

Příprava diabetika 1. typu k transplantaci ledviny

Prof. MUDr. František Saudek, DrSc.

Klinika diabetologie Centra diabetologie IKEM

Selhání ledvin u diabetika 1. typu

Diabetické onemocnění ledvin vzniká v průběhu života asi u 20–40 % pacientů s diabetem. U pacientů s diabetem 1. typu se zpravidla neobjevuje dříve než po deseti letech. Je provázeno zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění a dalších komplikací diabetu a asi ve 25 % případů vyústí v konečné selhání ledvin. Pacienti s neurčitou diagnózou, sekundární anémií, obtížně léčitelným krevním tlakem, sekundárním hyperparatyreoidismem, renálním kostním onemocněním, elektrolytovými poruchami a obecně všichni pacienti, jejichž chronické onemocnění ledvin (CKD) se blíží 4. stadiu (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 0,50 ml/s/1,73 m²), mají být sledováni v nefrologické ambulanci.¹

Incidence terminálního selhání ledvin roste s délkou trvání diabetu 1. typu. Kromě nepochybných individuálních dispozic značně závisí na kvalitě léčby diabetu. Při stejné délce trvání diabetu se projevuje spíše dříve u osob, které onemocněly diabetem až ve vyšším věku.

Podle poměrně přesných údajů z finské populace, která se v tomto ohledu nemusí příliš lišit od naší, incidence terminálního selhání ledvin u pacientů s diabetem 1. typu v posledních 20 letech klesala, a to zejména díky zlepšujícím se standardům pro kvalitu léčby hyperglykemie, hypertenze a dalších metabolických odchylek. Navzdory tomu vývoj terminálního selhání ledvin lze dnes očekávat po 30 letech trvání nemoci asi u 7 % diabetiků 1. typu.² Podle údajů z USA může být toto číslo až dvojnásobné a po 40 letech může překračovat 25 %.³ Protože mnozí onemocněli již v dětství, jedná se často o osoby ve věku mezi 30 a 50 lety. U více než 300 pacientů, kteří v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) podstoupili od roku 2004 kombinovanou transplantaci ledviny a pankreatu, činil průměrný věk 43 let a transplantace byla provedena v průměru po 27 letech trvání diabetu 1. typu.

Možnosti léčby

Nejvhodnější způsob náhrady funkce ledvin představuje pro pacienty s diabetem 1. typu transplantace ledviny. Ta může být provedena samostatně nebo v kombinaci

s transplantací slinivky břišní nebo s transplantací Langerhansových ostrůvků. Tolerance hemodialýzy či peritoneální dialýzy je u těchto pacientů horší než u většiny pacientů bez diabetu. Rozsáhlá studie ze Spojených států amerických u pacientů s diabetem, kteří byli zařazeni na čekací listinu pro transplantaci ledviny, ukázala, že relativní riziko úmrtí do čtyř let po transplantaci ledviny bylo 0,32 oproti těm, u kterých se transplantaci nepodařilo zrealizovat, a to navzdory počátečnímu operačnímu riziku.⁴ Výhodu představuje preemptivní transplantace ledviny od žijícího dárce, kdy dialýzu vůbec není nutné zahajovat. Ještě lepší dlouhodobé výsledky může ale mít kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu,⁵ což je nutné brát v úvahu zvláště u osob s velmi nestabilním průběhem diabetu. Není-li tedy dostupná možnost transplantace samotné ledviny od žijícího dárce, představuje v našich podmínkách pro většinu pacientů nejvhodnější metodu kombinovaná transplantace.⁶ Jako alternativa pro pacienty s vyšším kardiovaskulárním rizikem je nyní také dostupná možnost kombinované transplantace ledviny a izolovaných Langerhansových ostrůvků. Jednotlivé možnosti shrnuje **tabulka 1**.

Kdy uvažovat o transplantaci

Diabetes 1. typu je celoživotní onemocnění. Sledování albuminurie a funkce ledvin je součástí pravidelného vyšetření, které by se mělo provádět u každého pacienta jedenkrát ročně a při zjištění nefropatie častěji.¹ Nález pokročilé chronické renální insuficience by tedy pro pacienta, diabetologa ani nefrologa neměl být překvapením. Rozhodně při přechodu do stadia G3b (eGFR < 0,75 ml/s/1,73 m²) je vhodné pacienta informovat o pravděpodobném postupném zhoršování a vysvětlit mu možnosti, které se do budoucna nabízejí. Bude dostatek času zvážit přínos i rizika jednotlivých postupů a projednat možnost transplantace ledviny od žijícího dárce. Při významně snížené funkci ledvin komplikace diabetu často nepředvídatelně progredují a pozdní rozhodnutí o možné transplantaci se může stát příčinou nově vzniklé kontraindikace. Je v kompetenci příslušného nefrologa

TAB. 1 Možnosti léčby terminálního selhání ledvin u pacienta s diabetem 1. typu

Léčebná možnost	Indikace
Hemodialýza či peritoneální dialýza	Kontraindikace transplantačního výkonu, neschopnost pacienta spolupracovat po transplantaci; přechodné řešení do transplantace
Transplantace ledviny od žijícího dárce	Preferovaná metoda, je-li vhodný dárce k dispozici. Může být později následována izolovanou transplantací pankreatu
Transplantace ledviny a pankreatu	Pokud není k dispozici žijící dárce ledviny, preferovaná metoda pro většinu pacientů s diabetem 1. typu a přiměřeným operačním rizikem
Transplantace ledviny a Langerhansových ostrůvků	Alternativní možnost pro pacienty s vyšším operačním rizikem
Transplantace ledviny od zemřelého dárce	Vysoké riziko pro kombinovanou transplantaci představuje obezita, inzulinová rezistence, diabetes 2. typu

se zkušenostmi s transplantační léčbou rozhodnout, zda transplantace bude připadat v úvahu, a pokud ano, ve spolupráci s transplantačním centrem včas zajistit potřebná vyšetření a přípravu k náhradě funkce ledvin. Pokud připadá v úvahu kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu (eventuálně ostrůvků), je nutné zajistit podrobné vyšetření v Centru diabetologie IKEM.

Obecně se předpokládá, že optimální by bylo, kdyby se transplantaci podařilo zrealizovat ještě před zahájením dialyzační léčby. To je možné zajistit pouze v případě transplantace od žijícího dárce, kdy je vhodné transplantaci naplánovat při hodnotě glomerulární filtrace $< 0,2 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. Při stejné hodnotě je možné také pacienta zařadit na čekací listinu pro transplantaci ledviny od zemřelého dárce, ale naděje na její realizaci před nutným zahájením dialyzační léčby je malá. Ke kombinované transplantaci ledviny a pankreatu je vhodné pacienta zařadit již při hodnotě glomerulární filtrace $< 0,3 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. Pokud se tak stane, transplantace se před započatím dialýzy uskuteční asi v polovině případů. Bohužel ale je u mnohých pacientů kombinovaná transplantace zvažována vinou lékařů či pacientů až po řadě měsíců či roků léčby dialýzou. V některých případech je pak transplantace pro zrychlený rozvoj komplikací již kontraindikována.

Vyšetření a indikace

Diabetici 1. typu s pokročilou formou diabetického onemocnění ledvin (stadium CKD 3 a vyšší) mají zpravidla rozvinuté také další komplikace diabetu. Z hlediska tolerance transplantační léčby je nejdůležitější vyloučit závažné formy srdečního onemocnění, které nelze léčebně korigovat. Infarkt myokardu a srdeční selhání jsou nejčastějšími příčinami úmrtí brzy po transplantaci. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin stojí často za ztrátou funkce štěpu i v pozdějším období, častěji než rejekce. Koronarografické vyšetření, které se provádí nyní téměř u všech kandidátů transplantace, odhalí závažné vaskulární změny (více než 70% stenóza na jedné i více koronárních tepnách) asi u 30 % dosud asymptomatických pacientů. V mnoha případech se podaří stav korigovat radiologickou intervencí nebo aortokoronárním bypassesem, takže je možné pacienta

zařadit na čekací listinu později. Rizikovými faktory jsou kromě vyššího věku obezita a kouření.

U pacientů dosud nedialyzovaných může koronarografie zhoršit reziduální funkci ledviny s nutností dialyzační léčby. Podle stupně rizika kardiovaskulárního onemocnění (negativní anamnéza, nízký věk, nekuřáci) může proto někdy postačovat zátěžové dobutaminové echokardiografické vyšetření. Většinou je však provedení koronarografie vhodné.

Dalším pro diabetiky specifickým vyšetřením je vyloučení aktivního syndromu diabetické nohy a stanovení rizika jeho vzniku po transplantaci. Relativní kontraindikací jsou pokročilé stenózy či uzávěry v oblasti pánevních, stehenních a bérkových tepen a recidivující trofické defekty končetin.

Téměř bez výjimky mají kandidáti transplantace pokročilou polyneuropatii, na které se podílí také onemocnění ledvin. Pacienti s diabetem 1. typu ve stadiu chronického selhání ledvin mají pravidelně také známky diabetické retinopatie. Porucha vizu ani slepota nejsou kontraindikací transplantace, nicméně je třeba včas ošetřit a preventivně stabilizovat proliferativní formy s rizikem krvácení a progredující formy makulárního edému. Riziko nitroočního krvácení je u pacientů s pokročilými formami diabetické retinopatie po zahájení hemodialýzy zvýšené.

Výsledek transplantace mohou komplikovat a někdy i pokazit psychologické a sociální faktory. Před transplantací je nutné posoudit schopnost pacienta dlouhodobě spolupracovat a dodržovat léčebná opatření.

Pro výběr vhodného způsobu transplantační léčby je potřeba potvrdit charakter diabetu. Kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu či ledviny a ostrůvků se provádí téměř výhradně jen u pacientů s diabetem 1. typu, kteří nemají výraznější inzulinovou rezistenci. Diabetici 2. typu mají zpravidla normální nebo vysoké hodnoty C-peptidu. Výjimečně se může jednat o některou méně častou formu diabetu, např. typu MODY (maturity-onset diabetes of the young) či diabetes v důsledku onemocnění exokrinního pankreatu či po pankreatektomii. Kombinovaná transplantace je sice pro pacienta bezprostředně náročnější, nicméně vede zpravidla k úplné či téměř úplné normalizaci

glykemie, eliminuje riziko hypoglykemiĚ a v dlouhodobĚm prŮbĚhu zmĚrňuje prŮbĚh makro- a mikrovaskulárnĚch komplikací. Kontrola diabetu po transplantaci ledviny je často obtĚžná, zvláštĚ u pacientŮ, kteřĚ mají závažnou poruchu zraku, pokročilou autonomní neuropatii v oblasti gastrointestinálnĚho traktu anebo trpĚí syndromem porušenĚho vnĚmání hypoglykemie. Za určitĚch okolností proto u nich dáváme přednost kombinované transplantaci ledviny a pankreatu před transplantací samotné ledviny od žijícího dárce.

Sledování a léčba pacientŮ zařazených na čekací listinu

KromĚ běžných vyšetření odpovídajících stupni renální funkce či dialyzačnímu lĚčení je nutné sledovat pacientovu zpŮsobilost k transplantaci a případnou zmĚnu hlásit do transplantačního centra.

Čtyřikrát ročně se do spádového transplantačního centra posílá krevní sérum na vyšetření tzv. cytotoxických protilátek, podle nichž lze odhadovat riziko positivity tzv. křížové zkoušky (cross-match) mezi dárce a příjemcem. Současně se zde skladuje sérum k provedení křížové zkoušky při aktuální možnosti transplantace. Aby mohla být transplantace provedena, musí být výsledek negativní.

Mimořádnou pozornost je nutné věnovat sledování dolních končetin. NovĚ zjištěný trofický defekt či ischemie jsou častými kontraindikacemi, jež bývají zjištěny až v den možné transplantace.

Důležitá pro prŮbĚh a výsledek transplantační lĚčby je pacientova informovanost. K tomuto účelu každý pacient zařazovaný v Centru diabetologie podstoupí cílenou edukaci a měl by být vybaven informativní příručkou.⁷

Jedenkrát ročně je nutné znovu kompletovat podrobnĚjší předtransplantační vyšetření, např. posouzení chirurgem, posouzení potřeby kontrolní koronarografie apod. To u pacientŮ zařazených ke kombinované transplantaci ledviny a pankreatu probíhá na Klinice diabetologie Centra diabetologie IKEM.

LĚčba diabetu 1. typu provázenĚho chronickou nedostatečností ledvin je často obtĚžná, nicménĚ i v takto pokročilĚm stavu záleží na její úrovni. PodmĚnkou je pravidelnĚ monitorování glykemie, s výhodou za použití kontinuálních podkožních senzorŮ. Hodnota glykovanĚho hemoglobinu může být v tomto stadiu nedostatečným ukazatelem. PrŮměrná glykemie by nemĚla překračovat 10 mmol/l a zároveň je nutné se vyhnout závažnĚjším hypoglykemiím, které mohou být pro pacienta i fatální. Uvažuje se, že normoglykemie náhle navozená po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu může vést k přechodnému zhoršení diabetické retinopatie a případnĚ i neuropatie. Dlouhodobá dekompenzace před transplantací představuje relativní kontraindikaci pro zařazení na čekací listinu.

ZávĚr

Transplantace ledviny u pacientŮ s diabetem 1. typu a konečným selháním ledvin výrazně zlepšuje přežívání i kvalitu života ve srovnání s dialyzačními metodami. NejčastĚji se provádĚí kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu, protože současnĚ vede k normalizaci glykemií bez potřeby inzulinu a dietních restrikcí. Transplantace samotné ledviny je vhodná, zejmĚna pokud je k dispozici žijící dárce. Náležitá dlouhodobá příprava umožňuje správnou indikaci transplantace a zlepšuje předpoklady pro dlouhodobý ůspěch.

LITERATURA

1. Pelikánová T, Viklický O, RychlĚk I, et al. DoporučenĚ postupy při diabetickĚm onemocnĚní ledvin. *Klin Biochem Metab* 2018;26:43–54.
2. Helve J, Sund R, Arffman M, et al. Incidence of End-Stage Renal Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:434–439.
3. Costacou T, Orchard TJ. Cumulative Kidney Complication Risk by 50 Years of Type 1 Diabetes: The Effects of Sex, Age, and Calendar Year at Onset. *Diabetes Care* 2018;41:426–433.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725–1730.
5. Lindahl JP, Hartmann A, Aakhus S, et al. Long-term cardiovascular outcomes in type 1 diabetic patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with living donor kidney transplantation. *Diabetologia* 2016;59:844–852.
6. Saudek F, Girman P, Lipar K, et al. Transplantace pankreatu: současný stav a výhledy do budoucna. *Vnitř LĚk* 2015;61:731–737.
7. Saudek F. Transplantační lĚčba diabetu. Příručka pro pacienty s diabetem a jejich blízké. Praha: Maxdorf, 2018.