci kardiovaskulárních komplikací. Inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron (ACEI, AIIA) snižuje účinně krevní tlak i proteinurii. Sedm dní po zahájení léčby těmito léky nebo po zvýšení jejich dávky je nutná kontrola sérové hladiny kreatininu a draslíku. Pokud tyto léky nejsou v monoterapii schopné normalizovat krevní tlak, přidáváme betablokátory, diuretika nebo nedihydropyridinové kalciové blokátory. Alfablokátory a dihydropyridinové kalciové blokátory přidáváme až jako poslední.

Stejná léčba je doporučována u diabetiků 2. typu bez mikroalbuminurie, jako prevence diabetické nefropatie. Inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron se používají i u normotenzních diabetiků s mikroalbuminurií, pokud je dobře tolerují. Restrikce dietní bílkoviny byla přesně studována pouze u diabetiků 1. typu, ale bude

zřejmě prospěšná i pro diabetiky 2. typu. Snížení cholesterolu statiny nejenom snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění, ale také zpomaluje progresi ledvinového selhání.

Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. NEJM 2002; 346: 1145–1151.

Aortální stenóza

Aortální stenóza je nejčastější srdeční chlopenní vadou v USA. Důvody jsou dva: za prvé se asi 1–2 % populace rodí s bikuspidální aortální chlopní, která je náchylná ke vzniku stenózy a za druhé se aortální stenóza vyvíjí s věkem a populace stárne.

Na aortální stenózu většinou upozorní ejekční systolický šelest na pravém horním okraji sternu, který se propaguje do krku. Pokud jde minimálně o středně těžkou stenózu, šelest dosahuje vrcholu v pozdní systole a pulzace na karotidách se opoždí.

Aortální stenóza se od aortální sklerózy odlišuje stupněm chlopenního postižení. U aortální sklerózy jsou chlopně abnormálně zhrubělé, ale obstrukce vytékající krve je minimální, zatímco u aortální stenózy dochází k měřitelné obstrukci. Malé hemodynamické poruchy se objevují při redukci plochy aortálního ústí z normálních 3–4 cm² na 1,5–2 cm². Dalším zmenšením aortálního ústí na čtvrtinu normální velikosti již vzniká těžká obstrukce a progresivní tlakové přetížení levé komory. Koncentrická hypertrofie, která se vyvíjí jako odpověď na toto přetížení, je adaptivní i maladaptivní současně. Zatímco zvětšená svalová hmota umožňuje levé komoře překonat obstrukci, hypertrofický myokard má nedostatečné koronární zásobení (snížená koronární rezerva) vedoucí k diastolické a systolické dysfunkci a k projevům městnavé srdeční slabosti.

Neexistuje efektivní medikamentózní léčba těžké aortální stenózy. Aortální stenóza je mechanická překážka krevního toku, která musí být mechanicky (operativně) korigována. U dětí s vrozenou aortální stenózou, kde jsou listy aortální chlopně pouze spojené, stačí balónková valvulotomie. U dospělých s kalcifikovanými chlopněmi balónková valvulotomie přináší pouze dočasnou subjektivní úlevu a nezlepšuje přežívání. Účinnou léčbou je pouze náhrada chlopně. Studie jednoznačně prokázaly, že pokud v důsledku aortální stenózy vznikne angina pectoris, synkopy, dušnost nebo jiné známky srdečního selhání, přežívání nemocných se dramaticky zkracuje, dokud není chlopeň nahrazena. Z 35 % nemocných s aortální stenózou, kteří trpí anginou pectoris, jich polovina umírá do 5 let. Z 15 % pacientů se synkopami polovina umírá do 3 let a z 50 % nemocných trpících dušností umírá polovina do dvou let.

Symptomy se objevují pokud střední tlakový gradient na aortální chlopni překročí 50 mmHg nebo pokud plocha aor-

tálního ústí klesne pod 1 cm². Symptomatictí nemocní s těžkou aortální stenózou jsou jednoznačně indikováni k náhradě chlopně. Naproti tomu u asymptomatických pacientů, přestože mají těžkou stenózu, je prognóza bez operace velmi dobrá. Přibližně 1–2 % z nich však náhle umírá nebo dochází k rychlému rozvoji symptomů onemocnění a poté k náhlé smrti.

Je tedy nutné operovat nemocné s těžkou asymptomatickou aortální stenózou? Názory zatím nejsou jednotné. Riziko operační mortality je přes nejlepší podmínky asi 1 % a komplikace přímo spojené s umělou chlopní (tromboembolizmus, krvácení během antikoagulační léčby, uvolnění umělé chlopně, infekční endokarditida) postihují 1 % operovaných ročně. Echokardiograficky a zátěžovými testy však lze identifikovat nemocné, kteří budou mít z operace prospěch. Pacienti s asymptomatickou aortální stenózou, jejichž tlakový gradient je vyšší než 64 mmHg (rychlost průtoku krve chlopní nad 4 m/s) mají vysoké riziko vzniku symptomů. Zátěžové testy jsou schopné odhalit nemocné s latentními symptomy.

Pacienti s dysfunkcí levé komory a velkým tlakovým gradientem (nad 40 mmHg) mají velmi dobré operační výsledky. Po operaci se funkce levé komory většinou normalizuje. Naproti tomu pacienti se sníženou ejekční frakcí a malým transvalvulárním gradientem (menším než 30 mmHg) mají vysoké operační riziko a 3–5 let po operaci jich přežívá pouze polovina. Příčinou je těžká porucha stažlivosti myokardu a nadměrné dotížení.

Echokardiografie je indikována u všech nemocných s podezřením na aortální stenózu, stejně jako u nemocných se známým onemocněním, u kterých došlo ke vzniku symptomů nebo se změnil fyzikální nálezní. Vznik anginy pectoris, synkop nebo dušnosti u pacientů s těžkou aortální stenózou je důvodem k neodkladné chlopenní náhradě. Echokardiografický nálezní tlakového gradientu nad 64 mmHg u nemocných s těžkou asymptomatickou aortální stenózou je indikací k pečlivému sledování. Někteří autoři u těchto nemocných doporučují zátěžové testování (nikdy ne u symptomatických pacientů), aby bylo možné identifikovat osoby vhodné k operačnímu řešení.

Pooperační prognóza pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory je dobrá, pokud střední transvalvulární tlakový gradient přesahuje 40 mmHg. Proto pouze nízká ejekční frakce levé komory není kontraindikací operačního řešení. Prognóza pacientů s nízkým gradientem a nízkou ejekční frakcí je horší.

Předběžné nálezy ukazují, že pacienti se středně těžkou aortální stenózou (tlakový gradient nad 20 mmHg a plocha aortálního ústí pod 1,2 cm²), kteří vyžadují operaci srdce z jiných důvodů (např. aortokoronární bypass), by měli současně podstoupit náhradu aortální chlopně.

Carabello BA. NEJM 2002; 346: 677–682.