Syndrom diabetické nohy: význam MR spektroskopie lýtkových svalů pro hodnocení končetinové ischemie a efektu revaskularizace

Andrea Němcová¹, Michal Dubský¹, Alexandra Jirkovská¹, Petr Šedivý², Miloslav Drobný², Milan Hájek², Monika Dezortová², Robert Bém¹, Vladimíra Fejfarová¹, Anna Pyšná¹

¹Centrum diabetologie IKEM, Praha

²Oddělení výpočetní tomografie, magnetické rezonance a klinické a experimentální spektroskopie Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM, Praha

Souhrn

Úvod: Standardní metodou pro posouzení efektu revaskularizace u pacientů se syndromem diabetické nohy (SDN) a kritickou končetinovou ischemií (critical limb ischemia – CLI) je měření transkutánní tenze kyslíku ($TcPO_2$). ^{31}P MR spektroskopie (MRS) je metoda umožňující hodnotit energetický metabolismus svalu, který může být u pacientů s diabetem a jeho komplikacemi porušený. **Cílem** naší studie bylo porovnat MRS lýtkových svalů u pacientů se SDN a CLI se zdravými dobrovolníky a posoudit přínos této metody při hodnocení efektu revaskularizace. **Metodika:** Do studie bylo zařazeno 34 pacientů se SDN a CLI, z nichž 27 podstoupilo v období let 2013–2016 na našem pracovišti revaskularizační výkon. Autologní buněčnou terapií (autologous cell therapy – ACT) bylo léčeno 15 pacientů, perkutánní transluminální angioplastika (PTA) byla provedena u 12 pacientů. Do kontrolní skupiny bylo zařazeno 19 zdravých osob. Referenční metodou pro posouzení končetinové ischemie a efektu revaskularizace bylo měření $TcPO_2$. MRS byla provedena za použití celotělového 3T MRS systému 1 den před a 3 měsíce po revaskularizaci. Pacienti byli vyšetřeni v poloze na zádech s cívkou fixovanou pod m. gastrocnemius. MRS parametry byly stanoveny během klidové a zátěžové fáze. Klidové MRS parametry oxidativního metabolismu (fosfokreatin – PCr, anorganický fosfát – Pi, fosfodiester – PDE a adenozintrifosfát – ATP), zátěžové MRS parametry (recovery time PCr – τPCr a mitochondriální kapacita – Q_{max}) a pH byly porovnány mezi pacienty a zdravými kontrolami. Tytéž parametry byly porovnány u pacientů před revaskularizací a 3 měsíce po revaskularizaci. **Výsledky:** Pacienti se SDN a CLI měli signifikantně nižší PCr/Pi ($p < 0,001$), signifikantně vyšší Pi a pH ($p < 0,01$), signifikantně nižší Q_{max} a prodloužený τPCr ($p < 0,001$) ve srovnání se zdravými kontrolami. Efekt revaskularizace byl potvrzen signifikantním zlepšením hodnot $TcPO_2$ po 3 měsících (z $26,4 \pm 11,7$ na $39,7 \pm 17,7$ mm Hg, $p < 0,005$), avšak klidové MRS parametry se po revaskularizaci signifikantně nezměnily, pouze v individuálních případech došlo ke zlepšení zátěžových MRS parametrů. Nepozorovali jsme korelaci mezi změnami MRS parametrů a vzestupem $TcPO_2$ po revaskularizaci. **Závěr:** Výsledky naší pilotní studie ukazují porušený energetický metabolismus lýtkových svalů u pacientů se SDN a CLI ve srovnání se zdravými kontrolami. V individuálních případech jsme po revaskularizaci pozorovali zlepšení zátěžových MRS parametrů. Přínos MRS lýtkových svalů pro hodnocení efektu revaskularizace je nutno ověřit na větším počtu pacientů během dlouhodobějšího sledování.

Klíčová slova: buněčná terapie – kritická končetinová ischemie – MR spektroskopie – syndrom diabetické nohy

Diabetic foot syndrome: importance of calf muscles MR spectroscopy in the assessment of limb ischemia and effect of revascularization

Summary

Aim: The standard method for assessment of effect of revascularization in patients with diabetic foot (DF) and critical limb ischemia (CLI) is transcutaneous oxygen pressure ($TcPO_2$). Phosphorus magnetic resonance spectroscopy (^{31}P MRS) enables to evaluate oxidative muscle metabolism that could be impaired in patients with diabetes and its complications. The aim of our study was to compare MRS of calf muscle between patients with DF and CLI and healthy controls and to evaluate the contribution of MRS in the assessment of the effect of revascularization. **Methods:** Thirty-four diabetic patients with DF and CLI treated either by autologous cell therapy (ACT; 15 patients) or percutaneous transluminal angioplasty (PTA; 12 patients) in our foot clinic during 2013–2016 and 19 healthy controls were included into the study. $TcPO_2$ measurement was used as a standard method of non-invasive evaluation of

limb ischemia. MRS examinations were performed using the whole-body 3T MR system 1 day before and 3 months after the procedure. Subjects were examined in a supine position with the coil fixed under the m. gastrocnemius. MRS parameters were obtained at rest and during the exercise period. Rest MRS parameters of oxidative muscle metabolism such as phosphocreatine (PCr), inorganic phosphate (Pi), phosphodiesteres (PDE), adenosine triphosphate (ATP), dynamic MRS parameters such as recovery constant PCr (τ PCr) and mitochondrial capacity ($Q_{\max}$), and pH were compared between patients and healthy controls, and also before and 3 months after revascularization. **Results:** Patients with CLI had significantly lower PCr/Pi ($p < 0.001$), significantly higher Pi and pH (both $p < 0.01$), significantly lower $Q_{\max}$ and prolonged τ PCr (both $p < 0.001$) in comparison with healthy controls. We observed a significant improvement in $TcPO_2$ at 3 months after revascularization (from 26.4 ± 11.7 to 39.7 ± 17.7 mm Hg, $p < 0.005$). However, the rest MRS parameters did not change significantly after revascularization. In individual cases we observed improvement of dynamic MRS parameters. There was no correlation between MRS parameters and $TcPO_2$ values. **Conclusion:** Results of our study show impaired oxidative metabolism of calf muscles in patients with CLI in comparison with healthy controls. We observed an improvement in dynamic MRS parameters in individual cases; this finding should be verified in a large number of patients during longer follow-up.

Key words: autologous cell therapy – critical limb ischemia – diabetic foot – MR spectroscopy

Úvod

Kritická končetinová ischemie (critical limb ischemia – CLI) je definována jako přetrvávající klidová bolest s přítomností ulcerace nebo gangrény v důsledku objektivně prokázané okluze tepen dolních končetin [1]. CLI je spojena s vysokým rizikem amputace končetiny i celkové mortality [2]. Diagnostika a terapie CLI u pacientů s diabetem je obtížná, protože často chybějí typické symptomy, jako je klidová bolest nebo klaudikace v důsledku periferní neuropatie a lokalizace postižení cév, které je u diabetiků převážně infrapopliteální [3]. Standardními léčebnými metodami CLI jsou chirurgická revaskularizace bypassem nebo perkutánní transluminální angioplastika (PTA) [4]. Pacienti s tzv. no-option CLI, kteří nejsou vhodní k standardní léčbě kvůli závažnému, technicky neřešitelnému cévnímu postižení nebo kvůli vysokému operačnímu riziku, mohou profitovat z léčby autologními kmenovými buňkami (autologous cell therapy – ACT) [5].

Standardní metodou pro hodnocení závažnosti ischemie a efektu revaskularizace je měření transkutánní tenze kyslíku ($TcPO_2$), což je neinvazivní vyšetření odrážející tkáňovou perfuzi a oxygenaci [4,6]. Perspektivní metodou při hodnocení efektu revaskularizace je ^{31}P MR spektroskopie (MRS) lýtkových svalů, která poskytuje informaci o změnách energetického svalového metabolismu zahrnujícího mitochondriální oxidativní fosforylaci, anaerobní glykolýzu a kreatinkinázovou aktivitu (graf 1).

Principem ^{31}P MRS je měření koncentrace metabolitů – fosfokreatinu (PCr), anorganického fosfátu (Pi), fosfodiesterů (PDE) a adenosintrifosfátu (ATP), které charakterizují svalový metabolismus především v klidu, a stanovení zátěžových MRS parametrů (poklesu PCr, mitochondriální kapacity – $Q_{\max}$, recovery time PCr – τ PCr a změny pH), které popisují změny v energetickém metabolismu při svalové činnosti [7].

Graf 1. Kinetika fosfokreatinu během klidu, zátěže a recovery fáze

Tab. 1. Základní charakteristika pacientů se SDN a CLI

parametry	pacienti se SDN a CLI (n = 34)
věk (roky)	66,8 ± 6,9
pohlaví (% mužů)	91,2
typ diabetu (% pacientů s DM2T)	85,3
trvání diabetu (roky)	22,7 ± 15,2
glykovaný hemoglobin (mmol/mol)	58,1 ± 16,6
vstupní hodnota $TcPO_2$ (mm Hg)	26,4 ± 11,7
angiografický nález (klasifikace dle Grazianiho)	4,1 ± 1,5
ischemická choroba srdeční (%)	44,1
renální selhání – dialýza (%)	17,6
hypertenze (%)	97,1

Metabolické parametry získané z ^{31}P MRS lýtkových svalů závisí na dodávce kyslíku do svalu, na celkové velikosti zátěže, na počtu mitochondrií a rychlosti enzymatických pochodů v nich probíhajících. Porušené cévní zásobenění dolních končetin limituje oxidativní svalový metabolismus a vede k acidóze v důsledku anaerobní glykolýzy. U pacientů se symptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) byl pozorován prodloužený recovery time PCr, který je známkou zpožděného obnovení zásob energeticky bohatého fosfokreatinu [8,9]. Je známo, že rovněž diabetes a jeho komplikace (zejména neuropatie, mikroangiopatie a makroangiopatie) negativně ovlivňují svalový metabolismus; pacienti s diabetem mají např. sníženou mitochondriální kapacitu [10,11]. Přítomnost diabetu a aterosklerózy je také spojena s vyšším výskytem poškození mitochondriální DNA [12].

Cílem naší studie bylo porovnat parametry MRS lýtkových svalů mezi pacienty se syndromem diabetické nohy (SDN) a CLI a zdravými kontrolami a posoudit přínos této metody při hodnocení efektu revaskularizace.

Metody

Do studie bylo konsekutivně zařazeno 34 pacientů se SDN a CLI, z nichž 27 podstoupilo revaskularizační výkon na našem pracovišti (ACT bylo léčeno 15 pacientů, u 12 bylo provedeno PTA) v období od ledna roku 2013 do ledna roku 2017 (tab. 1). Do kontrolní skupiny bylo zařazeno 19 zdravých dobrovolníků bez diabetu (průměrný věk $57,6 \pm 9,9$ let).

CLI byla definována hodnotou $\text{TcPO}_2 < 30$ mm Hg, angiograficky prokázanou významnou infrapopliteální stenózou, přítomností nehojících se defektů nebo ischemické bolesti v souladu s kritérii pro CLI TASC II [13]. Závažnost angiografických nálezů byla hodnocena pomocí Grazianiho klasifikace [14]. Pacienti léčení ACT podstoupili vyšetřovací protokol zahrnující podrobné onkologické a hematologické vyšetření popsané v naší předchozí studii [15]. Vyřazovacími kritérii pro buněčnou léčbu byla přítomnost zhoubného nádoru, těžké hematologické abnormality, hluboká žilní trombóza v posledních 6 měsících, neléčená proliferativní retinopatie, výrazný otok končetiny nebo závažná infekce nohy s vysokým rizikem amputace.

Studie byla schválena lokální etickou komisí (Etická komise IKEM a Thomayerovy nemocnice) a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie.

MR spektroskopie

MRS vyšetření byla provedena 1 den před revaskularizací a 3 měsíce po ní za použití celotělového 3T MR systému (TRIO, Siemens, Erlangen, Německo) vybaveného pedálním ergometrem, s $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ cívkou (Rapid Biomedical, Německo). Pacienti i zdraví dobrovolníci byli vyšetřeni v poloze na zádech s cívkou fixovanou pod m. gastrocnemius. MRS vyšetření bylo rozděleno na fázi klidovou (2 min), fázi zátěžovou (6 min) a recovery fázi (6 min). Během zátěžové fáze vyšetřovaný subjekt prováděl plánární flexi 1krát za 2 s se standardizovanou zátěží 7,3 kg.

Analýza ^{31}P MR spekter

Metodika je podrobně popsána v předchozí studii [16]. Ve stručnosti, MRS parametry charakterizující metabolismus lýtkového svalu v klidu byly definovány jako poměry intenzity signálu PCr, Pi, PDE a ATP k celkové sumě intenzit signálu fosforových metabolitů ve ^{31}P MR spektru. Dále byla stanovena hodnota pH na základě chemického posunu PCr a Pi. Zátěžové MRS parametry (pokles PCr, mitochondriální kapacita Q_{max} , recovery time PCr) a pH na konci zátěže byly vypočítány ze spekter změřených na konci zátěže a v recovery fázi.

Klinický efekt revaskularizace byl ověřen měřením TcPO_2 standardizovanou metodou na přístroji TCM400 (Radiometer Medical ApS, Aarhus, Dánsko).

Statistická analýza

Pro statistickou analýzu byly použity Studentův t-test, Mannův-Whitneyho U test a ANOVA test. Za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

Výsledky

Hodnoty klidových MRS parametrů u pacientů se SDN a CLI před revaskularizací ve srovnání se zdravými kontrolami znázorňuje tab. 2. Pacienti se SDN a CLI měli v klidu před léčbou zejména signifikantně nižší poměr PCr/Pi ($p < 0,001$) ve srovnání se zdravými dobrovolníky; tento výsledek ukazuje na významné poškození klidového metabolismu svalových buněk u pacientů se

Tab. 2. Porovnání parametrů MRS lýtkových svalů mezi pacienty se SDN a CLI a zdravými dobrovolníky – v klidu

klidové MRS parametry	pacienti se SDN a CLI (n = 34)	zdravé kontroly (n = 19)	p
PCr/Pi	$5,5 \pm 2,1$	$8,4 \pm 1,8$	$< 0,001$
PCr/celkový signál P metabolitů	$0,44 \pm 0,07$	$0,51 \pm 0,020$	$< 0,001$
Pi/celkový signál P metabolitů	$0,089 \pm 0,033$	$0,062 \pm 0,012$	0,002
PDE/celkový signál P metabolitů	$0,077 \pm 0,022$	$0,067 \pm 0,019$	0,118
ATP/celkový signál P metabolitů	$0,075 \pm 0,020$	$0,089 \pm 0,014$	0,012
klidové pH	$7,079 \pm 0,081$	$7,022 \pm 0,026$	0,005

SDN a CLI. Dále jsme u těchto pacientů pozorovali signifikantně vyšší pH ($p = 0,005$) v porovnání se zdravými kontrolami.

Počet pacientů s hodnotitelným zátěžovým MRS vyšetřením byl redukován z důvodu obtíží při cvičení kvůli přítomnosti rozsáhlých defektů, nízkých amputací nebo rychlé únavě. U podskupiny pacientů, kteří byli schopni cvičit, jsme pozorovali signifikantně menší mitochondriální kapacitu a prolongovaný návrat PCr k výchozím klidovým hodnotám (tab. 3) ve srovnání se zdravými kontrolami.

Klidové MRS parametry se však u pacientů se SDN a CLI před a po revaskularizaci signifikantně nezměnily (tab. 4). V individuálních případech došlo po revaskularizaci ke zlepšení zátěžových MRS parametrů ($Q_{\max}$, τPCr), jak je zřejmé z grafu 2.

Efekt revaskularizace byl potvrzen signifikantním vzestupem hodnot TcPO_2 3 měsíce po revaskularizaci ($z 26,4 \pm 11,7$ na $39,7 \pm 17,7$ mm Hg, $p < 0,005$), nepozorovali jsme však korelaci mezi MRS parametry a hodnotami TcPO_2 .

Diskuse

Výsledky naší pilotní studie ukazují porušený energetický metabolismus lýtkových svalů u pacientů se SDN a CLI ve srovnání se zdravými kontrolami již v klidové fázi. Pacienti se SDN a CLI měli signifikantně nižší poměr fosfokreatinu k anorganickému fosfátu ve srovnání se zdravými kontrolami. Tyto změny v parametrech klidového metabolismu u pacientů s diabetem jsou obdobné jako u nálezů pacientů s onemocněními svalů, např. myopatiemi nebo dystrofiemi; u chlapců s Duchenneovou svalovou dystrofií byl rovněž pozorován nižší poměr PCr/Pi ve srovnání se zdravými kontrolami [17]. Diabetes může

vést ke snížení mitochondriální kapacity, snížené kapilarizaci, svalové atrofii, chronickému prozánětlivému stavu a vyššímu oxidativnímu stresu [18]. Navíc se může uplatňovat i negativní vliv dlouhodobého odlehčení končetiny, které je součástí léčby syndromu diabetické nohy. Pacienti s dlouhodobě se nehojícím defektem minimálně zatěžují končetinu, což může vést ke svalové atrofii a změněné aktivitě mitochondrií.

Chronická hypoperfuze končetin u ICHDK se také podílí na získané svalové myopatii, která je charakterizovaná nedostatečnou funkcí mitochondriálních enzymů, vyšším výskytem mutací mitochondriální DNA, zvýšeným oxidativním stresem a porušenou regulací mitochondriální respirace [19,20].

Na začátku zátěže není počáteční rychlost oxidativního ani anaerobního metabolismu schopna pokrýt zvýšené energetické nároky svalu vzniklé v důsledku úbytku adenosintrifosfátu (ATP), který je štěpen ATPázou v myofibrilách a jenž slouží jako zdroj energie pro svalovou kontrakci. Proto dochází k hydrolýze fosfokreatinu (PCr), který představuje bezprostředně využitelnou energetickou rezervu svalu. Tato počáteční fáze je na začátku cvičení charakterizována progresivním poklesem zásob PCr. Svalová zátěž zároveň vede ke zvýšení krevního průtoku na úrovni mikrocirkulace za účelem dostatečného zásobení svalu kyslíkem a dochází k nahrazení anaerobní glykolýzy, která v mezidobí vyrovnávala pokles PCr. Jakmile zásobení kyslíkem stoupne, nastává aerobní fáze charakterizovaná tvorbou ATP oxidativní fosforylací, která probíhá v mitochondriích. V této fázi hydrolýza PCr dospěje do ustáleného stavu graf 1 [21,22].

Rychlost a míra poklesu PCr je závislá na velikosti zátěže, ekonomice kontrakcí (efektivitě spotřeby ATP)

Tab. 3. Porovnání parametrů MRS lýtkových svalů mezi pacienty se SDN a CLI a zdravými dobrovolníky – při zátěži

zátěžové MRS parametry	pacienti se SDN a CLI (n = 15)	zdravé kontroly (n = 19)	p
pokles PCr (%)	37 ± 14	26 ± 13	0,021
recovery time PCr (s)	170 ± 140	45 ± 18	< 0,001
$Q_{\max}$ (mmol/s)	0,29 ± 0,14	0,60 ± 0,25	< 0,001
pH na konci zátěže	6,85 ± 0,23	7,02 ± 0,06	0,003

Tab. 4. Porovnání parametrů MRS lýtkových svalů u pacientů se SDN a CLI před a po revaskularizaci

klidové MRS parametry	pacienti se SDN a CLI (n = 15)		p
	před revaskularizací	3 měsíce po revaskularizaci	
PCr/Pi	5,9 ± 2,6	5,7 ± 1,9	NS
PCr/celkový signál P metabolitů	0,44 ± 0,09	0,44 ± 0,07	NS
Pi/celkový signál P metabolitů	0,089 ± 0,04	0,084 ± 0,028	NS
PDE/celkový signál P metabolitů	0,077 ± 0,025	0,070 ± 0,024	NS
ATP/celkový signál P metabolitů	0,074 ± 0,023	0,078 ± 0,021	NS
klidové pH	7,078 ± 0,023	7,060 ± 0,020	NS

a odráží úvodní část kyslíkového deficitu. Pro hodnocení oxidativních možností svalu je však nejdůležitější vývoj PCr po skončení zátěže, protože v této fázi tvoří sval ATP pouze pomocí oxidativní fosforylace. Recovery time PCr charakterizuje čas, který je potřeba k obnově původních klidových zásob fosfokreatinu (resyntéza PCr je odrazem refosforylace PCr, respektive tvorby ATP).

Při hodnocení zátěžových MRS parametrů jsme u pacientů se SDN a CLI pozorovali prodloužený recovery time PCr a významně sníženou mitochondriální kapacitu ve srovnání se zdravými kontrolami. Produkce ATP v buňkách je nedostatečná a návrat PCr k výchozímu stavu je u pacientů se SDN a CLI prodloužen. Snížená mitochondriální kapacita je odrazem porušené funkce mitochondrií, resp. aktivity jejich enzymů a nedostatečného zásobení svalu kyslíkem, které se při zátěži ještě zdůrazní. Předchozí studie MRS lýtkových svalů prokázaly, že obnovení zásob PCr u pacientů s ICHDK je po svalovém cvičení prodlouženo ve srovnání se zdravými kontrolami [8,23], což je v souladu s našimi výsledky. Greiner et al studovali energetický metabolismus lýtkových svalů u zdravých dobrovolníků a jeho změnu při simulaci stenózy za použití manžety během cvičení s postupně se zvyšující zátěží. Výsledky jeho studie ukázaly, že omezený krevní průtok v důsledku periferní stenózy vedl během cvičení k prodloužení recovery time PCr, poklesu PCr a pH a vzestupu P_i [21]. Jedním z možných vysvětlení je mitochondriální dysfunkce u pacientů s ICHDK v důsledku chronické ischemie a nedostatečného zásobení kyslíkem z důvodu sníženého prokrvení končetin.

Effekt revaskularizace byl v naší studii potvrzen signifikantním zvýšením hodnot $TcPO_2$, se kterými však sledované MRS parametry nekorelovaly. Nepozorovali jsme

signifikantní rozdíly klidových MRS parametrů před a po revaskularizaci, a to ani ve skupině léčené ACT, ani v PTA skupině. Pouze v individuálních případech jsme zaznamenali zlepšení zátěžových MRS parametrů po revaskularizaci podobně jako v předchozí studii [24], ovšem pouze několik pacientů bylo schopno cvičení; tento náález je třeba ověřit na větším počtu pacientů. Tyto výsledky svědčí pro přetrvávající porušený svalový energetický metabolismus v důsledku přítomnosti myopatie u diabetiků, který poměrně časně po revaskularizaci nereflektuje aktuální změny mikrocirkulace a makrocirkulace.

Diskutabilním nálezem je vyšší klidové pH u pacientů se SDN a CLI ve srovnání se zdravými kontrolami. Intracelulární pH odráží množství hydrolyzovaného ATP v myofibrilách během svalové zátěže a stupeň ATP syntézy v mitochondriích. Možným vysvětlením pro náález paradoxně vyššího klidového pH u pacientů se SDN a CLI je adaptační mechanismus, kterým se sval „brání“ proti většímu okyselení při zátěži. Další možnou příčinou vedoucí k vyššímu klidovému pH je poškození buněk – intracelulární pH je nižší než pH extracelulárního prostředí, při destrukci buněk u pacientů se SDN a CLI může být tedy pH měřené v celém objemu tkáně vyšší. Přítomnost edému se rovněž může podílet na vyšším pH v důsledku měření vyššího fosforového signálu z intersticiálního prostředí, v němž je fyziologicky vyšší pH než intracelulárně. Na konci cvičení však měli pacienti se SDN a CLI signifikantně nižší pH než zdravé kontroly, což odpovídá našemu předpokladu vlivu ischemie a diabetu na zátěž u těchto pacientů [25]. Pokles pH během cvičení je důsledkem hydrolyzy fosfokreatinu, vzestupu anorganického fosfátu a nedostatečné tvorby ATP během glykolýzy. Acidóza může navíc prodlužovat recovery time PCr, který je odrazem refosforylace PCr, a také může redukovat mitochondriální kapacitu (Q_{max}), protože vodíkové ionty při nižším pH inhibují oxidativní fosforylaci [26].

Hlavní limitací naší studie byl relativně malý soubor pacientů a krátká doba sledování. Výraznou limitací je rovněž omezená schopnost cvičení pacientů se SDN a CLI a obtížná standardizace zátěže ovlivňující interpretaci zátěžových MRS parametrů. Je možné, že efekt revaskularizace by se projevil v MRS parametrech až v delším časovém odstupu od výkonu, kdy může dojít k reparaci funkce mitochondrií [24].

Závěr

V naší studii jsme prokázali význam MRS lýtkových svalů při hodnocení končetinové ischemie a svalového energetického metabolismu u pacientů se SDN a CLI ve srovnání se zdravými kontrolami. V této pilotní studii jsme však nezaznamenali signifikantní změnu MRS parametrů po revaskularizaci. Přínos MRS v hodnocení efektu revaskularizace je nutné ověřit v dlouhodobějších studiích vzhledem k možnosti přetrvávání myopatických změn ovlivňujících svalový energetický metabolismus.

Graf 2. Změny zátěžových parametrů MRS lýtkových svalů u pacienta po revaskularizaci. Po revaskularizaci došlo u pacienta k rychlejšímu návratu PCr k výchozím hodnotám (recovery fáze je proložena exponenciální křivkou, ze které se určuje recovery time PCr)

Podpořeno Grantovou agenturou Univerzity Karlovy v Praze, projekt č. 16415, a MZO 00023001

Literatura

1. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl 1): 37–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2698>>.
2. Dua A, Desai SS, Kumar N et al. Epidemiology and treatment strategies of iliac vein thrombophlebitis. *Vascular* 2015; 23(6): 599–601. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1708538114565693>>.
3. Brownrigg JR, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot. *Diabet Med* 2015; 32(6): 738–747. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12749>>.
4. Benitez E, Sumpio BJ, Chin J et al. Contemporary assessment of foot perfusion in patients with critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 2014; 27(1): 3–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2014.12.001>>.
5. Liu Y, Xu Y, Fang F et al. Therapeutic Efficacy of Stem Cell-based Therapy in Peripheral Arterial Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125032. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0125032>>.
6. Tomesova J, Gruberova J, Broz P et al. Methods of skin microcirculation assessment. *Vnitř Lék* 2013; 59(10): 895–902.
7. Prompers JJ, Jeneson JA, Drost MR et al. Dynamic MRS and MRI of skeletal muscle function and biomechanics. *NMR Biomed* 2006; 19(7): 927–953.
8. Isbell DC, Berr SS, Toledano AY et al. Delayed calf muscle phosphocreatine recovery after exercise identifies peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(11): 2289–2295.
9. Greiner A, Esterhammer R, Messner H et al. High-energy phosphate metabolism during incremental calf exercise in patients with unilaterally symptomatic peripheral arterial disease measured by phosphor 31 magnetic resonance spectroscopy. *J Vasc Surg* 2006; 43(5): 978–986.
10. Cree-Green M, Newcomer BR, Brown MS et al. Delayed skeletal muscle mitochondrial ADP recovery in youth with type 1 diabetes relates to muscle insulin resistance. *Diabetes* 2015; 64(2): 383–392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db14-0765>>.
11. Petersen KF, Dufour S, Befroy D et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 664–671.
12. Fetterman JL, Holbrook M, Westbrook DG et al. Mitochondrial DNA damage and vascular function in patients with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-016-0372-y>>.
13. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(Suppl 1): S1–S75.
14. Graziani L, Silvestro A, Bertone V et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(4): 453–460.
15. Dubsky M, Jirkovska A, Bem R et al. Comparison of the effect of stem cell therapy and percutaneous transluminal angioplasty on diabetic foot disease in patients with critical limb ischemia. *Cytotherapy* 2014; 16(12): 1733–1738. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.08.010>>.
16. Sedivy P, Kipfelsberger MC, Dezortova M et al. Dynamic 31P MR spectroscopy of plantar flexion: influence of ergometer design, magnetic field strength (3 and 7 T), and RF-coil design. *Med Phys* 2015; 42(4): 1678–1689. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1118/1.4914448>>.
17. Torriani M, Townsend E, Thomas BJ et al. Lower leg muscle involvement in Duchenne muscular dystrophy: an MR imaging and spectroscopy study. *Skeletal Radiol* 2012; 41(4): 437–445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00256-011-1240-1>>.
18. D'Souza DM, Al-Sajee D, Hawke TJ. Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. *Front Physiol* 2013; 4: 379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2013.00379>>.
19. Brass EP, Hiatt WR. Acquired skeletal muscle metabolic myopathy in atherosclerotic peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2000; 5(1): 55–59.
20. Pipinos II, Judge AR, Selsby JT et al. The myopathy of peripheral arterial occlusive disease: part 1. Functional and histomorphological changes and evidence for mitochondrial dysfunction. *Vasc Endovascular Surg* 2007; 41(6): 481–489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1538574407311106>>.
21. Greiner A, Esterhammer R, Bammer D et al. High-energy phosphate metabolism in the calf muscle of healthy humans during incremental calf exercise with and without moderate cuff stenosis. *Eur J Appl Physiol* 2007; 99(5): 519–531.
22. Schocke MF, Esterhammer R, Kammerlander C et al. High-energy phosphate metabolism during incremental calf exercise in humans measured by 31 phosphorus magnetic resonance spectroscopy (31P MRS). *Magn Reson Imaging* 2004; 22(1): 109–115.
23. Tecilazich F, Dinh T, Lyons TE et al. Postexercise phosphocreatine recovery, an index of mitochondrial oxidative phosphorylation, is reduced in diabetic patients with lower extremity complications. *J Vasc Surg* 2013; 57(4): 997–1005. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2012.10.011>>.
24. West AM, Anderson JD, Epstein FH et al. Percutaneous intervention in peripheral artery disease improves calf muscle phosphocreatine recovery kinetics: a pilot study. *Vasc Med* 2012; 17(1): 3–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1358863X11431837>>.
25. Jirkovska A. Diabetic foot syndrome from the perspective of internist educated in podiatry. *Vnitř Lék* 2016; 62(Suppl 4): 42–47.
26. Jubrias SA, Crowther GJ, Shankland EG et al. Acidosis inhibits oxidative phosphorylation in contracting human skeletal muscle in vivo. *J Physiol* 2003; 553(Pt 2): 589–599.

MUDr. Andrea Němcová

✉ andrea.nemc@gmail.com

Centrum diabetologie IKEM, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 6. 3. 2017

Přijato po recenzi 29. 3. 2017