

OBSAH

PODĚKOVÁNÍ	5
ÚVOD	6
1. 24-HODINOVÉ MONITOROVÁNÍ KREVNÍHO TLAKU (ABPM)	8
1.1 Přínos ABPM.....	8
1.2 Indikace ABPM v dospělém a dětském věku	9
1.3 Technika ABPM	10
1.3.1 Přístroje a manžety k měření ABPM.....	10
1.3.2 Procedura měření	12
1.3.3 Kvalita záznamu.....	12
1.4 Interpretace výsledků ABPM	13
1.4.1 Parametry získané při měření ABPM.....	13
1.4.2 Referenční standardy a interpretace výsledků	13
1.4.3 Noční pokles TK a interpretace výsledků.....	14
1.4.4 Tlaková zátěž a interpretace výsledků.....	15
1.5 Závěr.....	15
1.6 Použitá literatura ke kapitole 1	16
2. ABPM A DIABETES	20
2.1 ABPM u diabetiků 1. a 2. typu v dospělosti	20
2.1.1 ABPM vs příležitostný TK u dospělých diabetiků 1. a 2. typu	20
2.1.2 Vztah albuminurie a TK na ABPM u diabetiků 1. typu	20
2.1.3 Diurnální rytmus TK diabetiků 1. a 2. typu.....	20
2.2 ABPM u dětí s diabetem typu 1.....	21
2.2.1 Hodnoty TK a TF u dětí a adolescentů měřené pomocí ABPM	21
2.2.2 Cirkadiánní rytmus TK u dětí, adolescentů a mladých dospělých diabetiků 1. typu	21
2.3 Souhrn dosavadních poznatků	22
2.4 Použitá literatura ke kapitole 2	26
3. HYPERTENZE U DĚTÍ S DIABETEM MELLITEM 1. TYPU - ČASTÁ, ALE OBTÍŽNĚ DIAGNOSTIKOVATELNÁ SKUTEČNOST	29
3.1 Hypotézy a cíle práce	29
3.2 Materiál.....	30
3.2.1 Soubor pacientů.....	30
3.2.2 Metody	30
3.2.3 Příležitostné měření TK	30
3.2.4 24hodinové monitorování krevního tlaku – ABPM	30
3.2.5 Definice normotenze a hypertenze na ABPM	31
3.2.6 Laboratorní vyšetření	31
3.2.7 Statistická analýza dat	31
3.3 Výsledky.....	32
3.4 Diskuse	36
ZÁVĚR	39
3.5 Použitá literatura ke kapitole 3	40

PODĚKOVÁNÍ

Mé vřelé díky patří mému školiteli prof. MUDr. J. Jandovi, CSc. za čas a pomoc, kterou mi při studiu a vzniku práce věnoval, a Doc. MUDr. J. Feberovi, FRCP (Dptm. of Pediatrics. CHEO, University of Ottawa, Canada) za jeho rady při statistickém zpracování souboru a pomoc při publikaci výsledků. Poděkovat chci také prof. MUDr. J. Slanému, CSc. za podporu, kterou mi poskytl na klinice, aby tato práce mohla vzniknout. Zvláštní poděkování bych také chtěla vyslovit prof. MUDr. J. Hergetovi, DrSc., který měl mimořádné pochopení pro problémy externího studenta postgraduálního studia a bez jehož pomoci bych se neobešla.

Dále chci poděkovat všem kolegům a spolupracovníkům, kteří mi pomáhali při vyšetřování pacientů předkládaného souboru, jmenovitě MUDr. Vlastě Janštové, MUDr. Janě Černé, MUDr. Zitě Obdržálkové a MUDr. Astridě Šulákové z Kliniky dětského lékařství Fakultní nemocnice v Ostravě. Všem ostatním kolegům pediatrům děkuji za jejich spolupráci při odesílání pacientů k vyšetření. Paní Miroslavě Kopcové, paní Pavle Ďulové, paní Heleně Ďurčákové, paní Nadě Kaválkové, paní Janě Petrášové, paní Karle Grocholové z ambulantního traktu KDL FN Ostrava jsem velmi zavázána za jejich obětavou pomoc při provádění ABPM.

Zvláštní poděkování patří mé rodině a přátelům, kteří mne podporovali a povzbuzovali a bez jejichž pochopení a podpory bych tuto práci nedokončila.

V Ostravě 21. 6. 2010

MUDr. Terezie Šuláková

ÚVOD

Diabetes mellitus 1. typu patří mezi častá a závažná chronická onemocnění dětského věku. S objevem inzulínu se onemocnění stalo léčitelným a s dalším zdokonalováním substituční terapie se dále zlepšuje i metabolická kontrola onemocnění. Děti a dospívající na substituční léčbě jsou schopni vést kvalitní plnohodnotný život a se svojí nemocí přecházejí do dospělého věku. Současný systém péče o dětské a dospívající diabetiky je v ČR zajištěn na vysoké úrovni často přesahující péči o tuto věkovou skupinu v západních zemích. Pediatri se o diabetiky až na výjimky starají až do jejich ukončeného 19. roku života a pak předávají odborníkům pro dospělé. Diabetes mellitus 1. typu však patří stále mezi nevléčitelná onemocnění a dospívání a dospělost dlouhodobě léčených diabetiků tak přináší nové otázky a výzvy - především vznik a rozvoj s diabetem svázaných pozdních komplikací. Spektrum těchto komplikací (především akcelerace aterosklerózy se závažnými důsledky zvláště v oblasti kardiovaskulárního systému a v ledvinách) je dobře známo i u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. U pacientů s 1. typem diabetu se stává situace naléhavější, protože diabetické komplikace ohrožují mladé jedince na počátku jejich životní dráhy. A tak hledání a vyhodnocování faktorů, které mohou hrát roli při vzniku komplikujících stavů u dlouhodobě léčených diabetiků se v posledních desetiletích stalo aktuálním tématem diabetologie.

Významné interindividuální rozdíly v rozvoji těchto komplikací ve smyslu načasování začátku, rychlosti progresu, tíže a typu orgánových projevů jsou dlouhodobě známou skutečností. Nepochybuje se rovněž o geneticky podmíněné dispoziční, její konkrétní substrát na genové úrovni se intenzivně zkoumá. Dlouhodobá klinická zkušenost poskytuje přesvědčivé důkazy o vlivu dobré či špatné kompenzace základní metabolické poruchy pro vznik komplikací. Nejnovější výzkumy ukázaly význam nepříměně neenzymové glykosylace bílkovin vedoucí k postupné ztrátě jejich funkcí, ke které dochází v podmínkách dlouhodobé (ale dokonce i krátkodobé) hyperglykemie.

Ve hře je ale nepochybně ještě celá řada dalších faktorů, jejichž význam a postavení ve složitých etiopagenetických vazbách je předmětem klinických i laboratorních zkoumání. Není zcela jednoduché a často ani jednoznačné odhalit, zda hrají roli primárního nebo akceleračního faktoru či zda se jedná o druhotně vzniklé faktory.

Za samostatný nezávislý rizikový faktor vedoucí k poškození kardiovaskulárního a ledvinného systému je považována arteriální hypertenze. V posledních letech je problematika hypertenze u diabetiků a jejímu významu věnována zvýšená pozornost. Arteriální hypertenze je v dospělé populaci nejčastější komorbiditou spojenou s diabetickou nefropatií (DKD, diabetic kidney disease). Výskyt arteriální hypertenze v populaci diabetiků 2. typu je až 80 %. U diabetiků 1. typu narůstá prevalence arteriální hypertenze s trváním nemoci a udává se okolo 30 – 40 %. V dětské diabetické populaci zatím tyto epidemiologické údaje vztahující se k hypertenzi nejsou dostatečně zpracovány. Přitom je celosvětově pozorován vzestup incidence diabetu mellitu typu 1, zejména u dětí mladších 5 let. Nové impulzy vneslo do této oblasti, podobně jako v hypertenziologii jako vlastním oboru, široké využívání 24hodinového monitorování krevního tlaku - ABPM. Tato metoda umožňuje získat řadu podrobných informací nejen o rozsahu hypertenze, ale i o variabilitě krevního tlaku (TK) v průběhu celých 24 hodin. Ve srovnání s pouhým příležitostným měřením TK tak metoda ABPM poskytuje mnohem komplexnější informace nejen o vlastních hodnotách TK, ale i o jejich variabilitě, časovém průběhu ve smyslu kolísání TK, tepové frekvence (TF) v období bdění, ale především ve spánku. Výsledky tohoto vyšetření odpovídají mnohem lépe skutečným hodnotám TK pacienta, poskytují přesnější odhad budoucího rizika

kardiovaskulární morbidity a mortality a lépe korelují s orgánovými komplikacemi hypertenze (target organ damage, TOD) - než je tomu u příležitostného měření TK.

Pediatři jsou ve srovnání s odborníky pro dospělé ve výhodě v tom smyslu, že kardiovaskulární systém dětí před jakýmkoliv chronickým onemocněním v naprosté většině případů nejeví žádné patologické změny ve smyslu cévních změn systémového, ledvinného i koronárního řečiště. Tyto změny se samozřejmě vyvíjejí postupně a TOD se objevují ve věku, kdy už o pacienty nepečuje pediatr. Není tedy zásluhou pediatrie, že se tyto komplikace u mladistvých neobjevují. Např. mezi více než 5000 pacientů léčených v ČR umělou ledvinou je více než 30 % diabetiků, naproti tomu za posledních 30 let nemuseli u nás pediatričtí nefrologové zařadit do dialyzačního programu ani jednoho diabetika ve věku do 18 let. Pozornost věnovaná pediatrii problematice časných změn kardiovaskulárního systému při hypertenzi a zvláště nefropatiích byla ještě před 10 lety jen okrajová, dnes je jasné, že patologie tohoto systému se rozvíjí již ve věku dospívajících a systematickým úkolem pediatrů by mělo být omezit tyto změny na minimum a předávat své pacienty odborníkům pro dospělé v co nejlepším stavu. Samotná hypertenze patří např. mezi jasné rizikové faktory progresu jakékoliv nefropatie a je logické, že toto platí dvojnásobně pro nefropatii diabetickou. Dosud získaná data vedou k přesvědčení, že pediatři starající se o dětské diabetiky musí věnovat krevnímu tlaku daleko větší pozornost než dosud. Výsledky nedávno publikované studie ESCAPE také jasně ukázaly, že progresi jakékoliv nefropatie lze ovlivnit kontrolou krevního tlaku, a že nestačí spokojit se s nastavením TK „v mezi normy“, ale progresi nefropatie lze zpomalit úpravou TK na hodnoty okolo 50. percentilu normálních hodnot. Právě tato data jsou jistě relevantní i pro mladistvé diabetiky a upozornit na tyto skutečnosti je i smyslem celé předkládané práce.

Předkládaná dizertační práce (56 normostran) je rozčleněna do tří kapitol. První dvě shrnují současný stav poznatků vztahující se k metodě ABPM a využití ABPM u diabetiků a třetí kapitola shrnuje dosažené výsledky. Každá kapitola je ve svém závěru doplněna seznamem literatury vztahující se k dané kapitole, grafy a tabulky jsou včleněny průběžně. V příloze na konci dizertační práce je začleněna kopie prací publikovaných samotnou autorkou.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma „ABPM a hypertenze u dětí s diabetem mellitem typu 1“ vypracovala samostatně a použila jsem pramenů, které cituji a uvádím v přiložené bibliografii.

Práce nebyla finančně podpořena ani grantovou agenturou ani z firemních zdrojů.

V Ostravě 21. 6. 2010

MUDr. Terezie Šuláková

1. 24-hodinové monitorování krevního tlaku (ABPM)

Ambulantní 24 hodinové měření krevního tlaku (běžně se používá názvu ABPM – z angličtiny Ambulatory Blood Pressure Monitoring) se stalo užitečným nástrojem pro hodnocení krevního tlaku, stanovení diagnózy hypertenze a její léčbu u dospělých i dětí. Výhodou ABPM je získání mnohočetných měření nejen v průběhu dne, ale i noci, dále dobrá reprodukovatelnost a lepší korelace výsledků s postižením cílových orgánů než je tomu u příležitostného měření krevního tlaku. Nevýhody měření jsou spíše technického charakteru zejména u dětí nižších věkových skupin.

Při interpretaci získaných hodnot krevního tlaku u dětí nelze použít běžně doporučené percentilové nomogramy pro příležitostné měření krevního tlaku. Pro vyhodnocení ABPM u dětí jsou k dispozici specializované standardizované normy, které lze aplikovat prostřednictvím softwaru ABPM - přístroje. Tyto pediatrické normy byly standardizovány pro dětský věk a při znalosti a dodržení těchto pravidel umožňují rozsáhlé praktické využití této metody i v pediatrii.

1.1 Přínos ABPM

Konvenční příležitostné měření krevního tlaku (TK) ve zdravotnickém zařízení informuje jen velmi omezeným způsobem o skutečné hodnotě TK i o dlouhodobé hemodynamické zátěži a korelaci s cílovým postižením orgánů. Je zatíženo chybami vyplývajícími z metodiky měření (např. nepřesná interpretace Korotkovových fenoménů, nedostatek koncentrace nebo zhoršení vnímání pozorovatele, fenomén hypertenze bílého pláště, velké kolísání krevního tlaku v průběhu dne). Příležitostné měření TK odráží realitu zátěže testovaného subjektu jen ve velmi malém rozsahu [1].

Výhodou ABPM je poskytnutí mnohočetných měření TK pacienta během dne i noci v jemu vlastním prostředí při běžné aktivitě. Ve srovnání s příležitostným měřením TK tak poskytuje mnohem komplexnější informace o úrovni, variabilitě a časovém průběhu TK a tepové frekvence (TF) v období bdění, ale především ve spánku. Výsledky tohoto vyšetření odpovídají mnohem více skutečným hodnotám TK pacienta a lépe korelují s konečnou prognózou.

V dospělé populaci poskytují hodnoty TK a TF, event. i pulzního tlaku, získané prostřednictvím ABPM mnohem přesnější odhad kardiovaskulární morbidity a mortality a lépe korelují s orgánovými komplikacemi - target organ damage (TOD) - než je tomu u příležitostného měření TK [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. O problematice TOD v dětském věku a budoucí morbiditě a mortalitě existuje obecně velmi málo informací. Pouze několik studií prokázalo korelaci mezi hodnotami TK, měřeného pomocí ABPM, a hypertrofií levé srdeční komory, mikroalbuminurií a kreatininovou clearance v této věkové kategorii [9, 10, 11, 12].

ABPM, na rozdíl od příležitostného měření a domácího měření TK (selfmonitoring) - poskytuje informace i o úrovni TK během spánku. U většiny jedinců se objevuje během noci, resp. během spánku 10 – 20% pokles TK. Dle dostupných prací se jeví, že tato změna pravděpodobně více souvisí s vlastním spánkem než s obdobím dne. Bylo prokázáno, že u osob, které spí během dne (např. u pracujících na směny, siesta), TK v době spánku během dne klesá [13, 14, 15].

ABPM stejně jako domácí monitorování TK umožňuje odlišit jedince s hypertenzí bílého pláště a optimalizuje antihypertenzní terapii [16]. Mezi další výhody ABPM metody patří neinvazivnost, vysoká reprodukovatelnost a malý placebo efekt, které ji činí optimální také pro klinické zkoušení léků a výzkumné účely [17]. Dobrá reprodukovatelnost výsledků byla zaznamenána jak u dospělých tak u dětí. Na druhé straně se zdá, že jedno ABPM vyšetření není úplně dostatečné k plné charakteristice

denního profilu TK pro neuspokojivou reprodukovatelnost všech parametrů diurnálního rytmu [18, 19, 20, 21, 22]. ABPM lze částečně nahradit opakovaným domácím monitorováním TK (selfmonitoring). Oba způsoby měření mimo ordinaci se mezi sebou prakticky neliší a hodnoty TK jsou v obou případech významně nižší, než je tomu u TK měřeného v ordinaci. Obě metody přesněji hodnotí TK ve srovnání s příležitostným měřením TK ve zdravotnickém zařízení. Domácí měření však nemůže poskytnout informace o TK v průběhu spánku [23].

Mezi nevýhody ABPM patří vyšší pořizovací cena přístroje, určité nepohodlí pacienta při častém nafukování manžety, riziko technických artefaktů a nutnost omezení větší fyzické aktivity v průběhu monitorování. Někteří pacienti mohou mít v průběhu vyšetření narušenou kvalitu spánku. V ojedinělých případech vedlo použití ABPM ke kožním problémům nebo tromboflebitidám [16].

1.2 Indikace ABPM v dospělém a dětském věku

Indikace ambulantního monitorování krevního tlaku ABPM v dospělém věku byly modifikovány Evropskou hypertenzní společností v r. 2003 a znovu v r. 2005 [17] a jsou shrnuty v tabulce č. 1.

Tabulka č. 1: Indikace ABPM v dospělém věku (tabulka)

Oficiální indikace:	Možné indikace:
1. podezření na hypertenzi bílého pláště	8. starší osoby
2. podezření na noční hypertenzi	9. ověřování účinku antihypertenzních léků
3. možná maskovaná HT	10. diabetes mellitus 1. typu
4. stanovení nočního poklesu TK	11. autonomní dysfunkce (např. diabetická vegetativní dysautonomie)
5. těžká/rezistentní hypertenze	12. ortostatická hypotenze
6. hypertenze v těhotenství	
7. epizodická hypertenze	

Pro prvních sedm indikací panuje všeobecná shoda, ostatní se považují za fakultativní. Vzhledem k velkému množství osob, které v dospělosti trpí hypertenzí, však zůstává z ekonomických důvodů rozhodující pro stanovení diagnózy arteriální hypertenze měření příležitostního TK rtuťovým nebo aneroidním sfygmomanometrem v ambulanci obvodního lékaře a domácí měření TK [16].

Významnější roli však hraje ABPM při vyšetřování v dětském věku, a to pro nižší výskyt hypertenze a současně častější výskyt sekundární hypertenze v této věkové skupině. Nutnost vyloučit sekundární hypertenzi v této věkové skupině je důvodem pro podrobné vyšetřování, které zahrnuje i zatěžující a finančně náročná vyšetření. Průkaz hypertenze a odlišení hypertenze bílého pláště pomocí ABPM je důvodem k indikaci dalších vyšetření a k zahájení léčby, která může být dlouhodobá. Kromě indikací k ABPM vyšetření, které mohou být obdobné jako u dospělé populace, v dětské populaci existuje i indikace k aktivnímu vyhledávání dětí s rizikem zvýšených hodnot TK [24, 25], a to nejen během dne, ale i v noci. Jedná se zejména o děti s chronickým onemocněním ledvin včetně stavů po transplantaci ledvin (tabulka č. 2), stavů po operaci koarktace aorty, diabetes mellitus 1. typu a klinického hodnocení účinnosti antihypertenzní terapie [26]. Pro srovnání je uvedena i tabulka indikací příležitostného měření TK u dětí pod 3 roky dle posledních guidelines (tabulka č. 3) [24]. Z preventivního úhlu pohledu tak má ABPM v dětském věku potenciálně větší význam než je tomu u dospělých osob.

Tabulka č. 2: Indikace ABPM v dětském věku [26]

Indikace
1. podezření na hypertenzi bílého pláště
2. hypertenze s rizikem TOD
3. těžká/rezistentní hypertenze
4. epizodická hypertenze
5. hypotenze při antihypertenzní léčbě, kolapsové stavy
6. chronická onemocnění ledvin (např. refluxová nefropatie, chronické glomerulonefritidy, CRI, transplantace ledvin, cystická onemocnění ledvin)
7. stav po operaci koarktace aorty
8. diabetes mellitus 1. typu
9. ověřování účinku antihypertenzních léků
10. autonomní dysfunkce (např. diabetická vegetativní dysautonomie)
11. ortostatická hypotenze

Tabulka č. 3: Indikace příležitostného měření TK u dětí pod 3 roky [24]

Indikace
1. anamnéza nezralosti, VLBW, jiné komplikace v neonatálním věku, které vyžadují intenzivní péči
2. kongenitální srdeční vady (korigované i nekorigované)
3. recidivující IMC, hematurie, proteinurie
4. známé onemocnění ledvin nebo urologickém malformace
5. rodinná anamnéza kongenitálních ledvinných onemocnění
6. transplantace solidních orgánů
7. malignita nebo transplantace kostní dřeně
8. farmakoterapie přípravky, které zvyšují TK
9. jiné systémové onemocnění spojené s hypertenzí (neurofibromatóza, tuberózní skleróza apod.)
10. prokázaný zvýšený intrakraniální TK

1.3 Technika ABPM

1.3.1 Přístroje a manžety k měření ABPM

V současné době existují 2 typy ABPM přístrojů. První typ přístroje je založen na auskultační metodě měření TK, druhý využívá oscilometrický princip měření TK.

Auskultační přístroje pracují prostřednictvím snímání Korotkovových ozev mikrofonem umístěným nad cévou. Mezi různými typy auskultačních přístrojů existují rozdíly v citlivosti měření. Chyby v měření se vážou na nepřesné umístění mikrofonu nad cévou a na hluk v prostředí.

ABPM přístroje, založené na oscilometrickém principu, měří střední arteriální TK, a systolický a diastolický TK jsou vypočteny podle určitého konkrétního algoritmu, který je vlastnictvím výrobce přístroje. Chybou oscilometrických přístrojů může být nepřesnost matematického algoritmu v případě velmi nízkého pulzního tlaku, což vede k tomu, že použité algoritmy nemusí být přiměřené pro všechny subjekty měření (např. velmi malé děti). Tyto monitory mohou být navíc ovlivněny vibrací (např. jízda autem či přítomnost určitého typu hluku v prostředí) a svalovými artefakty pod manžetou (ergometrické vyšetření, tremor, nedostatečně uvolněná ruka během měření).

S ohledem na prudký rozvoj metody s množstvím různých výrobků byly nedávno publikovány třemi společnostmi – „Britská společnost pro hypertenzi“ (BHS), „Association for the Advancement of Medical Instrumentation“ (AAMI), „Evropská hypertenzní společnost“ (EHS) – kritéria přesnosti a technické spolehlivosti ABPM [16]. Na výsledky těchto přístrojů lze totiž spoléhat pouze v případě, že splnily tato výše zmíněná kritéria (tabulka č.4) [27]. Detaily o přístrojích a jejich status validace lze získat na webové stránce www.dablededucational.org.

Tabulka č. 4: Kritéria pro doporučení přístroje dle EHS 2001 [27]

AAMI protokol	BHS protokol	Doporučení
Splňuje kritéria pro STK i DTK	Stupeň A nebo B pro STK nebo DTK	Doporučeno k užívání
Nesplňuje kritéria pro STK nebo DTK nebo pro oba	Stupeň C nebo D pro STK nebo DTK	Nedoporučeno k užívání
Pokud jsou splněna kritéria pouze jednoho z protokolu		Doporučení není jisté

Přesnost a spolehlivost přístroje jsou zásadní záležitostí pro všechny přístroje k měření TK, obzvláštního významu ale nabývají v dětském věku. U dětí se všeobecně preferuje oscilometrická metoda [25]. Pouze dva přístroje (SpaceLab 90207 a TM2421) podstoupily proces validace pro dětský věk. Ani jeden z přístrojů nesplnil všechna kritéria, ačkoli oba dosáhly vynikajícího standardu pro dospělý věk. SpaceLab 90207 nebyl doporučen pro selhání kritérií při určování diastolického tlaku, TM 2421 zatím nezískal doporučení AAMI [27, 28]. Přesto normativní data a množství publikovaných prací v dětském věku souvisejí právě se SpaceLab 90207 event. 90217 (zmenšená verze 90207), který však nepodstoupil proces validace u dětí.

Pro dobrou interpretaci výsledku, obzvlášť v nízkých věkových skupinách, musí vyšetřující osoba s těmito faktory počítat [29, 30, 31, 32].

Získání přesných výsledků měření TK prostřednictvím ABPM závisí také na výběru přiměřené manžety a jejím vhodném umístění na paži. Přiměřená velikost manžety je podstatná pro získání správných hodnot TK. Zvolená šířka manžety by měla zohledňovat šířku paže nemocného – jak dítěte, tak dospělé osoby. Podle doporučení „The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents“ se za přiměřenou považuje manžeta, pokud její vnitřní nafukovací část (duše) má šířku přibližně 40 % obvodu paže měřeného uprostřed paže, tj. v polovině vzdálenosti mezi olecranonem a acromiem. Pokud je obvod paže na rozhraní mezi dvěma velikostmi manžety, má se použít větší manžeta.

Velikosti manžet s odpovídajícími obvody paže jsou uvedeny v tabulce č. 5.

Tabulka č. 5: Doporučené rozměry pro vnitřní část manžety k měření TK [17, 24]

Věkové rozmezí	Šíře (cm)	Délka (cm)	Maximální obvod paže (cm)
Novorozenec	4	8	10
Kojenec	6	12	15
Dítě	9	18	22
Dospělý – malá	10	24	26
Dospělý – standard	13	30	34
Dospělý – velká	16	38	44
Stehenní	20	42	52

Tabulka shrnuje doporučení pro výběr dětských manžet i doporučení pro výběr manžety pro dospělé osoby dle American Heart Association [17, 24, 33]. Britská hypertenzní společnost rozlišuje u dospělých pouze 3 typy manžet: malá (12x18cm) pro hubenou paži a děti, standardní (12x26 cm) pro většinu dospělých osob a velkou (12x40 cm) pro obézní paži [17]. Na rozdíl od příležitostného měření TK se k umístění manžety vybírá nedominantní paže, kvůli minimalizaci pohybu ruky během měření. Dětem i dospělým se doporučuje během měření mít ruku uvolněnou, případně s ní nehýbat. Pacienti by se také měli vyhnout velké fyzické aktivitě nebo aktivitě spojené s velkými otřesy.

1.3.2 Procedura měření

Vlastní měření probíhá v běžném prostředí pacienta, během celých 24 hodin, tj. jak v období aktivity tak období spánku. Doporučované intervaly měření se pohybují mezi 15–30 min ve dne a 30 minutami v noci. Mnohé přístroje automaticky měření opakují v průběhu 2–3 minut, pokud došlo k chybě měření. Pokud nedojde k naměření hodnoty TK ani při opakovaném měření, zaznamenají kód chyby měření. Měření může být také spuštěno pacientem v případě subjektivních potíží, při stresu apod.

Nemocní by během ABPM měli používat diář se záznamem denních i nočních aktivit, protože je zřejmé, že fyzické i psychické podněty mohou významně determinovat výsledné hodnoty TK. Záznam je důležitý i pro časové údaje o užití léků, jídle a od době spánku. Naměřené hodnoty jsou vkládány do počítače a jsou editovány pomocí statistického programu (software vlastní danému přístroji), hodnoty neodpovídající skutečnosti (tj. extrémní hodnoty) jsou automaticky vyloučeny z hodnocení a považovány za artefakty prostřednictvím nastavení přístroje (systolický TK <240 a >70 mm Hg, diastolický TK <140 a >40 mm Hg, TF <125/min, a pulzní tlak >40 ale <100 mm Hg s diastolickým TK < systolický TK). Avšak toto nastavení přístroje (lze manuálně upravit) nemusí být přiměřené malým dětem, jejichž normální klidové hodnoty pro TK a TF se mohou významně odlišovat od hodnot dospělé populace.

Správný výběr přístroje, manžety, její umístění na paži, edukace pacienta stran používání přístroje a vedení diáře, zejména pak v dětském věku, vyžadují vyškolený personál. Tyto faktory totiž mohou výrazným způsobem ovlivnit výsledek měření.

1.3.3 Kvalita záznamu

ABPM je klinicky využitelné pouze v případě dostatečné kvality záznamu. Kvalita, resp. validita ABPM záznamu závisí zejména na dostatečném počtu měření – celkovém získaném počtu jednotlivých měření za 24 hodin i jejich počtu v jednotlivých denních periodách. Oscilometrický přístroj počítá TK z tlakových oscilací detekovaných v použité manžetě. Metoda určuje průměrný TK přímo z maximální oscilace, tedy ani STK ani DTK nejsou měřeny přímo, ale vypočteny podle algoritmu, popisujícího možný vztah mezi těmito oscilacemi. V případě, že oscilace trvají kratší dobu než obvykle, zvyšuje se riziko chybného měření. Lurbe et al. např. zjistili, že věk a hodnota STK jsou nezávislými faktory, které se vztahují k dobré kvalitě ABPM záznamu u dětí při použití oscilometrického přístroje. Čím nižší věk a čím nižší STK, tím horší byla v uvedené studii kvalita ABPM [34].

V multicentrické studii, ze které vycházejí současné normy ABPM pro děti a adolescenty, bylo pro validitu záznamu požadováno minimum 40 měření/24 h, tj. 66 % (při nastavení 60 měření / 24h, denní perioda 8.00–20.00 hod. každých 15–20 minut a noční perioda 24.00–6.00 hod. každých 30 minut, periody byly upraveně fixní, tj. část hodnot byla z hodnocení vypuštěna). Noční záznam byl považován za neadekvátní, pokud nebyla naměřena žádná hodnota TK v průběhu ≥ 2 hodin, tj. 1/3 nočního záznamu [30]. Uvedená studie se netýkala dětí pod 115 cm tělesné výšky. Gellermannová požadovala pro ABPM malých dětí (pod 115 cm tělesné výšky a pod 6 let věku) 30 validních měření za den (nastavení 80 měření / 24 h, denní perioda 6.00–22.00 hod., měření každých 15 minut, noční perioda 22.00–6.00 hod., měření každých 30 minut, noční perioda se upravovala podle individuálního spánkového režimu pacienta) a udává 57,5–72,5 % úspěšnosti na jeden ABPM záznam [32]. Někteří autoři považují za úspěšné monitorování takové, které má méně než 25 % chybných měření nebo existují spolehlivá data měření v průběhu 20 z 24 hodin měření [29].

1.4 Interpretace výsledků ABPM

1.4.1 Parametry získané při měření ABPM

Při měření TK metodou ABPM získáme tyto okruhy parametrů krevního tlaku:

1. Průměrné hodnoty TK a TF za 24 hodin, v průběhu dne resp. denní aktivity a v průběhu noci resp. spánku, maximální a minimální hodnoty TK a TF v sledovaných obdobích, jednotlivé naměřené hodnoty TK a TF a hodnoty pulzního tlaku.
2. Tlakovou zátěž.
3. Parametry variability TK a TF: standardní odchylka, vážená standardní odchylka (SD korigovaná počtem hodnot TK za určité období měření) [35].
4. Rytmus TK: noční pokles TK (dipping), ultradiánní (tj. kratší než cirkadiánní kardiovaskulární rytmy s měřením amplitudy a akrofáze (Fourierova analýza, vyžaduje speciální software).
5. AASI – ambulatory arterial stiffness index.
V klinické praxi se využívají hlavně první 2 zmíněné okruhy informací a výpočet nočního poklesu TK.

1.4.2 Referenční standardy a interpretace výsledků

Interpretace výsledků ABPM záznamů ve smyslu hypertenze, normotenze a hypotenze v dospělé populaci je shrnuta v tabulce č. 6.

Tabulka č. 6: Normální hodnoty TK při ABPM dospělých osob dle EHS 2003 [35]

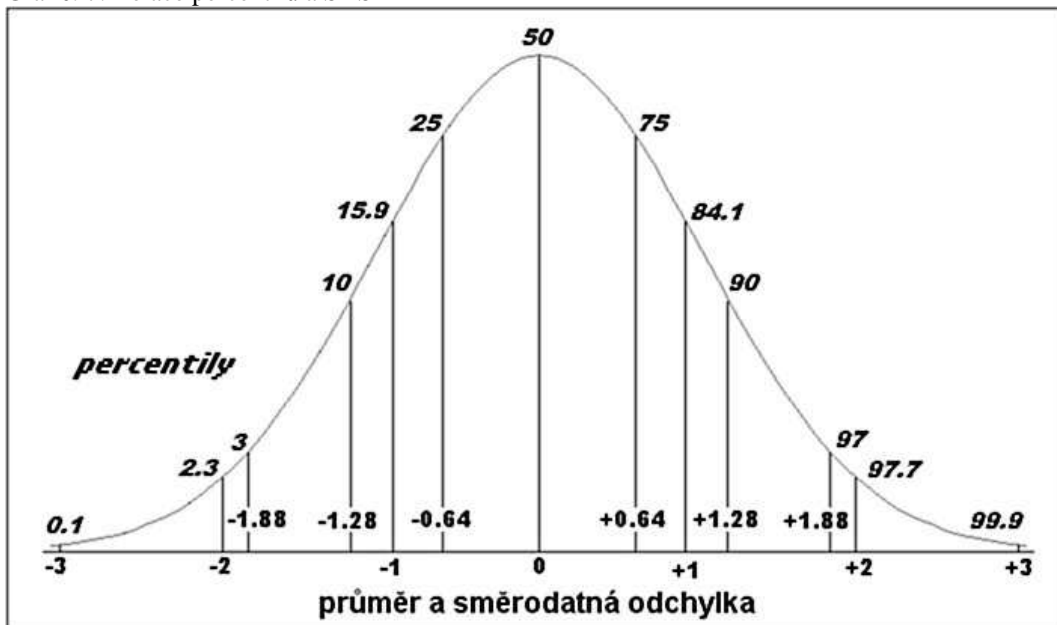
	Otpimální hodnoty TK	Normální hodnoty TK	Abnormální hodnoty TK
v bdělém stavu	< 130/80	< 135/85	≥ 140/90
ve spánku	< 115/65	< 120/70	≥ 125/75

Každý záznam ABPM by měl obsahovat alespoň 14 měření STK a DTK v denní době a nejméně 7 změřených hodnot STK a DTK během noci [16]. ABPM normy pro dospělé vycházejí z tzv. prognostické normality (tzn. že korelují s TOD a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou) a byly publikovány ESH v r. 2003 [36]. Oproti tomu normy ABPM pro dětský věk vycházejí z tzv. statické normality, tj. z identifikace hodnot 50., 90. a 95. percentilu. Hranice hodnot TK pro ABPM v dětském věku je navíc třeba přizpůsobit věku, pohlaví a výšce kvůli vzestupu TK v průběhu dětství. Hypertenze je v dětském věku definována jako průměrný systolický a/nebo diastolický TK ≥ 95. percentil daného věku, výšky a pohlaví při třech různých příležitostných měřeních TK interpretováno dle percentilových grafů pro příležitostný TK. Pro hodnoty TK mezi 90.–95. percentilem doporučuje označení prehypertenze [24].

Největší studie, která určila 50., 90. a 95. percentil hodnot STK a DTK za 24 hodin, ve dne a v noci přizpůsobených výšce a pohlaví, byla publikována v r. 1997, zahrnuje 1147 dětí a adolescentů a v nepřítomnosti jiných velkých normativních souborů se de facto stala standardem při klinickém vyšetřování a i pro výzkum u dětí a adolescentů [30]. Tato studie určila 95. percentil TK měřeného ABPM jako cut-off point pro diagnózu hypertenze. Stejná kolaborativní skupina publikovala v r. 2002 re-analýzu dat pomocí LMS metody, aby potvrdila normální distribuci dříve publikovaných dat [31]. Tato metoda dále umožňuje vyjádřit TK pomocí skóre směrodatné odchylky - SDS (standard deviation scores). Normální TK (tj. 50. percentil) odpovídá 0 SDS. zatímco horní hranice 95. percentil se rovná 1,65 SDS. Použití SDS tedy umožňuje mnohem přesnější hodnocení TK (hypotenze, normotenze, pre-hypertenze, hypertenze, závažná

hypertenze), takže TK může být vyjádřen spíše jako kontinuální proměnná než jen pouze abnormální nebo normální hodnota ve vztahu k dříve definovanému 95. percentilu [31, 37] viz graf č. 7.

Graf č. 7: Relace percentilů a SDS



Protože pro výpočet těchto nových referenčních SDS hodnot je potřeba znalost práce počítačovými programy, což není zcela reálné v běžné lékařské praxi, je možno alespoň využít nově vydané referenční hodnoty (ve formě tabulky) vypočtené na základě re-analýzy dat z r. 2002 [38]. Použití norem příležitostného TK [24] pro hodnocení výsledků ABPM může vést k pře-diagnostikování hypertenze v dětském věku [39]. Prognostická definice prahových hodnot TK však pro dětský věk neexistuje a v nejbližší budoucnosti zřejmě také nebude dostupná. Důvodem je malé množství dlouhodobých studií, které se týkají vztahu hodnot ABPM a TOD u dětí.

1.4.3 Noční pokles TK a interpretace výsledků

Výpočet nočního poklesu TK se provádí podle vzorce: $(\text{průměrný denní TK} - \text{průměrný noční TK} / \text{průměrný denní TK}) \times 100$ (v %). Za hraniční hodnotu poklesu TK během spánku se považuje 10 % z denních hodnot TK. Pokles TK ≥ 10 % se označuje jako dipping, pokles < 10 % jako non-dipping. Pokud noční hodnoty TK jsou vyšší než denní, hovoří se o invertovaném dippingu (inverzní křivka). Jedinci s extrémně vysokým poklesem TK se označují jako extreme-dippers (> 20 %) [16].

V některých publikacích hlavně v dospělém věku se pro výpočet nočního poklesu TK používá také „night/day ratio“, tedy podíl nočního a denního TK a jeho normální hodnota se udává mezi 0,75–0,90 [40].

Chybějící nebo nižší pokles TK byl popsán u maligní hypertenze, renální insuficience, diabetes mellitus, autonomní neuropatie, sleep apnea syndromu, feochromocytomu, při hypertenzi v graviditě, u Cushingova syndromu, ortostatické hypotenze, po transplantaci srdce, kongestivního srdečního selhání, a u některých ledvinných onemocnění (např. refluxová nefropatie).

Přesná definice nedostatečného poklesu TK v nočním spánku není u dětí známa, průměrný noční pokles u zdravých dětí je 13 % pro STK a 23 % pro DTK, 10. percentil

nočního poklesu TK u zdravých dětí je cca 5 % pro STK a 10 % pro DTK [nepublikovaná data, Soergel M et al., 1997]. Nondipping se ale v dětském věku považuje za fenomén ukazující na sekundární hypertenzi [41, 42, 43, 44]. Alterace nočního poklesu TK však není úplně obligátní charakteristikou sekundární hypertenze. Byla prokázána i u malého množství pacientů s esenciální hypertenzí [45] a 30 % dětí nemusí být dippers. ale mají absolutně normální hladiny spánkového TK [39].

Některé studie prokázaly, že hypertenici s poruchou nočního poklesu TK mají vyšší výskyt TOD - hypertrofie levé komory (definováno indexem hmotnosti levé srdeční komory) [45, 46], a také ztlustění intimy-medie karotických tepen [16]. U „non-dippers“ hypertoniků ve srovnání s „dippers“ se prokázala signifikantně vyšší mikroalbuminurie. Další longitudinální studie prokázala kromě vyšší exkrece bílkoviny také rychlejší progresi renální insuficience u pacientů s renální insuficiencí a non-dippingem proti skupině s dippingem [47, 48]. Non-dipping byl popsán u dětí po transplantaci nebo s chronickou renální insuficiencí, tedy u pacientů s velkou prevalencí hypertrofie levé komory. Byl popsán také u adolescentů s diabetem mellitem 1. typu, u kterých došlo následně k vývoji mikroalbuminurie.

K výše uvedenému je nutné uvést, že noční redukce TK je hůře reprodukovatelná [16, 49]. Metodologické rozdíly v definování denní a noční periody – tj. arbitrážní způsob (pevně definované intervaly spánku a bdění) versus individuální typ hodnocení (dle pacientova diáře) - mohou vést nejen k chybě při stanovení dippingu či non-dippingu, ale také k ovlivnění průměrných hodnot TK. Optimální praxí se jeví používat individuálně stanovené periody pro bdění a spánek nebo fixní zúžené intervaly, které vylučují ranní a večerní přechodné periody [6, 50, 51].

1.4.4 Tlaková zátěž a interpretace výsledků

Metodou ABPM je definována hypertenze v dospělém věku pouze dle hodnot průměrného TK [51]. Stanovení hypertenze v dětském věku je však složitější. Využívá se nejen průměrných 24-hodinových, denních a nočních hodnot TK (tj. hodnoty ≥ 95 . percentilu pro pohlaví a výšku), ale také hodnoty tlakové zátěže (blood pressure load). Tlaková zátěž je definována jako procento měření systolického nebo diastolického TK, které přesáhly 95. percentil pro výšku a pohlaví za určité období, tj. 24 hodin, za období bdění, za období spánku. Všeobecně je akceptováno, že tlaková zátěž přesahující 25 % a více je považováno za hypertenzi a tlaková zátěž nad 40 % je spojena s TOD [52]. Výhodou tlakové zátěže je, že je ovlivněna nejen průměrným TK, ale také jeho variabilitou - tak pacient s velkou amplitudou kolísání TK může být diagnostikován jako hypertenzní, i když průměrný TK je blízko normálu [38, 39].

1.5 Závěr

ABPM, 24-hodinové monitorování krevního tlaku je relativně nová metoda měření krevního tlaku jejíž využívání v lékařské praxi i výzkumu stoupá, protože je užitečným nástrojem pro hodnocení krevního tlaku, diagnózu a léčbu hypertenze u dospělých i dětí. Výhodou ABPM je získání mnohočetných měření nejen v průběhu dne, ale i noci a lepší korelace výsledků s postižením cílových orgánů než je tomu u příležitostného měření krevního tlaku. Pro dobrou interpretaci získaných hodnot TK je však důležité znát nejen publikované normy pro dospělé a děti, ale také faktory které mohou toto hodnocení ovlivnit včetně technických aspektů metody.

Dobrá znalost metody a dodržení pravidel měření a hodnocení TK pomocí ABPM umožňuje rozsáhlé praktické využití této metody v dospělém i dětském věku.

1.6 Použitá literatura ke kapitole 1

1. STAESSEN, J.A.; O'BRIEN, E.T.; THIJIS, L. et al. Modern approaches to blood pressure measurement. *Occupational and Environmental Medicine*. 2000, vol. 57, s. 510-520.
2. FAGARD, R.H.; STAESSEN, J.A.; THIJIS, L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 1997, vol. 29, s. 22-29.
3. MANCIA, G.; PARATI, G.; HENNIG, M. et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Journal of Hypertension*. 2001, vol. 19, s. 1981-1989.
4. VERDECCHIA, P.; PORCELLATI, C.; SCHILLACI, G. et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994, vol. 24, s. 793 – 801.
5. PALATINI, P.; MORMINO, P.; SANTONASTASO, M. et al. Ambulatory blood pressure predicts end-organ damage only in subjects with reproducible recordings. HARVEST Study Investigators. *Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study*. *Journal of Hypertension*. 1999, vol. 17, s. 465-473.
6. VERDECCHIA, P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000, vol. 35, s. 844 – 851.
7. OHKUBO, T.; IMAI, Y.; TSUJI, I. et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *Journal of Hypertension*. 1997, vol. 15, s. 357 –364.
8. OHKUBO, T.; HOZAWA, A.; NAGAI, K. et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in general population: the Ohasama study. *Journal of Hypertension*. 2000, vol. 18, s. 847 – 854.
9. BELSHA, C.W. Ambulatory blood pressure monitoring and hypertensive target-organ damage in children. *Blood Pressure Monitoring*. 1999, vol. 4, s. 161-164.
10. BELSHA, C.W.; WELLS, T.G.; MCNIECE, K.L. et al. Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 1998, vol. 11, s. 410-417.
11. STABOULI, S.; KOTSIS, V.; TOUMANIDIS, S. et al. White-coat and masked hypertension in children: association with target – organ damage. *Pediatric Nephrology*. 2005, vol. 20, s. 1151-1155.
12. SOROF, J.M.; CARWELL, G.; FRANCO, K. et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension*. 2002, vol. 39, s. 903 – 908.
13. BURSZTYN, M.; MEKLER, J.; WACHTEL, N. et al. Siesta and ambulatory blood pressure monitoring. Comparability of the afternoon nap and night sleep. *American Journal of Hypertension*. 1994, vol. 7, s. 217-221.
14. ROSANSKY, S.J.; MENACHERY S.J.; WAGNER, CH.M. et al. The effect of sleep intervals on analysis of 24-h ambulatory blood pressure data. *American Journal of Hypertension*, 1995, vol. 8, s. 672-675.
15. BAUMGART, P.; WALGER, P.; FUCHS, G. et al. Twenty-four-hour blood pressure is not dependent on endogenous circadian rhythm. *Journal of Hypertension*.. 1989, vol. 7, s. 331-334.
16. WIDIMSKÝ, Jiří. *Hypertenze*. 2. rozš. a přeprac. vyd. Praha: Triton, 2004. 590 s. ISBN 80-7254-515-9.

17. O'BRIEN, E.; ASMAR, R.; BEILIN, L. et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for Clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*. 2005, vol. 23, s. 697 – 701.
18. MANSOOR, G.A. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials in adults and children. *American Journal of Hypertension*, 2002, vol. 15, s. 38S-42S.
19. LURBE, E.; AQUILAR, F.; GOMEZ, A. et al. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in children. *Journal of Hypertension*. 1993. vol. 11, s. 288-289.
20. LURBE, E.; REDON, J. Reproducibility and validity of ambulatory blood pressure monitoring in children. *American Journal of Hypertension*. 2002. vol. 15, s. 69S-73S.
21. STAESSEN, J.; BULPITT, C.J.; O'BRIEN, E. et al. The diurnal blood pressure profile: a population study. *American Journal of Hypertension*. 1992, vol. 5, s. 386–392.
22. RUCKI, Š.; FEBER, J. Repeated 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in adolescents with mild hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2001, vol. 16, s. 911-915.
23. SEGA, R.; FACCHETTI, R.; BOMBELLI, M. et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005, vol. 111, s. 1777-1783.
24. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004, vol. 114, s. 555 – 576.
25. RUCKI, Š. Ambulantní monitorování krevního tlaku – zaostřeno na dětský věk. *Časopis Lékařů Českých*. 2000, roč. 139, č. 23, s. 722 – 727.
26. ŠULÁKOVÁ, T.; JANDA, J. Praktické aspekty 24-hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku. *Česko-slovenská pediatrie*. 2008, roč.63, č. 5, s. 256 – 265.
27. O'BRIEN, E.; WEBER, B.; PARATI, G. et al. Blood pressure measuring devices. Recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*. 2001, vol. 322, s. 531 – 536.
28. AMOORE, J.N.; DEWAR, D.; GOUGH, K. et al. Do Space Labs ambulatory non-invasive blood pressure recorders measure blood pressure consistently over several years use? *Blood Pressure Monitoring*. 2005, vol. 10, s. 51-56.
29. SIMCKES, A.M.; SRIVASTAVA, T.; ALON, U.S. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Clinical Pediatrics*. 2002, vol. 41, no. 8, s. 549 – 564.
30. SOERGEL, M.; KIRSCHSTEIN, M.; BUSCH, Ch. et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *Journal of Pediatrics*. 1997, vol.130, no. 2, s. 178-184.
31. WÜHL, E.; WITTE, K.; SOERGEL, M. et al. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of Hypertension*. 2002, vol. 20, s. 1995 – 2007.
32. GELLERMANN, J.; KRAFT, S.; EHRICH, J.H.H. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in young children. *Pediatric Nephrology*. 1997, vol. 11, s. 707 – 710.
33. ARAFAT, M. Measurement of blood pressure in children: recommendations and perceptions on cuff selection. *Pediatrics* 1999, vol. 104, s. 30 – 34.

34. LURBE, E.; CREMADES. B.; RODRIGUEZ, C., et al. Factors related to quality of ambulatory blood pressure monitoring in a pediatric population. *American Journal of Hypertension*. 1999, vol. 12, s. 929 – 939.
35. BILO, G. et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *Journal of Hypertension*. 2007, vol. 25, s. 2058 – 2066.
36. O'BRIEN, E. et al.. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*. 2003, vol. 21, s. 821 – 848.
37. GRAVES. J.W.; ALTHAF, M.M. Utility of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Pediatric Nephrology*. 2006, vol. 21, s. 1640 –1652.
38. URBINA, E.; ALPERT, B.; FLYNN, J. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment. A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovas. Hypertension. 2008, vol. 52, no. 3, s.433-51.
39. LURBE, E.; SOROF, J.M.; DANIELS. S.R. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *Journal of Pediatrics*. 2004, vol. 144, s. 7 – 16.
40. CHUGHTAI, I.S.; PEIXOTO, A.J. Ambulatory blood pressure monitoring: a review of its clinical and prognostic relevance. *Hospital Physician*. 2003, vol. 62, s. 47 – 56.
41. FLYNN, T.J. Defferentiation between primary and secondary hypertension in children using ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatrics*. 2002, vol. 110, s. 89-93.
42. PATZER, L.; SEEMAN, T.; LUCK, C. et al. Day- and night-time blood pressure elevation In children with higher grades of renal scarring. *Journal of Pediatrics*. 2003, vol. 142, s. 117 – 122.
43. LINGENS. N.; DOBOS. E.; WITTE, K. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatric Nephrology*. 1997, vol. 11, s. 23 –26.
44. SEEMAN, T.; PALZYOVA, D.; DUSEK, J. et al. Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained night time hypertension are specific markers of secondary hypertension. *Journal of Pediatrics*. 2005, vol. 147, no. 3, s. 366-71.
45. PICKERING, T.G. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation*. 1990, vol. 81, s.700 – 702.
46. VERDECCHIA, P.; SCHILLACI, G.; GUERRIERI, M., et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990, vol. 81, no. 2, s. 528 – 536.
47. BIANCHI, S.; BIGAZZI, R.; BALDARI, G. et al. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 1994, vol. 7, s. 23-29.
48. TIMMIO, M.; VENANZI, S.; LOLLI, S. et al. “Non-dipper” hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clinical Nephrology*. 1995, vol. 43, no. 6, s. 382 – 387.
49. MANCIA, G.; ULIAN, L.; SANTUCCIU, C. et al. Ambulatory blood pressure in hypertension with particular reference to the kidney. *Journal of Nephrology*. 1997, vol. 4, s. 198 – 202.
50. GOSSE, P.; ANSOBORLO, P.; LEMETAYER, P. et al. Daytime and nighttime ambulatory blood pressures should be calculated over the true sleep/waking cycle

and not over arbitrary periods. *American Journal of Hypertension*. 1996, vol. 9, s. 269 – 272.

51. O'BRIEN, E.; ASMAR, R.; BEILIN, L. et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for Clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*. 2005, vol. 23, s. 697 – 701.
52. BARRATT, Martin T.; AVNER, Ellis D.; HARMON, William E. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 1999. xxi, 1412 s. ISBN 0-683-30055-5.

2. ABPM a diabetes

Od začátku 90. let prokazují studie, týkající se především dospělého věku, význam ABPM u diabetiků nejen pro záchyt hypertenze, ale také pro vyhledávání pacientů s rizikem diabetické nefropatie. Studie se týkají pouze v menším počtu i dětí a adolescentů. Cílem této kapitoly je shrnout závěry nejdůležitějších studií a upozornit na význam ABPM u dospělých i dětských diabetiků. Dosavadní poznatky totiž ukazují, že tato metoda může diabetology, internisty i pediatry upozornit na rizikové skupiny diabetiků, u kterých je významně vyšší pravděpodobnost kardiovaskulárních komplikací i diabetické nefropatie.

2.1 ABPM u diabetiků 1. a 2. typu v dospělosti

2.1.1 ABPM vs příležitostný TK u dospělých diabetiků 1. a 2. typu

První práce, týkající se ABPM u dospělých diabetiků 1. i 2. typu vznikly začátkem devadesátých let. Tyto práce prokázaly, že pouhé měření příležitostného TK u diabetiků s normotenzí i hypertenzí není dostatečné pro odhalení kolísání TK, patologických hodnot TK a samozřejmě ani zjištění noční hypertenze a poruchy diurnálního rytmu TK [1, 2]. Navíc se prokázalo, že diabetici 1. typu s normoalbuminurií a mikroalbuminurií byli sice dle příležitostného tlaku normotenzní, ale pacienti s mikroalbuminurií měli signifikantně vyšší hodnoty průměrného STK i DTK během 24hodin i v noci [3].

2.1.2 Vztah albuminurie a TK na ABPM u diabetiků 1. typu

Další studie potvrdily, že mikroalbuminurie koreluje se STK i DTK, zejména pak s nočními hodnotami. Vyšší hodnoty TK na ABPM byly dokonce nalezeny u pacientů s albuminurií vyšší než její medián [4 - 6]. Na základě těchto výsledků Hansen et al. shrnuje a vyvozuje, že ABPM u diabetiků 1. typu dovoluje: 1) detekci menších, ale klinicky relevantních změn TK, 2) odhalit spojení mezi TK a exkrecí albuminu, 3) popsat oslabení cirkadiálního rytmu, 4) zajistit 24hodinovou kontrolu TK, 5) precizně zhodnotit časové vztahy mezi TK a exkrecí albuminu [7]. Práce z konce devadesátých let prokázaly korelaci mezi albuminurií a cirkadiálními variacemi TK (čím vyšší mikroalbuminurie, tím oslabenější noční pokles TK). Pacienti, kteří měli tzv. „high-normal“ albuminurii¹ a oslabený pokles nočního TK, měli také významně vyšší HbA1C, vyšší průměrné 24 hodinové TK a nižší vagální aktivitu [8, 11]. Závěry uvedených studií potvrzují význam ABPM jako citlivé metody, která umožňuje odhalovat vztahy mezi TK a albuminurií, a to již na úrovni subklinických změn. Patofyziologické abnormality, popsané v těchto studiích, také poukazují na tendenci k seskupování „high-normal“ exkrece albuminu a oslabení cirkadiálního rytmu TK. Autoři těchto studií považují pacienty s takovými nálezy za skupinu s možným vyšším rizikem.

2.1.3 Diurnální rytmus TK diabetiků 1. a 2. typu

Typickou abnormalitou pro diabetes mellitus je oslabení až nepřítomnost nočního poklesu TK resp. zvýšený noční tlak (normálně v noci TK významně klesá = dipping). Tento oslabený pokles, tj. non-dipping, či dokonce noční vzestup TK při ABPM se vyskytuje jak u diabetiků s normálním příležitostným TK, tak u diabetiků s hypertenzí při srovnání s hypertenzí bez diabetu [2]. Výskyt non-dippingu je ale typický a vyšší mezi pacienty s mikroalbuminurií a byla prokázána i negativní korelace mezi mikroalbuminurií a dippingem [12, 13]. Pro rychlost poklesu renálních funkcí u diabetiků typu 1 se non-

¹ >10 µg/min [9], 10–20mg/l nebo 15–30mg/24h [10]

dipping jeví významnější než absolutní hodnoty TK [14]. U obou typů diabetu je pravděpodobným klíčovým faktorem oslabeného nočního poklesu TK autonomní neuropatie. Pro tuto hypotézu nepřímě svědčí i oslabený pokles TK v průběhu siesty a nepřítomnost non-dippingu u kuřáků s diabetem bez autonomní neuropatie [15- 17], ale i pozitivní kardiovaskulární reflexní testy při srovnání diabetiků s high-normal albuminurií proti zdravým kontrolám nebo diabetikům s ABPM normotenzí nebo při srovnávání zdravých kontrol a diabetiků s normotenzí a normoalbuminurií [8-9, 18]. Výsledky studie z roku 2001 „Fredericia Study“ prokázaly možné genetické pozadí tohoto jevu, totiž že diabetes 2.typu u rodičů má vliv na kardiální autonomní funkce u nediatetických potomků [19].

2.2 ABPM u dětí s diabetem typu 1

2.2.1 Hodnoty TK a TF u dětí a adolescentů měřené pomocí ABPM

Rovněž první studie u dětských diabetiků se týkaly schopnosti ABPM detekovat změny TK [20]. U diabetiků ve věku 12–25 let s normální albuminurií a normální funkcí ledvin byly ve skupině „high-normal“ albuminurií (33 % pacientů) nalezeny vyšší hodnoty průměrného 24 hodinového a nočního STK i DTK, nižší noční dipping a vyšší diastolická tlaková zátěž proti skupině s normoalbuminurií a proti zdravým kontrolám. Tyto změny nebyly zjištěny při příležitostném měření TK. Tato studie tedy přináší podobné závěry jako studie provedené u dospělých pacientů.

Další studie ukazují, že ABPM detekuje velmi časně změny TK v závislosti na trvání diabetu. Khan et al. (1994) při srovnání zdravých kontrol s diabetiky v adolescentním věku (průměrný věk 14,4 let) zjistil, že trvání diabetu významně koreluje s DTK a systolickou a diastolickou tlakovou zátěží [21]. Theochari et al. (1996) [22], upozorňuje na velmi časně hemodynamické změny u dětí s diabetem 1.typu (průměrná doba trvání diabetu 6,3 r., průměrný věk 13,2 r.) ve srovnání se zdravými kontrolami. Další studie potvrdily, že hodnoty TK při ABPM jsou dobře reprodukovatelné jak u dětí s krátce trvajícím tak delším trváním diabetu, a také že významný vzestup nočního tlaku a přechod od dipping- k non-dipping se objevuje po 2–3 letech onemocnění [23].

2.2.2 Cirkadiánní rytmus TK u dětí, adolescentů a mladých dospělých diabetiků 1. typu

I další studie potvrzují, že non-dipping nočního TK je přítomen u významného počtu adolescentů s diabetem ve srovnání se zdravými jedinci již v období normotenze, normoalbuminurií a i při krátkém trvání diabetu (průměrně 4 roky) [24 - 26]. Průměrný věk diabetiků v těchto studiích se pohyboval kolem 14 let. Ze studii dále vyplývá, že průměrné STK a DTK koreluji s albuminurií a jsou vyšší u mikroalbuminurických pacientů proti normoalbuminurickým a zdravým kontrolám. Non-dipping předchází vývoji mikroalbuminurie a frekvence non-dippingu stoupá s progresí albuminurie [27]. Španělská autoři publikovali dále prospektivní studii, ve které byli pacienti sledováni déle než 5 let [28]. Vstupní denní a noční průměrné hodnoty TK byly normální, ale v průběhu sledování se pacientům, u kterých se vyvinula mikroalbuminurie, významně zvýšil STK během spánku. U pacientů, kteří byli trvale normalalbuminurictí, nebyly patologické změny na ABPM zachyceny. Tato studie ukazuje na význam opakovaných ABPM jako citlivého nástroje pro záchyt časných změn, které vedou k vývoji mikroalbuminurie u mladých diabetiků [29]. Non-dipping nočního TK může souviset se špatnou metabolickou kontrolou diabetu [30], ale byla nalezena i korelace mezi vyšším nočním STK a nadváhou diabetiků [31]. Zajímavou hypotézou je příčinný vztah

hyperinzulinémie - subklinická noční hypoglykemie – oslabeny noční pokles TK. Ve studii z roku 1998 [32] prokázali autoři paradoxně větší podíl non-dippingu ve skupině adolescentů s intenzifikovaným inzulinovým režimem proti pacientům s konvenční inzulinovou terapií. Poulsen PL et al., 2000 [33], tento vztah u dospělých diabetiků neprokázal. Jeho soubor však zahrnoval pouze diabetiky na intenzifikovaném inzulinovém režimu a možnou přítomnost subklinické noční hypoglykemie autor odvozoval z hodnoty HbA1C. Změny ABPM včetně fenoménu non-dippingu mohou mít i genetické pozadí. Děti s diabetem 1. typu, jejichž rodiče měli hypertenzi, měly zachycen vyšší 24hodinový DTK a tlakovou zátěž i častější non-dipping proti diabetikům, jejichž rodiče byli normotenzní. Častější non-dipping i vyšší hladiny TK se prokázaly i u jejich zdravých sourozenců proti sourozencům diabetiků, jejichž rodiče byli zdraví [34].

Čtyři studie zkoumaly vztah mezi změnami TK zachytitelnými na ABPM a morfologickými změnami při renální biopsii u adolescentů a mladých dospělých s diabetem typu 1 [35-38]. První 2 zmíněné studie analyzovaly výsledky renálních biopsií a ABPM u 17letých diabetiků s desetiletým trváním diabetu. Noční TF a noční TK, zejména MAP, korelovaly s morfologickými změnami glomerulů. A dále, přítomnost non-dippingu byla spojena s většími morfologickými změnami glomerulů i intersticia a s dlouhodobou hyperfiltrací. Non-dipping může být tedy časným signálem pozdější nefropatie. Studie jako první ukazují, že noční pokles TK má přímý vztah k cílovému postižení orgánů (TOD). Třetí studie hodnotila vztah ABPM k výsledkům první a druhé biopsie ledvin – po 10,5 a 17,2 letech trvání diabetu typu 1 – u normotenzních normoalbuminurických adolescentů. Noční STK a MAP, byl vyhodnocen jako parametr predikce progresse diabetické nefropatie. Poslední studie sledovala 29 normotenzních a normoalbuminurických adolescentů s diabetem 1. typu cca 6 let. U pacientů byla provedena druhá renální biopsie. Progresi morfologických změn měli jak pacienti s normoalbuminurií tak mikroalbuminurií s výjimkou podskupiny se zlepšenou metabolickou kontrolou nebo antihypertenzní medikací. Toto morfologické „zlepšení“ podtrhuje význam striktní kontroly TK, a tím i ABPM.

2.3 Souhrn dosavadních poznatků

Vyšetření diabetického pacienta pomocí ABPM získává na podkladě uvedených fakt význam pro časné vyhledávání rizikových pacientů. Dosavadní výsledky korelace krevního tlaku získaného metodou ABPM s mikroalbuminurií možno dnes považovat za prokázané, alespoň pro dospělé pacienty. Přibývá ale prací, které analogické korelace prokazují i v mladších věkových skupinách (tab. č.1), zejména v adolescentním věku (tab. č. 2).

Prakticky všechny studie, uvedené v tab. č. 2, se zabývají věkovou skupinou 10 až 25 let. Tedy dětmi a adolescenty a částečně i mladými dospělými.

Tabulka č. 1: Studie ABPM u diabetiků 1.a 2. typu v dospělém věku

	Autor	Rok	Počet diabetiků ve studii	Věk (r.)	Trvání diabetu (r.)
1.	Wiegmann T.B.	1990	25	31,4±2,8	11,2±1,1
2.	Chau N.	1992	81	58±10 (19-79)	15±4
3.	Benhamou P.Y.	1992	25	31,1±8,6	9,9±8,6
4.	Hansen K.W.	1992	68	34	1. MAU 17,7±6,4 2. NAU 18±6,9
5.	Hansen K.W.	1993	33	28±8	≤20 let
6.	Rynkiewicz A.	1993	28	29,5±5,81	<5, >10
7.	Berrut G.	1994	39	1.36±17 2.42±15	1.16±5 2.12±8
8.	Equiles-Brucks	1996	72	60	12
9.	Ponfuch P.	1996	40	37 (30-42)	19,5 (13-23)
10.	Poulsen P.L.	1997	117	38±9,6	18,6±10,1
11.	Sinha R.N.	1997	40	28-32	13-16
12.	Poulsen P.L.	1997	38	33±6	1. MAU 19±8 2. NAU 10±4
13.	Hansen H.P.	1996	47	39 (21-59)	6 (1-19)
14.	Voros P.	1998	68	1.MAU 36,4±10,5 2.NAU 1,2±12,31	1. 16,7±10,8 2. 18,4±9,9
15.	Farmer Ch.K.T.	1998	26	1. 55 (48-62) 2. 52 (43-61)	1. 8,2 (6,5-9,9) 2. 8,6 (6,3-10,9)
16.	Poulsen P.L.	1999	38±9,6	18±10	18±10
17.	Caramori L.M.	1999	33	31,8±6,6 (22,4-48,7)	6,5±4,6 (1,5-24,2)
18.	VanIttersum F.J.	1998	60	31,4±10,6	14,6±10,0
19.	Vervoort G.	1999	51	28,4±1	8,4±0,5
20.	Poulsen P.L.	2000	123	1. 37±10,6 2. 41±7,6 3. 42±9,5 4. 37±10,5	1. 17±10,3 2. 18±8,7 3. 21±11,4 4. 21±10,1
21.	Spallone V.	2001	81	1. 39±11 2. 53±6	1. 18±8 2. 13±6
22.	Benhamou P.Y.	2001	44	38±12	< 5 a > 10
23.	Poulsen P.L.	2001	58	36,5±11,3 (18-65)	17,9±9 (3-41)

NAU – normoalbuminurie, MAU – mikroalbuminurie. Poznámky: ve studiích zařazeni vesměs pacienti s průměrem věku v období 3 a 4 dekády, 5 studií je s trváním diabetu pod 10 let, zbytek vše nad 10 let, mnohé studie mají ale zařazeny i pacienty v 2 dekadě věku

Tabulka č. 2: Studie, prokazující změny na ABPM u dětí a adolescentů s diabetem mellitem 1. typu

	Autor	Rok	Počet diabetiků ve studii	Věk diabetiků ve studii (r.)	Trvání diabetu (r.)
1.	Moore W.V.	1992	38	12-25	1. 9,1±4,3, 2. 13,9±5,1
2.	Holl R.W.	1992	153	15,2±3,9 (7,9-26)	6,2±4,9 (0-21)
3.	Lurbe E.	1993	45	20,7±1,7	7,1±0,9
4.	Khan N.	1994	28	14,4±2,1	3,9 (2,1-6,3)
5.	Theochari M.A.	1996	63	13,2±3,0	6,3±2,4 (3-13)
6.	Maslowiecka J.	1996	41	14±2,5	2,8±1,8
7.	Khan N.	1996	36	14,4±2,1 (12-17)	4,0 (2,6-7,5)
8.	Körner A.	1998	22	1. 14,03±1,94 (10,88-16,5) 2. 16,04±2,89 (11,6-19,98)	1. 2,39±0,5 2. 10,24±3,02
9.	Azar S.T.	1998	36	1. 18±3 2. 19±5	1. 8±4 2. 10±5
10.	Young L.A.	1998	28	20,8±3,7	12,9±5,4
11.	Holl R.W.	1999	354	14,6±4,2	5,6±5
12.	Lafferty A.R.	2000	50	1. 16,6±1,9 2. 17,0±1,2	1. 10,5±3,6 2. 8,6±2,1
13.	Lurbe E.	2001	80	1. NAU 20,9±10,5 2. MAU 27,6±14,2 3. PU 37,6↑6,8	1. 6,4±5,6 2. 11,7±8,2 3. 20,1±8,1
14.	Torbjörnsdotter T.B.	2001	41	17,8±0,5	10,7±0,5
15.	Lurbe E.	2002	75	1. NAU 21,7±11,61 2. MAU 17,8±2,6	1. 6,6±1,1 2. 14,2±2,9
16.	Miller JA	2003		14±2	10±2 a 11±3
17.	Torbjörnsdotter T.B.	2004	40	17,7	10,7
18.	Staffansdotter N.E.	2004	19	1.17,6 (15-20) 2.23,8 (20,7-25,9)	1.10,5 (7,7-12,7) 2.17,2 (12,3-19,3)
19.	Dacran S.	2006	49	1. MAU 14,84±2,74 2. NAU 13,74±3,79	1.7,27±4,13 2..5,55±3,39

NAU – normoalbuminurie, MAU – mikroalbuminurie, PU-proteinurie

První změny detekovatelné při 24 hodinovém ABPM u adolescentů zjišťují podobně jako v dospělém věku ztrátu diurnálního rytmu, zvýšení systolické a diastolické tlakové zátěže a zvýšení 24 hodinového, denního a nočního průměrného STK, DTK a MAP. Tyto změny TK jsou spojeny se zvýšenou incidencí mikroalbuminurie. Non-dipping pravděpodobně i mikroalbuminurii předchází [27, 28]. Některé z výše citovaných studií navíc proběhly u dětí s trváním diabetu mezi 2-3 lety [23, 24, 26]. Ukazuje se, že ABPM prokazuje už v této časné fázi trvání diabetu patologické změny TK. Čtyři prospektivní studie, které korelovaly morfologickou analýzu (biopsie ledvin) a změny na ABPM, výrazně podtrhují význam ABPM jako metody, která může předpovědět nejen vznik morfologických změn, ale také jejich progresi, event. regresi [35-38]. Nutno uvést, že starší studie do roku 1997 mohly být ovlivněny některými faktory technického charakteru, jako je např. typ použitého přístroje [39], způsob hodnocení non-dippingu a způsob hodnocení TK před publikací norem pro dětský věk [40]. Tyto problémy ovšem odpadají v posledních studiích, protože vyšetřování metodou ABPM bylo standardizováno. Závěrem je možno konstatovat, že mimo základní péči o diabetiky všech věkových kategorií je třeba podstatně větší pozornost věnovat jejich krevnímu tlaku a rozšířit vyšetřování těchto pacientů pomocí ABPM. To platí dvojnásobně u dětí a adolescentů, pokud chceme významně omezit vývoj patologických cévních změn a pozdější orgánové komplikace. Otevřenou zůstává otázka možné farmakologické

intervence ACE-inhibitory u diabetiků s hraničními hodnotami TK v oblasti „high normal“, v tomto smyslu bude třeba vyčkat výsledků prospektivních kontrolovaných studií.

2.4 Použitá literatura ke kapitole 2

1. CHAU, N.P.; BAUDUCEAU, B.; VILAR, J. et al. Ambulatory blood pressure is still elevated in treated hypertensive diabetic subjects compared with untreated diabetic subjects with the same office blood pressure. *Journal of Human Hypertension*. 1992, vol. 6, s. 91 – 94.
2. WIEGMANN, T.B.; HERRON, K.G.; CHONKO, A.M. et al. Recognition of hypertension and abnormal blood pressure burden with ambulatory blood pressure recordings in type I diabetes mellitus. *Diabetes*. 1990, vol. 39, s. 1556 – 1560.
3. BENHAMOU, P.Y.; HALJMI, S.; DE GAUDEMARIS, R. et al. Early disturbances of ambulatory blood pressure load in normotensive type I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1992, vol. 11, s. 1614 – 1619.
4. BERRUT, G.; HALLAB, M.; BOUHANICK, B. et al. Value of ambulatory blood pressure monitoring in type I (Insulin-Dependent) diabetic patients with incipient diabetic nephropathy. *American Journal of Hypertension*. 1994, vol. 7, s. 222 – 227.
5. HANSEN, K.W.; CHRISTENSEN, C.K.; ANDERSEN, P.H. et al. Ambulatory blood pressure in microalbuminuric type 1 diabetic patients. *Kidney International*, 1992, vol. 41, s. 847 – 854.
6. HANSEN, K.W.; PEDERSEN, M.M.; CHRISTIANSEN, J.S. et al. Diurnal blood pressure variations in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Journal of Internal medicine*. 1993, vol. 234, s. 175–180.
7. HANSEN, K.W.; POULSEN, P.L.; MOGENSEN, C.E. Ambulatory blood pressure and abnormal albuminuria in type 1 diabetic patients. *Kidney International*. 1994, vol. 45, suppl. 45, S 134 - S 140.
8. POULSEN, P.L.; EBBEHOJ, E.; HANSEN, K.W. et al. High normo- or low microalbuminuria: basis for intervention in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney International*. 1997, vol. 52, suppl. 63, S-15 - S-18.
9. POULSEN, P.L.; EBBEHOJ, E.; HANSEN, K.W. et al. 24h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. *Diabetologia*. 1997, vol. 40, s. 718 – 725.
10. DE JONG, P.E.; HILLEGE, H.L.; PINTO-SIETSMA, S.J. et al. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2003, vol. 18, s. 10 – 13.
11. POULSEN, P.L.; EBBEHOJ, E.; HANSEN, K.W. et al. Characteristics and prognosis of Normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999, vol. 22, suppl.2, B72 - B75.
12. RYNKIEWICZ, A.; FURMANSKI, J.; NARKIEWICZ, K. et al. Influence of duration of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus on 24-h ambulatory blood pressure and heart rate profile. *Diabetologia*. 1993, vol. 36, s. 577 – 580.
13. VÖRÖS, P.; LEBGYEL, Z.; NAGY, V. et al. Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 1998, vol. 13, s. 2257 – 2260.
14. FARMER, C.K.; GOLDSMITH, D.J.; QUIN, J.D. et al. Progression of diabetic nephropathy – is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 1998, vol. 13, s. 635 – 639.
15. PERK, G.; MEKLER, J.; BEN ISHAY D.; BURSZTY, M. Non-dipping in diabetic patients: insights from the siesta. *Journal of Human Hypertension*. 2002, vol. 16, s. 435 – 438.

16. SINHA, R.N.; PATRICK, A.W.; RICHARDSON, L. et al. Diurnal variation in blood pressure in insulin-dependent diabetic smokers and non-smokers with and without microalbuminuria. *Diabetic medicine*. 1997, vol. 14, s. 291 – 295.
17. SPALLONE, V.; MAIELLO, M.R.; CICCONE, E. et al. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Human Hypertension*. 2001, vol. 15, s. 239 – 246.
18. VAN ITTERSUM, F.J.; SPECK, J.J.; PRAET, I.J. et al. Ambulatory blood pressure and autonomic nervous function in normoalbuminuric type I diabetic patients. *Nephrology, Dialysis. Transplantation*. 1998, vol. 13, s. 326 – 332.
19. FOSS, Ch.; VESTBO, E.; FROLAND, A. et al. Autonomic neuropathy in nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects is associated with urinary albumin excretion rate and 24-hour ambulatory blood pressure: the Fredericia Study. *Diabetes*. 2001, vol. 50, s. 630 – 636.
20. MOORE, W.V.; DONALDSON, D.L.; CHANKO, A.M. et al. Ambulatory blood pressure in type I diabetes mellitus. *Diabetes*. 1992, vol. 41, s. 1035 – 1041.
21. KHAN, N.; COUPER, J.; DIXIT, M. et al. Ambulatory blood pressure and heart rate in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *American Journal of Hypertension*. 1994, vol. 7, s. 937 – 940.
22. THEOCHARI, M.A.; VYSSOULIS, G.P.; TOUTOUZAS, P.K. et al. Arterial blood pressure changes in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics*. 1996, vol. 129, s. 667 – 670.
23. KÖRNER, A.; PATAKI, V.; DOBOS, M. et al. Reproducibility of erythrocyte sodium-lithium countertransport activity and ambulatory blood pressure measurements in type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 1998, vol. 35, s. 104 – 108.
24. KHAN, N.; COUPER, J.J. Diurnal variation of blood pressure in adolescents with type 1 diabetes: dipper and non-dippers. *Diabetic Medicine*. 1996, vol. 13, s. 531 – 535.
25. LURBE, E.; REDON, J.; PASCUAL, J.M. et al. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type I diabetes. *Hypertension*. 1993, vol. 21, s. 227 – 235.
26. MASLOWIECKA, J.; POMASKI, J.; URBAN, M. Circadian rhythm of blood pressure in adolescents with hypertension and insulin dependent diabetes mellitus. *Pediatrica Polska*. 1996, vol. 71, no. 5, s. 417 – 422.
27. LURBE, E.; REDON, J.; PASCUAL, J.M. et al. The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients. *Journal of Hypertension*. 2001, vol. 19, s. 1421-1428.
28. LURBE, E.; REDON, J.; KESANI, A. et al. Increase in nocturnal Blood pressure and progression to microalbuminuria in Type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2002, vol. 347, s. 797 – 805.
29. INGELFINGER, J.R. Ambulatory blood pressure monitoring as a predictive tool. *New England Journal of Medicine*. 2002, vol. 347, s. 778 – 779.
30. YOUNG, L.A.; KIMBALL, T.R.; DANIELS, S.R., et al. Nocturnal blood pressure in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus: correlation with cardiac function. *Journal of Pediatrics*. 1998, vol. 133, s. 46 – 50.
31. HOLL, R.W.; PAVLOVIC, M., HEINZE, E. et al. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999, vol. 22, s. 1151 – 1157.
32. AZAR, S.T.; BIRBARI, A. Nocturnal blood pressure elevation in patients with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy compared with that in patients

- receiving conventional insulin therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998, vol. 83, s. 3190–3193.
33. POULSEN, P.L.; HANSEN, K.W.; EBBEHOJ, E. et al. No deleterious effects of tight blood glucose control on 24-hour ambulatory blood pressure in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000, vol. 85, s. 155–158.
 34. GUNTSCHE, Z.; SARAVI, F.D.; REYNALS, E.A. et al. Parental hypertension and 24 h-blood pressure in children prior to diabetic nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 2002, vol. 17, s. 157–164.
 35. TORBJÖRNSDOTTER, T.B.; JAREMKO, G.A.; BERG, U.B. Ambulatory blood pressure and heart rate in relation to kidney structure and metabolic control in adolescents with type I diabetes. *Diabetologia*. 2001, vol. 44, s. 865–873.
 36. TORBJÖRNSDOTTER, T.B.; JAREMENKO, G.A.; BERG, U.B. Nondipping and its relation to glomerulopathy and hyperfiltration in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004, vol. 27, s. 510–516.
 37. PERRIN, N.E.; TORBJÖRNSDOTTER, T.B.; JAREMKO, G.A. et al. Follow-up of kidney biopsies in normoalbuminuric patients with type 1 diabetes. *Pediatric Nephrology*. 2004, vol. 19, s. 1004–1013.
 38. PERRIN, N.E.; TORBJÖRNSDOTTER, T.B.; JAREMKO, G.A. et al. The course of diabetic glomerulopathy in patients with type I diabetes: A 6-year follow-up with serial biopsies. *Kidney International*. 2006, vol. 69, s. 699–705.
 39. O'BRIEN, E.; WAEBER, B.; PARATI, G. et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*. 2001, vol. 322, s. 531–536
 40. SOERGEL, M.; KIRSCHTEIN, M.; BUSCH, CH. et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *Journal of Pediatrics*. 1997, vol.130, no. 2, s. 178–184.

3. Hypertenze u dětí s diabetem mellitem 1. typu - častá, ale obtížně diagnostikovatelná skutečnost

Arteriální hypertenze je prokázaným rizikovým faktorem vzniku komplikací jako je mikroalbuminurie a diabetické nefropatie u dětí i dospělých pacientů s diabetem mellitem typu 1 [1-5]. Za časný ukazatele vývoje pozdější nefropatie i u pacientů s normoalbuminurií jsou považovány zejména noční hypertenze a nepřítomnost dostatečného poklesu TK v průběhu spánku, tzv. non-dipping, [6-9]. Oba klinické stavy, jak noční hypertenzi, tak non-dipping, lze diagnostikovat pouze s pomocí 24hodinového monitorování TK (ABPM).

U dospělých pacientů je použití ABPM k diagnostice hypertenze relativně jednoduché, protože jsou jasně stanoveny hodnoty TK definující hypertenzi ve vazbě k cílovému poškození orgánů (TOD) a kardiovaskulárním příhodám [10, 11]. Ale v dětské populaci je naprostý nedostatek dat o vztahu mezi kardiovaskulární morbiditou /mortalitou a hypertenzí prokázanou pomocí ABPM. Navíc existuje pouze několik studií o vzájemném vztahu mezi ABPM a TOD [6 – 9, 12 - 14]. K tomu dále přistupuje potřeba zohlednit faktor velké variability TK v závislosti na růstu dítěte, který je vyjádřen v komplikovaných referenčních hodnotách TK založených na věku, pohlaví a výšce dítěte [14]. Díky těmto faktorům je použití ABPM v dětském věku mnohem složitější než u dospělých. Normativní hodnoty pro ABPM v dětském věku z roku 1997 [15] byly v nedávno modifikovány pomocí LMS metody [16], která umožňuje použití Z- skóre a tím mnohem přesnější posouzení TK u dětí. Přestože detailní pediatrické normativní hodnoty TK pro ABPM jsou nyní k dispozici, přesná exaktní definice hypertenze na ABPM v dětském věku stále chybí..

Publikované práce o hypertenzi diabetických dětí z těchto výše uvedených důvodů trpí nedostatkem standardizovaného přístupu k diagnóze hypertenze. Prevalence hypertenze (definovaná jako TK >97. percentil!! na rozdíl od 4thTF, kde hypertenze je definovaná jako TK ≥95. percentilu [14]) při příležitostném měření TK se udává 4 % u pre- a pubertálních dětí a 13,9 % u postpubertálních dětí s DM1 [17]. Prevalence hypertenze na ABPM u dětí s DM1 není jasná, protože publikované studie se zaměřují spíše na hypertenzní hodnoty než na hypertenzní pacienty [18]. Ke stanovení hypertenze používá většina autorů jako „cutoff value“ 95. percentil systolického a diastolického denního a nočního TK [6, 7, 18, 19, 20, 21]. Někteří autoři však také používají střední arteriální TK (MAP), [6 - 7, 20], noční dipping [1, 7-9, 18, 22] a tlakovou zátěž [21]. Navíc většina těchto publikovaných prací používá starší referenční hodnoty tj. percentily TK (viz Soergel et al [15]). Novější referenční hodnoty pro hodnocení TK, Z-skóre, publikované Wühl et al v r. 2002 byly dosud použity pouze v jediné studii u diabetických dětí [18].

3.1 Hypotézy a cíle práce

Stanovení hypertenze, prehypertenze a rovněž normotenze pomocí ABPM je všeobecně přesnější než jejich diagnostikování na základě příležitostného měření TK, což je doposud nejrozšířenější metoda měření a sledování TK u diabetických dětí. Je proto docela dobře možné, že tato nová metoda měření a sledování TK může potvrdit u diabetických dětí vyšší prevalenci hypertenze, zejména z důvodů možné detekce noční a maskované hypertenze (příležitostným měření TK nezachytitelné), než se uvádí u příležitostného měření TK [17]. ABPM může nadto prokázat diagnózu hypertenze bílého pláště, která může být v populaci dětí s DM1 stejně frekventní jako je tomu mezi normotenzními dětmi. Z těchto důvodů by APBM mohla být mnohem výhodnější

metoda měření TK u diabetických dětí v praxi. Na základě výše uvedených faktů, týkajících se ABPM a stanovení hypertenze u diabetických dětí, jsme provedli komplexní analýzu příležitostného TK a ABPM TK v kohortě dětí s DM1. Cílem práce bylo zhodnotit v této skupině dětí s DM1:

1. prevalenci, typ a závažnost hypertenze,
2. porovnat diagnostickou účinnost příležitostného měření TK vůči ABPM při stanovení hypertenze.

3.2 Materiál

3.2.1 Soubor pacientů

Provedli jsme retrospektivní analýzu ABPM záznamů z databáze nefrologické ambulance DK FN v Ostravě u všech diabetických dětí, které byly odeslány k vyšetření hypertenze od ledna 2003 do září 2008. V tomto období mělo provedeno první ABPM vyšetření 87 diabetických dětí, které neměly antihypertenzní terapii. Tři pacienti byli ze studie vyloučeni: jeden z důvodů věku (méně než 5 let), 2 pacienti neměli validní ABPM záznam (chyběly noční hodnoty TK). Do konečné analýzy bylo zařazeno celkem 84 pacientů s kompletním ABPM záznamem.

3.2.2 Metody

Při zahájení ABPM byly zaznamenány následující parametry: tělesná výška (cm), tělesná váha (kg), příležitostný TK (mmHg). Z naměřených hodnot byl vypočten BMI (kg/m^2) a výsledné hodnoty byly přepočteny na SDS (skóre standardní odchylky, Z-skóre) dle nomogramů pro zdravé české děti [23].

3.2.3 Příležitostné měření TK

Příležitostný TK byl měřen v tentýž den jako ABPM před inicializací ABPM přístroje, na pravé paži, pomocí oscilometrického přístroje Omron M4-I (Omron Health Care Europe B.V., The Netherlands) dle současných guidelines [14]. Hodnoty příležitostného TK, které jsme během měření získali, byly převedeny na SDS dle současných normativních dat pro věk, pohlaví a výšku [14]. Jak vyplývá z definice hypertenze [14], pacienti s hodnotami systolického a/nebo diastolického TK pod 90. percentilem pro věk, pohlaví a výšku byli považováni za normotenzní, pacienti s hodnotami TK mezi 90. a 95. percentilem nebo TK $\geq 120/80$ byli považováni za prehypertenzní (high blood pressure), a pacienti s hodnotami TK $\geq 95.$ percentilu byli definováni jako hypertenzní.

3.2.4 24hodinové monitorování krevního tlaku – ABPM

K měření TK za 24 hodin jsme použili oscilometrický přístroj (SpaceLabs ATK 90217, Redmond, Wash., USA), který získal certifikaci evropské hypertenzní společnosti [24, 25, také: www.dableducational.org]. Monitor byl nastaven tak, aby měřil TK co 20 minut během dne (6.00–22.00 hod.) a každých 30 minut v průběhu spánku, tj. nočních hodin (22.00 – 6.00 hod.). Rodiče i děti byli instruováni vyškoleným personálem o zacházení s přístrojem a o vedení záznamu aktivity a podávání léků v průběhu měření. Avšak abychom byli schopni porovnat výsledky měření s normativními hodnotami pro ABPM, byly za denní hodnoty považovány výsledky měření TK mezi 8,00-20,00 a výsledky měření TK mezi 24.00 – 6.00 byly považovány za noční hodnoty TK [15, 16]. Velikost použité manžety byla přibližně 40 % středního obvodu paže [14] a manžeta byla umístěna na nedominantní horní končetinu. Pacientům bylo doporučeno, aby se vyhlí velké fyzické zátěži, ale pokud možno aby dodrželi svůj běžný fyzický

režim. Za dostatečný záznam byl považován ten, který obsahoval minimálně 40 měření TK [15, 25]. K analýze výsledků ABPM jsme použili Chronos Fit Software (version 1.05, P. Zuther and B. Lemmer, Chronos-Fit, <http://www.abpm-fit.de>). Následně jsme analyzovali tyto získané parametry: střední arteriální TK (MAP), průměrný systolický/diastolický TK a tlakovou zátěž za celých 24h, v průběhu dne a v průběhu noci. Průměrné absolutní hodnoty MAP, systolického a diastolického TK byly převedeny na SDS podle nejnovějších normativních hodnot [16]. Pro výpočet těchto normativních hodnot byla použita statistická metoda označovaná jako LMS metoda², která koriguje non-Gaussovské rozložení dat a tím umožňuje použití SDS [16].

Průměrná tlaková zátěž pro MAP, STK a DTK v jednotlivých časových obdobích byla analyzována zvlášť (samostatně). Tlaková zátěž je definovaná jako procento měření MAP, STK nebo DTK, které přesáhly 95. percentil pro výšku a pohlaví (v některých případech také pro věk) za určité období. Maximální tlaková zátěž pro MAP, STK a DTK byla definovaná jako nejvyšší tlaková zátěž z jakékoliv časové periody pro MAP, STK a DTK a každý jednotlivý záznam ABPM.

Diurnální rytmus TK jsme hodnotili pomocí poměru mezi denním a nočním TK (D/N ratio) zvlášť pro MAP, STK a DTK. Hodnota D/N ratio $\geq 1,1$ byla považována za dostatečný pokles TK, tzv. dipping, hodnota D/N ratio $< 1,1$ byla považována za non-dipping.

3.2.5 Definice normotenze a hypertenze na ABPM

Pacienti byli považováni za normotenzní, jestliže jejich MAP, STK a DTK byl < 1.645 SDS (95. percentil) bez ohledu na velikost tlakové zátěže a přítomnost dippingu nebo non-dippingu. Tudiž jestliže jeden z parametrů TK (MAP, STK, DTK) byl nad 1.645 SDS, pacient byl klasifikován jako hypertenzní na ABPM bez ohledu na tlakovou zátěž a dipping status.

3.2.6 Laboratorní vyšetření

Během ABPM jsme provedli také laboratorní vyšetření pacientů, které zahrnovalo glykosylovaný hemoglobin (HbA1C), sérový kreatinin, glomerulární filtraci vypočtenou podle Schwarze et al, [26, 27], a vyšetření mikroalbuminurie z ranního vzorku moče (poměr albuminu a kreatininu, tj. albumin to creatinine ratio, ACR). HbA1C bylo stanoveno metodou high-performance liquid chromatography (PDQ, Primus Corporation). Vyšetření sérového kreatininu bylo provedeno pomocí standardizovaných biochemických metod (Jaffé). Pro stanovení albuminu v moči jsme použili imunonefelometrickou metodou (Image, Beckam Coulter), za patologickou hodnotu byl považován ACR $> 2,2$ mg/mmol.

3.2.7 Statistická analýza dat

Deskriptivní statistika byla provedena za použití GraphPad software Inc., version 5.01 for Windows. Rozložení spojitých dat bylo analyzováno d'Agostino & Pearson omnibus testem, normálně rozložená data jsou vyjádřena jako průměr (mean) \pm SD, non-normálně rozložená data jako medián a interquartile range (IQR), tj. 25. a 75. percentil. Pro porovnání spojitých proměnných dat v případě normálního rozložení byl použit T-test, u non-normálního rozložení Wilcoxonův test. Ke srovnávání více než dvou proměnných byl použit test ANOVA s Bonferroniho korekcí pro mnohočetná porovnávání nebo test Kruskal-Wallis s korekcí (Dunn) pro mnohočetná porovnávání.

² LMS metoda popisuje rozložení (distribuci) měření Y pomocí jeho mediánu (M), koeficientu variace (S) a zešikmení, tj. skewness (L), požadovaných k transformaci dat do normality

Fischerův exaktní test byl použit pro analýzu kategoriálních dat. Ke stanovení úrovně shody mezi počtem pacientů, označených jako hypertenzní na základě příležitostného měření TK a na základě vyšetření ABPM, byl použit Kappa koeficient s intervalem spolehlivosti (CI). Kappa koeficient nabývá hodnot od 0 do 1 a čím vyšší je koeficient, tím větší je shoda mezi oběma metodami. Pro hodnocení velikosti shody jsme použili dříve publikovaný „grading“ kappu koeficientu [28]: <0 žádná shoda, 0-0,2 velmi nízká shoda, 0,21-0,40 slabá míra shody, 0,41-0,60 průměrná shoda, 0,61-0,80 nadprůměrná shoda, 0,81-1,0 téměř úplná shoda. Konstrukcí ROC křivek (receiver operator curve) bylo analyzováno, zda lze z příležitostného měření TK předpovědět hypertenzi na ABPM. Jako predikátory byly použity jak příležitostné měření STK, tak DTK. Přesnost predikce byla klasifikována pomocí AUC (z angl. area under the curve, tj. plocha pod křivkou), jak pro STK, tak pro DTK: AUC 0,9-1 = výborná, 0,8-0,9 = dobrá, 0,7-0,8 = slabá, 0,6-0,7 = špatná, 0,5-0,6 = selhávající. Za statisticky významné byly považovány výsledky s $p \leq 0,05$.

Studie byla schválena lokální etickou komisí a od zákonných zástupců pacientů byl získán informovaný souhlas.

3.3 Výsledky

Na základě výše uvedené definice normotenze/hypertenze na ABPM bylo diagnostikováno 60/84 pacientů jako normotenzní a 24/84 pacientů jako hypertenzní. Základní charakteristika celého souboru a podskupin pacientů s normotenzí a hypertenzí na ABPM je uvedena v tabulce č.1.

Tabulka 1: Základní charakteristika souboru

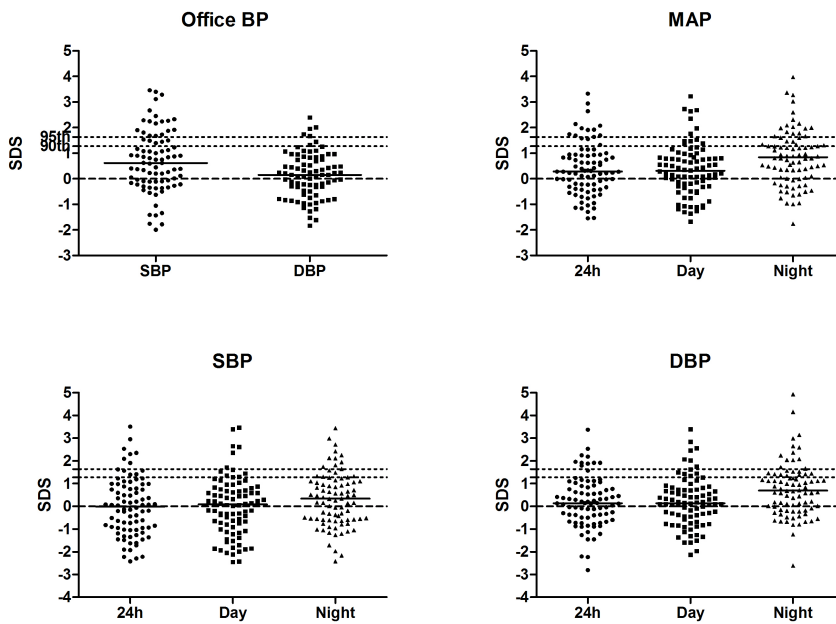
Parametr	Všichni pacienti	Normotenzní na ABPM	Hypertenzní na ABPM	p=
Počet pacientů	84	60	24	
Věk (r.)	14,9(12,0;16,)	14,9(11,9;16,)	15,3(12,9;5,9)	0,89
Pohlaví (muž/žena)	43/41	30/30	13/11	0,81
BMI (kg/m ²)	20,34±3,06	20,33±3,33	20,35±2,30	0,98
BMI (SDS)	0,19(-0,24;0,68)	0,18(-0,24; 0,68)	0,24(-0,2;0,64)	0,69
Trvání DM (r.)	6,3±3,5	5,9±3,5	7,3±3,4	0,08
HbA1C (%)	8,6 (7,4;10,7)	8,7 (7,4;9,9)	8,5(7,2;11,8)	0,82
Schwartz GFR (ml/min/1,73m ²)	93,7±16,0	92,2±14,8	97,6±18,7	0,17
U-Albumin/U-creatinine (mg/mmol)	0,76(0,43;1,38)	0,74(0,43;1,22)	0,89(0,36;2,83)	0,52
Přítomnost diabetické retinopatie	1	1	0	
Přítomnost diabetické neuropatie	3	2	1	

Hodnoty jsou vyjádřeny jako mean±SD nebo median (IQR). P = označuje hladinu významnosti při porovnávání normotenzních a hypertenzních pacientů na ABPM.

Normotenzní a hypertenzní pacienti se navzájem významně nelišili v věkem, pohlavím, velikostí BMI, trváním diabetu a metabolickou kontrolou, velikostí glomerulární filtrace a mikroalbuminurie.

Výsledky příležitostného měření TK a ABPM všech pacientů jsou zobrazeny v grafu 1.

Graf č. 1: Skóre standardní odchylky (SDS) příležitostného TK a ABPM



Office BP – příležitostné měření TK, SBP - systolický TK, DBP – diastolický TK, MAP - střední arteriální TK, přerušované linie představují 50. percentil (SDS 0), 90. percentil (SDS 1,28) a 95. percentil (SDS 1,65)

Průměr (\pm SD) příležitostného STK a DTK v SDS - $(0,69\pm 1,21)$ a $(0,16\pm 0,88)$ byl v normálním rozmezí, Na základě výše uvedené definice bylo 20 dětí diagnostikováno jako hypertenzní a 23 dětí jako prehypertenzní (STK nebo DTK $\geq 90.$ - $< 95.$ percentil nebo $\geq 120/80$!), tj. celkem 43/84 (51 %) dětí mělo abnormální hodnoty TK při příležitostném měření. Podobně také medián MAP SDS na ABPM byl v normálním rozmezí (24hodinový MAP - 0,28, denní MAP - 0,31 a noční MAP - 0,84), přesto ale 24/84 (28,6 %) mělo hypertenzi na ABPM, definovanou jako MAP nebo STK nebo DTK $> 95.$ percentil v kterékoliv ze tří sledovaných časových period (24hodinová, denní, noční), Noční MAP SDS a DTK SDS byly významně vyšší než denní MAP SDS a DTK SDS ($p = 0,01$). Pouze 1/24 (4 %) pacientů měl izolovanou denní hypertenzi, 14/24 (58 %) pacientů mělo izolovanou noční hypertenzi a 9/24 (38 %) pacientů mělo denní i noční hypertenzi.

Shoda v počtu pacientů s normotenzí a hypertenzí při příležitostném měření TK a ABPM byla testovaná kappa koeficientem (tabulka č. 2).

Tabulka č. 2: Shoda v počtu pacientů s normotenzí a hypertenzí při příležitostném měření TK a při ABPM

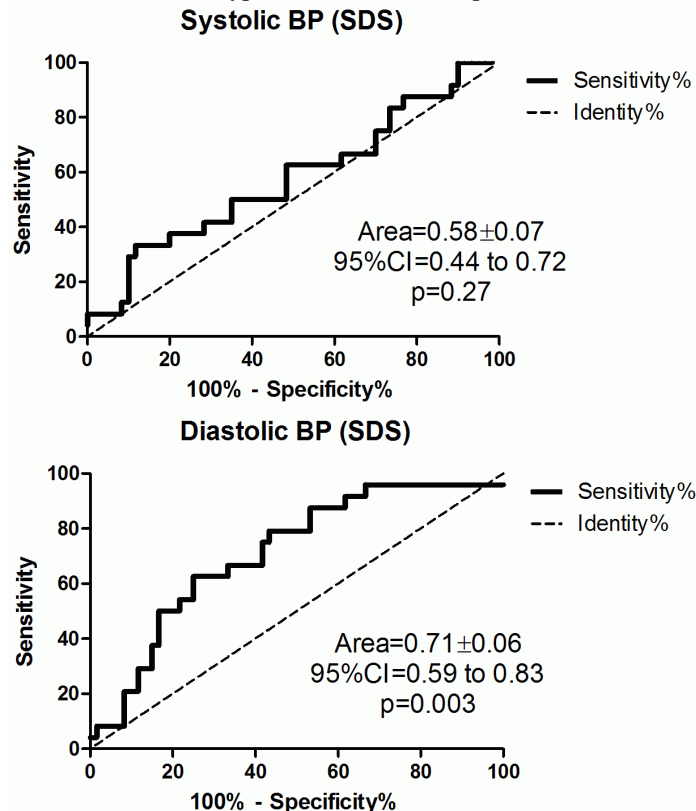
	Normotenzní na ABPM	Hypertenzní na ABPM	Celkem	Kappa	95% CI
Normotenzní na OBPM	33	8 (MHT)	41	0,175	(-0,034–+0,384)
Hypertenzní na OBPM	27 (WCH)	16	43		
Celkem	60	24	84		

OBPM – příležitostné měření TK, WCH – white coat hypertension, tj. hypertenze bílého pláště, MHT – masked hypertension, tj. maskovaná hypertenze, CI – interval spolehlivosti. Interpretace úrovně shody vyjádřené kappa koeficientem: < 0 = žádná shoda, $0-0,2$ = velmi nízká shoda, $0,21-0,40$ = slabá míra shody, $0,41-0,60$ = průměrná shoda, $0,61-0,80$ = nadprůměrná shoda, $0,81-1,0$ = téměř úplná shoda

Shoda mezi oběma metodami byla zjištěna u 33 pacientů s normotenzí a 16 hypertenzních pacientů, nicméně 27/84 (32 %) pacientů mělo hypertenzi bílého pláště (hypertenze při příležitostném měření TK a normotenze na ABPM) a 8/84 (9,5 %) pacientů mělo maskovanou hypertenzi (normotenze při příležitostném měření TK a hypertenze na ABPM), Výsledek kappa koeficientu 0,175 (95 % CI = -0,034– +0,384) ukazuje na velmi nízkou úroveň shody mezi oběma metodami,

Na grafu 2 je zobrazena predikce ABPM hypertenze z hodnot příležitostného měření TK.

Graf č. 2: Predikce hypertenze na ABPM z příležitostného měření TK pomocí ROC analýzy

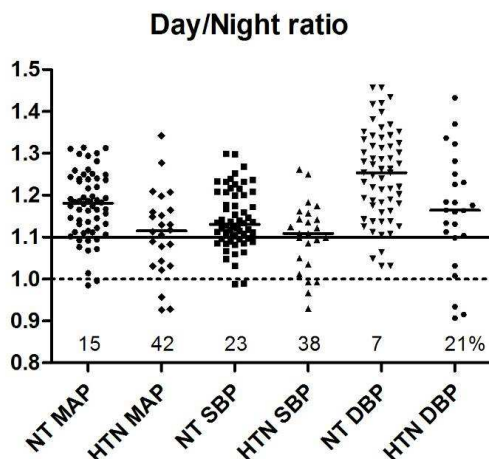


SDS - skóre standardní odchylky, BP – krevní tlak, CI – interval spolehlivosti. Hodnocení: AUC 0,9-1 = výborná, 0,8-0,9 = dobrá, 0,7-0,8 = slabá, 0,6-0,7 = špatná, 0,5-0,6 = selhávající

Příležitostný STK byl špatným prediktorem ABPM hypertenze (AUC = 0,58 ± 0,07, p = 0,27), zatímco příležitostný DTK byl slabým prediktorem ABPM hypertenze (AUC = 0,71 ± 0,06, p = 0,003). Avšak ani STK ani DTK nebyl schopen predikovat ABPM hypertenzi, protože nebyl zjištěn statistický významný rozdíl mezi AUC ROC křivek (z = -1,41).

Pro analýzu diurnálního rytmu TK jsme použili poměr průměrného denního a nočního MAP, STK a DTK (graf č.3).

Graf č. 3: Cirkadiánní rytmicita TK u diabetických dětí – dipping



NT – normotenze, HTN – hypertenze, MAP – střední arteriální TK, SBP – systolický TK, DBP - diastolický TK, vertikální osa – D/N = day/night ratio – poměr denního a nočního TK (D/N < 1,1 = non-dipping status); čísla nad horizontální osou označují procento pacientů s non-dippingem

Ve skupině normotenzních pacientů bylo 7 – 23 % non-dipperů, zatímco mezi hypertenzními pacienty bylo 21 – 42 % non-dipperů, v závislosti na typu TK. V normotenzní skupině se nejvyšší procento (23 %) non-dipperů týkalo STK, zatímco v hypertenzní skupině bylo nejvyšší procento (42 %) non-dipperů v rámci MAP.

Analýza závažnosti hypertenze byla posuzována prostřednictvím tlakové zátěže systolického a diastolického TK a MAP v jednotlivých časových periodách ABPM (tabulka č. 3).

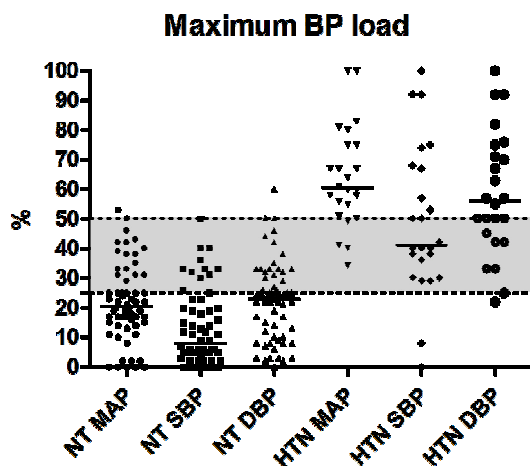
Tabulka č. 3: Hodnoty tlakové zátěže na ABPM

Parameter	Všichni pacienti	Normotenzní na ABPM	Hypertenzní na ABPM
MAP 24h tlaková zátěž	20(12;37)	17(8;24)	49(30;60)*
MAP denní tlaková zátěž	13(4;24)	9(1;17)	30(17;46)*
MAP noční tlaková zátěž	17(0;42)	11(0;25)	60(42;75)*
SBP 24h tlaková zátěž	14(4;31)	6(2;20)	40(23;63)*
SBP denní tlaková zátěž	7(0;23)	4(0;14)	28(10;43)*
SBP noční tlaková zátěž	0(0;25)	0(0;8)	36(25;50)*
DBP 24h tlaková zátěž	22(10;33)	21(7;25)	42(24;63)*
DBP denní tlaková zátěž	15(4;28)	10(3;17)	36(19;51)*
DBP noční tlaková zátěž	17(0;38)	8(0;24)	50(25;70)*

Kruskal-Wallis test s Dunnovou korekcí pro mnohočetné porovnávání, $p < 0,0001$. * významně odlišné od normotenzních, MAP – střední arteriální TK, SBP – systolický TK, DBP – diastolický TK

Hypertenzní pacienti měli podle očekávání vyšší tlakové zátěže ve všech parametrech proti normotenzní pacientům ($p < 0,0001$). Současně měli také hypertenzní pacienti proti normotenzním pacientům signifikantně vyšší maximální tlakové zátěže pro STK, DTK a MAP ($p = < 0,001$, Kruskal-Wallis test), viz graf č. 4. Nicméně zvýšená tlaková zátěž mezi 25 – 50 % byla zjištěna i u významného počtu normotenzních pacientů: 22/60 (37 %) v rámci MAP, 12/60 (20 %) v rámci STK a 26/60 (43 %) v rámci DTK (graf č. 4).

Graf č. 4: Maximální tlaková zátěž u diabetických dětí



NT – normotenze, HTN – hypertenze, MAP – střední arteriální TK, SBP – systolický TK, DBP - diastolický TK, vertikální osa - % tlakové zátěže, přerušované linie označují tlakovou zátěž 25 % a 50 %.

V porovnání s normotenzní skupinou i někteří hypertenzní pacienti měli tlakovou zátěž mezi 25 – 50 % (21 % hodnot MAP, 54 % hodnot STK a 42 % hodnot DTK), Mezi těmito normotenzními a hypertenzními pacienty ($n = 27$), kteří byli charakterizováni tlakovou zátěží mezi 25 – 50 % v průběhu dne, noci nebo za celých 24 hodin, bylo 9 pacientů s MAP prehypertenzí (SDS 1,28 - 1,65) a jeden s MAP hypertenzí (SDS >1,65).

3.4 Diskuse

Hlavní nálezy naší studie, podporující hypotézu, jsou následující:

1. Až 30 % dětí s DMT1 v našem souboru pacientů mělo hypertenzi potvrzenou na ABPM, až 10 % mělo maskovanou hypertenzi a 32 % pacientů mělo hypertenzi bílého pláště.
2. Hypertenzi na ABPM nelze predikovat měřením příležitostného TK.
3. Signifikantní množství normotenzních diabetických dětí mělo zvýšenou tlakovou zátěž a non-dipping.

Zvýšený TK na ABPM u dětí s DMT1 byl popsán již dříve [18 - 21]. Ale přesná prevalence ABPM hypertenze, tj. skutečné hypertenze v této populaci zůstává stále neznámá, protože definice hypertenze na ABPM se v jednotlivých studiích liší. Darcan et al., definovali hypertenzi jako 24hodinový STK, DTK nebo MAP nad 95. percentilem u 23,5 % diabetických dětí [20]. Podobná definice byla použita v práci Dosta et al., který zjistil zvýšenou prevalenci patologických hodnot TK (přibližně 5 % denních a 14,6 – 19 % nočních hodnot v závislosti na typu TK) u dětí s DMT1 [18]. Tato čísla reprezentují spíše prevalenci zvýšených hodnot TK, což neznamená nutně, že reprezentují hypertenzní pacienty. Může se stát, že pacient může být hypertenzní pouze přes den nebo v noci a pouze v MAP nebo v STK nebo v DTK. V naší studii jsme každého pacienta určili jako normotenzního nebo hypertenzního na základě ABPM. Při striktní definici hypertenze, kterou jsme popsali výše v metodách, jsme zjistili hypertenzi u 28,6 % pacientů a většina z nich měla noční hypertenzi. Naše výsledky jsou srovnatelné s Darcan et al. [20], ale nižší než v naší dřívější studii, ve které se prevalence hypertenze u diabetických dětí pohybovala okolo 52 % [21]. Tento rozdíl může být způsoben mnohem přísnější definicí hypertenze na ABPM v současné studii a nižším počtem pacientů v předchozí studii a také jinou definicí denní a noční periody

na ABPM. Neznamená také nutně, že tato čísla – naše data i údaje z dříve publikovaných studií – reprezentují prevalenci hypertenze v dětské diabetické populaci z důvodu vysoce selektované skupiny pacientů.

Vůči předchozím dříve publikovaným studiím jsme navíc porovnávali příležitostné měření TK s ABPM. Zjistili jsme, že 32 % pacientů má hypertenzi bílého pláště a až 10 % má maskovanou hypertenzi. Tato čísla se shodují s jinými studiemi, které se však týkají nediabetické populace [29 - 32], a mohou se zdát nižší než se by se očekávalo, pokud vezmeme v úvahu vysoké riziko hypertenze u diabetických pacientů. Na druhou stranu naše výsledky dokládají, že významný počet pacientů může být chybně klasifikován (hypertenze bílého pláště) nebo hypertenze nemusí být diagnostikovaná (maskovaná hypertenze), pokud se používá k diagnostice pouze příležitostné měření TK. Prokázali jsme totiž pouze slabou míru shody, týkající se stanovení diagnózy hypertenze, mezi příležitostným měřením TK a ABPM. Hypertenzi na ABPM také nebylo možno předpovědět z výsledku příležitostného měření TK. Ačkoliv příležitostné měření TK jistě není dokonalé, jeho přesná interpretace pomocí SDS se doporučuje pro zvýšení přesnosti nebo senzitivity diagnózy hypertenze. Ve skutečnosti pouze 3/84 pacientů byli odesláni k vyšetření s diagnózou hypertenze ve srovnání se 43/84 pacientů, kteří měli skutečnou hypertenzi při příležitostném měření TK podle nejnovějších guidelines [14].

I kdyby se příležitostné měření TK (tzn. ve zdravotnickém zařízení) nebo domácí měření TK (tzv. selfmonitoring TK) provádělo a interpretovalo správně, nedetekovalo by noční hypertenzi a hodnoty cirkadiální variability TK. Z tohoto hlediska ABPM poskytuje mnohem hlubší vhled do problému. Zjistili jsme, že významný počet diabetických dětí trpí noční hypertenzí (58 %) nebo kombinovanou denní a noční hypertenzí (38 %) [6, 19 - 21]. Navíc až 42 % hypertenzních pacientů bylo označeno (diagnostikováno) jako non-dippers. Tyto naše výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi, udávajícími noční hypertenzi u 32,4 % [20] a non-dipping u 17,5 až 49,1 % diabetických dětí [18]. Dipping nebo non-dipping by se neměl zaměňovat s noční hypertenzí. V naší studii 5/24 hypertenzních pacientů (21 %) se zachovalým dippingem mělo noční hypertenzi. Naopak, 13/24 (54 %) hypertenzních pacientů mělo zachovaný dipping. Tudíž, dipping je pouze poměr mezi denním a nočním TK, ale tyto tlaky mohou být oba normální nebo oba zvýšené,

Nejkontroverznější částí výsledků ABPM je pravděpodobně tlaková zátěž. Několik pediatrických studií analyzovalo tlakovou zátěž a její spojení s TOD se závěrem, že tlaková zátěž > 50 % koreluje s hypertrofií levé komory [33]. Na základě těchto výsledků někteří autoři navrhují využít tlakovou zátěž při stanovení hypertenze, aby se lépe posoudil stupeň hypertenze [32]. Guidelines z roku 2008, týkající se použití ABPM u dětí, doporučuje kombinaci průměrného tlaku s tlakovou zátěží [34]. Autoři navrhli tabulku pro odstupňování hodnot TK u dětí, ve které je 25% a 50% tlaková zátěž použita jako prahová hodnota pro tento staging. Avšak tento přístup nebyl nikdy jednoznačně přijat a sami autoři uvádějí, že někteří pacienti s normálními průměrnými hodnotami TK mohou mít zvýšenou tlakovou zátěž a tedy jsou možná ve skutečnosti hypertenzní [34]. Tento problém je přesně to, co jsme našli u diabetických dětí, kde významná část jasně normotenzních dětí měla tlakovou zátěž mezi 25 a 50 % a někteří ještě vyšší než 50 %, (graf č. 4). Z tohoto důvodu jsme nepoužili tlakovou zátěž v definici hypertenze, ale spíše jako podpůrné měření ke zhodnocení závažnosti hypertenze. Navíc pokud bychom použili doporučenou tabulku k definici hypertenze jak navrhuje Urbina et al., nebyli bychom schopni několik pacientů klasifikovat do žádné z navržených kategorií pokud měli normální příležitostný TK, normální průměrný TK na ABPM a zvýšenou tlakovou zátěž >25 %. Ve skutečnosti 37 % pacientů s maximální

MAP tlakovou zátěží mezi 25 – 50 % během dne nebo noci nebo celých 24hodin mělo buď prehypertenzi nebo skutečnou hypertenzi podle MAP SDS. To ukazuje, že zvýšená tlaková zátěž by se měla považovat za rizikový faktor pro prehypertenzi nebo hypertenzi i u pacientů s normálními průměrnými hodnotami TK na ABPM. Tato skutečnost by však měla být prokázána dlouhodobými prospektivními studiemi, které by analyzovaly vývoj ABPM parametrů v průběhu doby a korelovaly tuto analýzu s TOD. Při velkém množství parametrů TK získaných z ABPM a při absenci přesné definice ABPM hypertenze u dětí není interpretace ABPM v klinické praxi u dětí snadná. Používání dostupných pediatrických normativních hodnot TK a používání SDS TK při hodnocení ABPM významně zvyšuje diagnostickou přesnost hypertenze, ale také činí interpretaci ABPM u dětí obtížnou.

ZÁVĚR

Naše studie ukázala, že významný počet dětí s diabetes mellitus typ 1 má navzdory dobré metabolické kompenzaci základní choroby až ve 28,6 % případů arteriální hypertenzi. Tuto hypertenzi ale nelze spolehlivě diagnostikovat příležitostným měřením krevního tlaku, ale pouze pomocí 24-hodinového měření krevního tlaku (ABPM). Důvodem je vysoké procento noční (58 %) a maskované (9,5 %) hypertenze a hypertenze bílého pláště (32,1 %) v této skupině pacientů. Příležitostné měření TK lze sice použít jako screening hypertenze, ale má špatnou prediktivní hodnotu ať už pro normotenzi nebo hypertenzi verifikovanou metodou ABPM. Využití ABPM v rámci péče o dětské diabetiky upozorní na jeden z významných rizikových faktorů, který v delším časovém horizontu vede k postižení kardiovaskulárního systému a ledvin. V případě prehypertenze nebo zvýšené tlakové zátěže u dětských diabetiků s normálními průměrnými hodnotami krevního tlaku by tyto patologické nálezy měly vyústit v pravidelné kontroly krevního tlaku. Již v případě prehypertenze by měla být indikována nefarmakologická opatření a opakované kontroly ABPM by mohly do budoucna pomoci vyřešit problém, kdy zahájit farmakologickou intervenci tj. léčbu ACE inhibitory u těchto pacientů. Cílem je předat adolescentního diabetika odborníkům pro dospělé nejen s dobrou metabolickou kompenzací, ale i s co nejlepším stavem kardiovaskulárního systému a ledvin.

3.5 Použitá literatura ke kapitole 3

1. Lurbe, E.; REDON, J.; KESANI, A. et al, Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2002, vol, 347, s. 797 – 805.
2. HANSEN, K.W.; POULSEN P.L.; MOGENSTEN, C.E., Ambulatory blood pressure and abnormal albuminuria in type 1 diabetic patients. *Kidney International*, 1994, vol, 45, suppl, 45, S 134-S 140.
3. POULSEN, P.L.; EBBEHOJ, E.; HANSEN, K.W. et al, High normo- or low microalbuminuria: basis for intervention in insulindependent diabetes mellitus. *Kidney International*, 1997, vol, 52, suppl, 63, S 15-S 18.
4. POULSEN, P.L.; EBBEHOJ, E.; HANSEN, K.W. et al, 24h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. *Diabetologia*, 1997, vol, 40, s. 718-725.
5. POULSEN, P.L.; EBBEHOJ, E.; HANSEN, K.W. et al, Characteristics and prognosis of normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1999, vol, 22, suppl,2, B72-B75.
6. TORBJÖRNSDOTTER, T.B.; JAREMKO, G.A.; BERG, U.B., Ambulatory blood pressure and heart rate in relation to kidney structure and metabolic control in adolescents with type I diabetes. *Diabetologia*, 2001, vol, 44, s. 865-873.
7. TORBJÖRNSDOTTER, T.B.; JAREMKO, G.A.; BERG, U.B., Nondipping and its relation to glomerulopathy and hyperfiltration in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, vol, 27, s. 510-516.
8. PERRIN N.E., TORBJÖRNSDOTTER, T.B.; JAREMKO, G.A. et al, Follow up of kidney biopsies in normoalbuminuric patients with type 1 diabetes. *Pediatric Nephrology*, 2004, vol,19, s. 1004-1013.
9. PERRIN, N.E.; TORBJÖRNSDOTTER, T.B.; JAREMKO, G.A. et al, The course of diabetic glomerulopathy in patients with type I diabetes: a 6-year follow-up with serial biopsies. *Kidney International*, 2006, vol, 69, s. 699-705.
10. MANCIA, G.; DE BACKER, G.; DOMINICZAK, A. et al, 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *Journal of Hypertension*, 2007, vol, 25, s,1105–1187.
11. CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS. G.L.; BLACK, H.R. et al, Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, *Hypertension*, 2003, vol, 4, s,1206–1252.
12. SINHA, M.D.; REID, C.J., Evaluation of BP in children, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2007, vol, 16, s. 577–584.
13. LITWIN, M.; NIERMIRSKA, A.; ŚLADOWSKA, J. et al, Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension, *Pediatric Nephrology*, 2006, vol, 21, s. 811–819.
14. The Fourth Report on the Diagnosis. Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004, vol, 114, s,555-576.
15. SOERGEL, M.; KIRSCHSTEIN, M.; BUSCH, Ch. et al, Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *Journal of Pediatrics*. 1997, vol, 130, no, 2, s. 178-184.

16. WÜHL, E.; WITTE, K.; SOERGEL, M. et al, Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of Hypertension*, 2002, vol, 20, s. 1995 – 2007.
17. KNERR, I.; DOST, A.; LEPLER, R. et al, Tracking and prediction of arterial blood pressure from childhood to young adulthood in 868 patients with type 1 diabetes: a multicenter longitudinal survey in Germany and Austria, *Diabetes Care*, 2008, vol, 31, s. 726 – 727.
18. DOST, A.; KLINKERT, Ch.; KAPELLER, T. et al, Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2008, vol, 31, s. 720-725.
19. HOLL, R.W.; PAVLOVIC, M.; HEINZE, E. et al, Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes: analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults. *Diabetes Care*, 1999, vol, 22, s.1151–1157.
20. DARCAN, S.; GOKSEN, D.; MIR, S. et al, Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatric Nephrology*, 2006, vol, 21, s. 672 – 676,
21. ŠULÁKOVÁ, T.; JANDA, J, Ambulatory blood pressure in children with diabetes 1, *Pediatric Nephrology*, 2008, vol, 23, no, 12, s. 2285-2286.
22. AZAR, S.T.; BIRBARI, A., Nocturnal blood pressure evaluation in patients with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy compared with that in patients receiving conventional insulin therapy, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, vol, 83, s. 3190–3193.
23. KRÁSNIČANOVÁ, H.; LESNÝ, P., Kompendium pediatrické auxologie [online], [cit, 2010-06,10], Dostupný z WWW: <http://www.ojrech.cz/lesny/kompendium/index.htm>.
24. O'BRIEN, E.; WAEBER, B.; PARATI, G., et al, Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension, *BMJ*, 2001, vol, 322, s. 531-536.
25. AMOORE, J.N.; DEWAR, D.; GOUGH, K. et al, Do SpaceLabs ambulatory non-invasive blood pressure recorders measure blood pressure consistently over several years use? *Blood Pressure Monitoring*, 2005, vol, 10, s. 51-56.
26. SCHWARTZ, G.J.; HAYCOCK, G.B.; EDELMANN, C.M. et al, A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine, *Pediatrics*. 1976, vol, 58, s. 259–263.
27. SCHWARTZ, G.J.; BRION, L.P.; SPITZER, A., The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants. children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 1987, vol, 34, s. 571–590.
28. LANDIS. J.R.; KOCH, G.G., The measurement of observer agreement for categorical data, *Biometrics*. 1977, vol, 33, s. 159–174.
29. STABOULI, S.; KOTSIS. V.; TOUMANIDIS. S. et al, White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage, *Pediatric Nephrology*, 2005, vol, 20, s. 1151–1155.
30. ACOSTA, A.A.; MC NIECE, K.L., Ambulatory blood pressure monitoring: a versatile tool for evaluatin and managing hypertension in children, *Pediatric Nephrology*, 2008, vol, 23, s. 1399–1408.
31. LURBE, E.; RADON, J., Discrepancies in office and ambulatory blood pressure in adolescents: help or hindrance? *Pediatric Nephrology*, 2008, vol, 23, s. 341–345.

32. LURBE, E.; SOROF, J.M.; DANIELS. S.R., Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children, *Journal of Pediatrics*. 2004, vol, 144, s. 7–16.
33. SOROF, J.M.; CARDWELL, G.; FRANCO, K. et al, Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children, *Hypertension*, 2002, vol, 39, s. 903–908.
34. URBINA, E.; ALBERT, B.; FLYNN, J. et al, Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research, *Hypertension*, 2008, vol, 52, no, 3, s. 433-451.