

MIKROANGIOPATICKÉ KOMPLIKACE DIABETU

MUDr. Alena Šmahelová¹, doc. MUDr. Jindra Perušičová, CSc.²,

¹Diabetologické centrum, Geronto-metabolická klinika, FN Hradec Králové

²Diabetologické centrum, 3. interní klinika, VFN a 1. LF UK Praha

Pro diabetes mellitus (DM) jsou typické pozdní orgánové projevy postupně se vyvíjejícího trvalého poškození vaziva kloubů, šlach, kůže a stěn cév, ke kterému dochází v důsledku irreverzibilních metabolických změn. Z cévních komplikací rozlišujeme diabetickou mikroangiopatii a makroangiopatii. Makroangiopatické komplikace jsou častější u diabetiků 2. typu, mikroangiopatické u diabetiků 1. typu. Vývoj mikroangiopatických změn je podmíněn hyperglykemií, která je charakteristickým rysem diabetu. Klinicky významné jsou retinopatie a nefropatie. Mikroangiopatické změny postihují i vasa nervorum a zčásti se tak podílejí i na vzniku a rozvoji diabetické neuropatie. Diabetická nefropatie je nejčastější příčinou úmrtí u diabetiků 1. typu, diabetická retinopatie je ve vyspělých zemích nejčastější příčinou slepoty.

DEFINICE MIKROANGIOPATICKÝCH KOMPLIKACÍ DM

Morfologické změny stěn malých cév, způsobené komplexní metabolickou poruchou, vyplývající z porušeného metabolismu glukózy, které se projeví různě vážnými poruchami funkce orgánů.

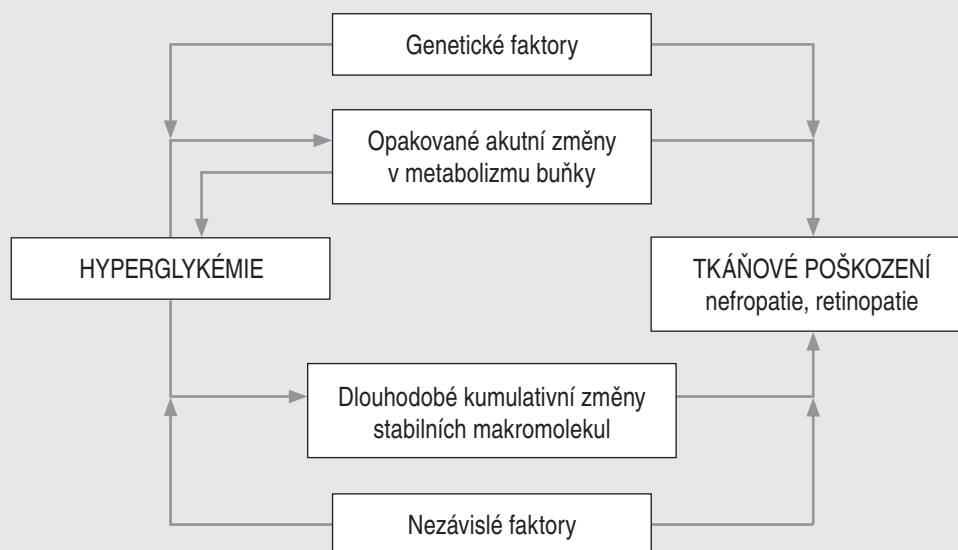
Klinicky důležité:

diabetická nefropatie (DN)

diabetická retinopatie (DR)

PATOGENEZE MIKROVASKULÁRNÍCH KOMPLIKACÍ DM

Hlavní úlohu má hyperglykémie, která poškozuje tkáň akutními reverzibilními změnami v buněčném metabolismu a kumulativními ireverzibilními změnami stabilních makromolekul. Celý proces akcelerují další nezávislé faktory.



A. Biochemické abnormality

Akutní změny v metabolismu buňky

akumulace sorbitolu

zvýšený poměr redukované a oxidované formy nikotinamidadeninindukleotidu („pseudohypoxie“)

změny obsahu myoinozitolu, diacylglycerolu a aktivity proteinkinázy C

časná glykace

Dlouhodobé kumulativní změny	zvýšená tvorba pozdních glykačních produktů
	změny ve struktuře a funkci proteinů

B. Hemodynamické a hemoreologické poruchy

zvýšený průtok kapilárami, zvýšený tlak v kapilárách

zvýšení viskozity krve, agregace erytrocytů, hypersenzitivita destiček k agregačním působkům

C. Nezávislé faktory

hypertenze

hyperlipidémie

U diabetické nefropatie je důležitá genetická predispozice k hypertenzi a zvýšení průtoku krve glomeruly.
U diabetické retinopatie změny retinálního pigmentového epitelu a snížení nitroočního tlaku.

VÝSKYT MIKROANGIOPATICKÝCH KOMPLIKACÍ DM

Výskyt diabetické nefropatie i retinopatie stoupá s trváním DM.

Maximum výskytu

Nefropatie: po 15 letech trvání DM (pak se snižuje)

Retinopatie: po 20 letech trvání DM

Výskyt diabetické nefropatie

DM 1. typu

20 % diabetiků

trvalá mikroalbuminurie u dalších 25 %

proteinurie u 30 % (u 2/3 z nich renální insuficience)

DM 2. typu

menší procento diabetiků než u DM 1. typu, ale absolutně více

16 % proteinurie při diagnóze DM

Rizikové faktory

genetická predispozice k hypertenzi

hyperlipidémie, kouření, abúzus alkoholu, nadváha, sedavý životní styl

VÝSKYT DIABETICKÉ RETINOPATIE

Dle doby od diagnózy DM

do 2 let 2–7 % DM 1. typu × 20 % DM 2. typu

po 10 letech stejný u DM 1. i 2. typu (až 50 %)

po 20 letech 80–100 % diabetiků (více než 25 % proliferativní forma)

Výskyt proliferativní retinopatie u DM 1. a 2. typu (% diabetiků)

	při diagnóze DM	do 5 let	po 15 letech	po 20 letech
1. typ		10		75
2. typ	4		20	

Rizikové faktory	hypertenze, hyperlipidémie, koagulopatie, antikonceptiva, (gravidita)		
	okluze žil sítnice, katarakta		
DIAGNOSTIKA MIKROVASKULÁRNÍCH KOMPLIKACÍ DM			
Diagnostika diabetické nefropatie	anamnéza (začátek, typ a průběh DM)		
	vyšetření mikroalbuminurie		
	vyšetření krevního tlaku		
Vylučování albuminu močí	za 24 hodin (mg/den)	v noci (µg/min)	albumin/kreatinin první ranní moč (mg/mmol)
Normoalbuminurie	pod 30	pod 20	pod 2,5 (muži) pod 3,5 (ženy)
Mikroalbuminurie (MAB)	30–300	20–200	2,5–25,0 (muži)
Makroalbuminurie (manifestní nefropatie)	nad 300	nad 200	nad 25
Cave: pravidla sběru při vyšetření MAB	standardní podmínky (diuréza, poloha, pohyb, dieta)		
	opakované vyšetření		
Diagnostika diabetické retinopatie	Oftalmologické vyšetření:	v mydriáze	
		fluorescenční angiografie (FAG)	
KLASIFIKACE A KLINICKÝ PRŮBĚH MIKROVASKULÁRNÍCH KOMPLIKACÍ DM			
Klinický průběh je funkčním projevem morfologických změn cévní stěny.			
Klinický průběh nefropatie			
Trvání DM (roky)	A. Vývojová stádia nefropatie před klinickou manifestací		
0–2	hypertroficko-hyperfunkční		
2–5	mikroskopických změn		
	B. Klinicky manifestní vývojová stádia nefropatie		
5–10	incipientní nefropatie – mikroalbuminurie (změna elektrického náboje bazální membrány kapilár glomerulů a zvýšení glomerulárního kapilárního tlaku)		
15–20	manifestní nefropatie – neselektivní proteinurie až nefrotický syndrom (+ zvětšení membránových pórů) prakticky vždy provázena hypertenzí a retinopatií		
	renální insuficience (ztlušťování bazální membrány kapilár a proliferace mezangia – zmenšování filtrační plochy)		
	selhání ledvin		

Poruchy provázející nefropatii

hypertenze	makrovaskulární onemocnění	těžká retinopatie	neuropatie	hyperlipidémie
------------	----------------------------	-------------------	------------	----------------

Základní rozdíly v nefropatii u DM 1. a 2. typu

MAB je spolehlivým ukazatelem počátku nefropatie u DM 1. typu.

Proteinurie	u DM 1. typu výrazem a známkou progresu pozdějšího stádia nefropatie
	u DM 2. typu přítomna často již při zjištění, stabilní

Nefrotický syndrom je u DM 2. typu vzácný.

Hypertenze u DM 1. typu narůstá postupně až s vývojem nefropatie, u DM 2. typu je většinou esenciální a nesouvisí s rozvojem nefropatie.

Retinopatie u DM 1. typu je častější a s tendencí k zhoršení.

Vývoj nefropatie je u DM 2. typu často překryt klinickými projevy aterosklerózy.

Klinický průběh retinopatie

Stop kdykoliv	neproliferativní (prostá, simplexní)	častá
		u mnoha diabetiků neprogreduje
		obvykle nepoškozuje vizus
		postižení makulární oblasti vede k progresivní ztrátě zraku
	preproliferativní (pokročilá neproliferativní)	
	proliferativní	

Charakteristické klinické rysy

Neproliferativní	mikroaneurysmata	pro včasnou detekci důležitá FAG
		mohou mizet a znovu se objevit
	tvrdé exsudáty	nejčastěji centrálně
		možné poškození ostrosti zraku
	intraretinální krvácení	různá velikost i tvar
		bez následků
Preproliferativní	vatovité exsudáty	kromě u DM nalézány i u jiných onemocnění
		mohou mizet a znovu se objevit
		u rychlého snížení glykémie

Preproliferativní	řetízkovatění žil	provází vatovité exsudáty
		indikátor možné progresse
	intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA)	patologické změny kapilár
		indikátor možné progresse
	ischémie střední periférie sítnice	úzce souvisí s neovaskularizací papily zrakového nervu
		nejrizikovější indikátor možné progresse
Proliferativní	novotvorba cév vycházející ze sítnice nebo z papily zrakového nervu	tvorba fibrózní tkáň
		opakované špatně se rezorbující krvácení do sklivce (hemoftalmus)
	trakční odtržení sítnice	
Makulární edém (fokální, difúzní)	v kterémkoli stádiu retinopatie (kromě počínající neproliferativní)	
	příčinou je prosakování plazmy z porušených cév (IRMA)	
	FAG důležité pro diagnózu	

CAVE

Porucha vidění závisí na charakteru očních změn.

Rozmazané vidění může kolísat v souvislosti s bobtnáním čočky při kolísání glykemií.

Zhoršení zraku na počátku úpravy hyperglykémie nesouvisí s diabetickou retinopatií, ustupuje po úpravě glykemií.

Intenzivní léčba glykemií může vyvolat přechodné zhoršení DR.

Diabetická retinopatie souvisí s kataraktou a glaukomem (častější výskyt u diabetiků).

LÉČBA A SLEDOVÁNÍ MIKROVASKULÁRNÍCH KOMPLIKACÍ DM

Společné: léčba metabolické poruchy

Včasná a dlouhodobá normalizace glykémie

DM 1. typu: intenzifikovaný inzulinový režim

DM 2. typu: dieta – perorální antidiabetika – inzulín

Kompenzace krevního tlaku

ACE-I (inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu) lékem 1. volby

Normalizace lipidového spektra

fibráty, statiny

Léčba diabetické nefropatie

Incipientní nefropatie (mikroalbuminurie)

přísná dlouhodobá normoglykémie

přísná dlouhodobá normotenze

korekce rizikových faktorů

Incipientní nefropatie (mikroalbuminurie)	ACE-I – i u normotenzních diabetiků (snižují vylučování albuminu močí) – antihypertenziva 1. volby (snižují rovněž vnitřní glomerulární tlak) Možná reverzibilita počínajících změn!
Manifestní nefropatie (proteinurie)	léčba hypertenze, diabetické retinopatie (prakticky ve 100 % přítomny)
Renální insuficience	odlišnosti u diabetiků úprava dávek inzulínu (snížení potřeby – riziko hypoglykémie) přechod na inzulín při léčbě perorálními antidiabetiky – sulfonylureová antidiabetika – riziko hypoglykémie (výjimka gliquidon) – metformin – riziko laktacidózy intenzivní léčba vaskulárních komplikací – jejich průběh je urychlen – vyšší výskyt syndromu diabetické nohy
Selhání ledvin	náhrada funkce dříve (sérový kreatinin 500–600 $\mu\text{mol/l}$) eliminační metody nemají kontraindikaci mortalita dialyzovaných diabetiků 2× vyšší než nediabetiků hlavní příčinou mortality makrovaskulární komplikace

Metody

Dialýza	další progrese mikroangiopatických komplikací	
	Chronická hemodialýza	Kontinuální peritoneální dialýza
	nejběžnější	levná, vhodná pro starší diabetiky
	cévní přístup (obtížný, včas)	cévní přístup nevyžaduje
	posturální hypertenze	vhodná i při kardiovaskulárním onemocnění a autonomní neuropatii
	labilní metabolický průběh	vyrovnané glykémie (inzulín do dialyzátu)
Transplantace ledviny	uspokojivá kvalita života a stabilita mikroangiopatie vyšší výskyt amputací končetin	
	Kritéria pro transplantaci – věk pod 65 let – nepřítomnost závažného makrovaskulárního onemocnění – nepřítomnost gangrény a významné sepse (riziko infekce při imunosupresi)	

Metody léčby selhání ledvin u diabetické nefropatie a ostatních onemocnění ledvin v Evropě

Procento nemocných	hemodialýza	peritoneální dialýza	transplantace
Diabetická nefropatie	60	22	18
Nediabetická onemocnění	70	7	23

Pravidla sledování diabetické nefropatie

	Počínající (frekvence vyšetření za rok)	Manifestní
Mikroalbuminurie	4x	
Proteinurie za 24 hodin	4x	
Krevní tlak	6x	12x
Addisův sediment, bakteriurie	4x	
Kreatinin, urea, kys. močová v séru	2x	
Glomerulární filtrace	1x	1x
Lipidogram	1x	
Oční vyšetření	1x	1-2x

CAVE

Hlavní význam MAB u DM 1. i 2. typu: zvýšené riziko vývoje proteinurie.

Proteinurie je spojena se zvýšenou mortalitou – u 2/3 diabetiků s proteinurií se vyvíjí renální insuficience
– 1/3 umírá na kardiovaskulární onemocnění

Albuminurie a sérový kreatinin: ukazatelé progresu diabetické nefropatie

Konzultace nefrologa vždy – při nárůstu albuminurie nad 200 µg/min
– zvýšení kreatininu v séru nad 150 µg/l

Ultrazvukové vyšetření renálních tepen k vyloučení stenózy

Léčba diabetické retinopatie

Kompensace DM (cave hypoglykémie)

Farmakologická léčba (sporná) calcium dobesilat (fragilita kapilár, permeabilita cév)
hypolipidemika (tvrdé exsudáty)

Oftalmologická laserová koagulace
– ambulantně, vždy FAG
– indikace – retinopatie preproliferativní a proliferativní
– makulární edém (snížení rizika ztráty zraku o 50 %)
vitrektomie
– indikace – nerezorbuující se hemoftalmus
– odchlípení sítnice

Pravidla sledování diabetické retinopatie

Nezbytná úzká spolupráce s oftalmologem.

Kontrola očí ihned po stanovení diagnózy DM (1. i 2. typu).

Pravidelné kontroly minimálně 1x ročně.

Kontroly v graviditě individuálně dle oftalmologa.

Frekvence očních kontrol u již přítomné diabetické retinopatie

Vždy v mydriáze	neproliferativní: 1–2× za rok
	preproliferativní 4× za rok
	proliferativní: dle oftalmologa

PREVENCE MIKROVASKULÁRNÍCH KOMPLIKACÍ

Optimální frekvence kontrolních vyšetření

Glykémie (glykemický profil)	každá návštěva
Glykovaný hemoglobin	1× za 2–3 měsíce
Krevní tlak	každá návštěva
Mikroalbuminurie	1× za 6 měsíců
Kultivace moče	1× za 6 měsíců
Oční vyšetření	1× za 12 měsíců
Neurologické vyšetření	1× za 12 měsíců

CAVE

Diabetolog, internista nebo praktický lékař je zodpovědný za:

1. správnou léčbu poruchy glukózové homeostázy a rizikových kardiovaskulárních faktorů
2. pravidelnou kontrolu a aktivní detekci časných známek mikrovaskulárních komplikací (význam mikroalbuminurie a kontrol očního pozadí)
3. včasnou a hladkou spolupráci s nefrologem a oftalmologem