

DIABETES MELLITUS S VASKULÁRNÍMI KOMPLIKACEMI

MUDr. Roman Mottl

Klinika gerontologická a metabolická, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Vaskulární komplikace diabetu, a to jak mikrovaskulární, mezi které patří diabetická nefropatie, retinopatie a neuropatie, tak makrovaskulární zahrnující ischemickou chorobu srdeční, ischemickou chorobu dolních končetin a cévní mozkové příhody, jsou hlavní příčinou zvýšené morbidity ale i mortality u diabetických pacientů v porovnání s nediabetickou populací. Autor se v článku zabývá jednotlivými mikrovaskulárními a makrovaskulárními komplikacemi diabetu zvláště s ohledem na jejich včasnou diagnostiku v každodenní praxi a na možnosti jejich terapie. Jako základní opatření v prevenci vzniku vaskulárních komplikací u diabetiků je zdůrazněna co nejlepší kompenzace glykémie a komplexní terapie často přidružených metabolických onemocnění.

Klíčová slova: diabetes, hyperglykémie, mikroangiopatie, ateroskleróza.

DIABETES MELLITUS WITH VASCULAR COMPLICATIONS

Diabetic vascular complications, both microvascular which includes diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy, and macrovascular which includes ischaemic heart disease, ischaemic disease of the lower extremities and ischaemic disease of central nervous system, are the main reasons for the increased morbidity and mortality of diabetic patients. The author deals in the article with the microvascular and macrovascular complications of diabetes, especially from the point of early diagnosis in everyday practice and the possibilities for their treatment. In the key position in the prevention of the development of the vascular complications in diabetic patients is the optimal compensation of glycemia levels and the complex therapy of the accompanying metabolic disorders.

Key words: diabetes, hyperglycemia, microangiopathy, atherosclerosis.

Diabetes mellitus jako chronické celoživotní onemocnění bývá ve většině případů provázen chronickými vaskulárními komplikacemi. Riziko vzniku těchto komplikací narůstá jak s délkou trvání diabetu, tak s neuspokojivou metabolickou kompenzací diabetu. Mezi vaskulární komplikace diabetu zařazujeme komplikace makrovaskulární, kterými myslíme aterosklerotické postižení větších tepen, které se může projevit jako ischemická choroba srdeční, ateroskleróza mozkových tepen či jako ischemická choroba tepen dolních končetin.

Makrovaskulární komplikace

Tato makrovaskulární onemocnění bývají nejčastější příčinou úmrtí u diabetiků 2. typu (asi u 2/3 nemocných) a patří též mezi významné faktory mortality a morbidity i u diabetiků 1. typu (kde je však nejčastější příčinou úmrtí ve věku do 40 let uváděna renální insuficience jako důsledek mikrovaskulární diabetické nefropatie). Je třeba si uvědomit, že riziko vzniku aterosklerotických komplikací je u diabetiků výrazně vyšší než u nediabetické populace – incidence ischemické choroby srdeční je podle různých statistik u diabetiků 2–4× vyšší, riziko úmrtí při akutním infarktu myokardu je u diabetiků 2× vyšší oproti nediabetické populaci, riziko ischemické choroby centrálního nervového systému je 3–5× vyšší než u nediabetické populace. Riziko amputace dolních končetin – převážně v důsledku ischemické choroby dolních končetin – je u diabetiků až 30 krát větší než u nediabetiků. Navíc aterosklerotické postižení tepen má u diabetiků oproti nediabetickým pacientům určitá specifika, která spočívají v difuznějších postižení tepenného systému, což vyúsťuje např. ve skutečnost, že počet bypassů na koronárním řečišti, které je potřeba implantovat u diabetiků, je průměrně vyšší než u nediabetiků. Navíc v důsledku difuznějšího postižení se snižuje

možnost i úspěšnost intraluminární intervence ve smyslu transluminární angioplastiky. Na dolních končetinách je typické pro diabetika více distální postižení tepenného systému, kde se většina aterosklerotických stenóz vyskytuje distálně od arteria poplitea (až 80% postižení), na rozdíl od nediabetické populace, kde se většina aterosklerotického postižení nachází nad úrovní arteria poplitea.

Diagnostika a léčba

Z výše uvedeného vyplývá nutnost nejen na makrovaskulární onemocnění u diabetika myslet, ale toto onemocnění i včas diagnostikovat a adekvátně léčit. V diagnostice makrovaskulárního aterosklerotického postižení u diabetiků používáme anamnézu, klinické vyšetření, laboratorní a pomocná vyšetření prakticky ve stejném rozsahu a se stejným zaměřením jako u nediabetické populace, avšak je potřeba si uvědomit některé možné odlišnosti při vyšetření diabetika. U ischemické choroby srdeční je to zvláště častější nebolestivý průběh tohoto onemocnění, nebolestivý průběh akutního infarktu myokardu je např. u diabetiků 3–4× častější oproti nediabetikům. Při podezření na ischemickou chorobu srdeční u diabetika se tudíž nemůžeme významně spoléhat na anamnézu a subjektivní obtíže, ale jsme nuceni častěji indikovat pomocná vyšetření včetně ergometrie, ultrazvukového vyšetření srdce (včetně zátěžové echokardiografie) a eventuálně koronarografické vyšetření. Podobně při ischemické chorobě dolních končetin u diabetika nemusí být přítomny typické klaudikace, jednak v důsledku možné současné přítomnosti diabetické neuropatie s vyražením senzitivní složky, či v důsledku distálního postižení tepenného řečiště, kdy se typické klaudikace v lýtku u nediabetické populace přesouvají u diabetiků distálněji v podobě netypické bolesti v oblasti nohy, nártu či prstů. Taktéž pomocné vyšetření kotníkových tlaků u dia-

betika bývá často zkruseno přítomnou mediokalcinózou, na kterou je potřeba pomýšlet při hodnotě indexu kotník/paže nad 1,15. V tomto případě je potřeba k ozřejmění podezření na ischemickou chorobu dolních končetin použít jinou metodu, jako např. ultrazvukové dopplerovské vyšetření tepenného systému, měření tepenných tlaků na prstech nohou (kde nebývá mediokalcinóza tak často přítomná) a zvláště pak angiografické vyšetření, které je zvláště nezbytné při nehojících se defektech na nohou diabetiků. Poslechové vyšetření karotických tepen by též mělo patřit ke zcela základnímu vyšetření u každého diabetika. Diagnóza a terapie makrovaskulárních komplikací patří do komplexní péče o diabetika a v zásadních rysech se neliší od nediabetické populace. Naši snahou by však v současné době měla být prevence makrovaskulárního postižení, tj. prevence vzniku a rozvoje aterosklerózy. Zvláště pak diabetes mellitus 2. typu je potřeba chápat ne jako izolované onemocnění, ale jako onemocnění, které se vyskytuje v rámci metabolického syndromu (či syndromu inzulinové rezistence) a tudíž je nutno aktivně pátrat po ostatních onemocněních náležících do tohoto syndromu a tato onemocnění aktivně léčit. Jedná se především o arteriální hypertenzi, hyperlipoproteinémii, obezitu a hyperurikémii. U arteriální hypertenze se snažíme u diabetiků o cílové hodnoty krevního tlaku do 135/85 mm Hg. V antihypertenzní terapii u diabetiků používáme preparáty s negativním dopadem na glycidový a lipidový metabolismus a z tohoto pohledu se na první místa v naší volbě dostávají preparáty ze skupiny ACE-inhibitorů, Ca-blokátorů 2. a vyšší generace a s určitým omezením i ze skupiny kardioselektivních beta-blokátorů. Thiazidová diuretika dnes nepovažujeme u diabetiků za antihypertenzivní první volby a pokud k jejich nasazení nejsou jiné důvody, podávání těchto preparátů se spíše vyhýbáme. Podobně důsledně jako kompenzaci krevního tlaku se věnujeme kompenzaci hyperlipidémie. Samotnou diagnózu diabetes mellitus můžeme považovat z hlediska cílových hodnot krevních lipidů za ekvivalent diagnózy ischemické choroby srdeční u nediabetiků, tj. měli bychom se snažit dostat hladiny lipidů na hranice uváděné jako cílové hodnoty v sekundární prevenci. Konkrétně hodnoty celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l, LDL-cholesterolu pod 2,6 mmol/l, HDL-cholesterolu nad 0,9 mmol/l a triglyceridů pod 1,7 mmol/l. Při hyperlipidémii u diabetika je však nutno nejprve vyloučit a eventuálně léčit sekundární příčinu hyperlipidémie, čímž bývá u diabetiků 1. i 2. typu nedobře kompenzovaný diabetes, nadváha, nefropatie, hypotyreóza. V léčbě hyperlipidémie u diabetiků využíváme vedle režimových opatření i hypolipidemika v podstatě ve stejné indikaci jako u nediabetiků. Ve světle některých statistických hodnocení se dokonce jeví z hlediska prevence rozvoje aterosklerózy u diabetiků 2. typu důležitější korekce hyperlipidémie (zvláště LDL-cholesterolu v případě ischemické choroby srdeční) a hypertenze než korekce glykémie. Samozřejmě ale musíme vždy přistupovat k léčbě diabetika komplexně a léčit důsledně všechny přítomné rizikové faktory aterosklerózy. Nutnost redukce váhy na cílové hodnoty body mass indexu do 25

kg/m² za pomoci redukční diety a pravidelné fyzické aktivity zvláště u obézních diabetiků 2. typu patří mezi základní léčebná opatření. Tento požadavek však často naráží na problém dlouhodobé spolupráce ze strany pacienta. V současné době se ve světle některých novějších poznatků snažíme alespoň o 5–10 % redukci hmotnosti u obézních nemocných, kdy již dochází k významnému zlepšení některých složek metabolického syndromu a zároveň je možno dosáhnout dlouhodobější compliance nemocného. V poslední době máme možnost (a měli bychom tuto možnost v souladu s poměrně přesnými indikačními kritérii zvážit) zařadit do terapie obézních diabetiků 2. typu některé léky ze skupiny antiobeziticky působících preparátů – konkrétně preparáty typu orlistat či sibutramin. Bezpodmínečně zanechání kouření je v léčbě diabetika nutnost.

Mikroangiopatické komplikace

Mezi mikroangiopatické komplikace u diabetu řadíme diabetickou *neuropatii*, *nefropatii* a *retinopatii*, které bývají někdy označovány spíše za pozdní projevy nemoci než jako komplikace, avšak s vědomím, že se nemusí bezpodmínečně u všech diabetiků projevit ani po dlouhé době trvání onemocnění.

1. Diabetická nefropatie

Klinický význam diabetické nefropatie potvrzuje skutečnost, že diabetická nefropatie patří v naší republice (v rozvinutých zemích obecně) mezi hlavní indikace k zařazení do chronické dialyzační terapie. U diabetiků je vždy nutno na možnost vzniku diabetické nefropatie myslet a pokusit se zachytit co nejčasnější stadia onemocnění, kde je šance na další ovlivnění vývoje poškození ledvin největší. V klinické praxi se nám obtížně daří zachytit a potvrdit 1. stadium (stadium hypertroficko-hyperfunkční) a 2. stadium (stadium mikroskopických změn) diabetické nefropatie. Proto je klíčové včasné zachycení 3. stadia diabetické nefropatie, tj. stadia incipientní nefropatie, které je charakterizováno rozvojem mikroalbuminurie. Za mikroalbuminurii považujeme ztráty albuminu do moči 30–300 mg/den neboli 20–200 µg/min. Velký klinický význam včasného zachytu mikroalbuminurie spočívá především v poznání, že incipientní stadium mikroalbuminurie se jeví při adekvátní terapii jako reverzibilní a nemusí tudíž neodvratně progredovat do trvalého renálního poškození s rozvojem renální insuficience. Mezi adekvátní léčebná opatření při vzniku mikroalbuminurie patří snaha o co nejtěsnější kompenzaci diabetu většinou za pomoci intenzifikovaného inzulinového režimu, v případě hypertenze snaha o normalizaci krevního tlaku. Ale i v nepřítomnosti hypertenze u mikroalbuminu se již v současné době doporučuje nasazení ACE-inhibitorů, u kterých bylo prokázáno preventivní působení na rozvoj diabetické nefropatie. ACE-inhibitory jsou zároveň léky volby (pokud nejsou kontraindikace jejich použití) v léčbě hypertenze. Dalším důležitým léčebným opatřením je omezení příjmu bílkovin u diabetika na hodnoty 0,8 g bílkovin/den. Z výše uvedeného vyplývá i nutnost pravidelného testování moči na přítomnost albu-

minu, které se doporučuje v půlročních intervalech. Za optimální pro stanovení albuminurie se považuje 8hodinový noční vzorek moči, kde odpadá možné zkreslení výsledku albuminurií vzniklou při větší fyzické námaze. Podobně může být albuminurie falešně pozitivní při močové infekci. Latentní močová infekce je u diabetiků častá a může přispívat k urychlení rozvoje poškození ledvin. Z tohoto důvodu by pravidelné kultivační vyšetření moči a následná léčba močové infekce dle výsledků kultivace měly patřit do základů péče o diabetické pacienty. Podobně i hyperlipidémie – a to nejen v rámci nefrotického syndromu – urychluje poškození renálních funkcí a tudíž by měla být důsledně léčena. Péče o diabetika ve stadiu manifestní nefropatie (při proteinurii nad 500 mg/24 hodin) probíhá v těsné spolupráci s nefrologem. Spolupráce s nefrologickým pracovištěm ve stadiu renální insuficience – 5. stadiu diabetické nefropatie – je nutností, zvláště z důvodu včasné přípravy (včetně zajištění arterio-venózní píštěle či peritoneálního dialyzačního katétru, zajištění očkování proti hepatitidě B) a zahájení náhrady funkce ledvin, kde v úvahu přichází buď hemodialýza či peritoneální dialýza. V současné době se však z hlediska perspektivy dlouhodobého přežití jeví jako metoda volby (pokud pro ni nejsou kontraindikace) transplantace ledvin, u diabetiků 1. typu nejlépe kombinovaná s transplantací pankreatu. Díky zdokonalování operační a zvláště imunosupresivní terapie se úspěšnost transplantací a délka přežívání pacientů po transplantaci ledvin výrazně zvyšuje. Jinak péče o diabetika v predialyzačním stadiu chronické renální insuficience se zásadně neliší od ostatních nediabetických pacientů ve stadiu chronického renálního selhání. Často však u diabetiků dochází v tomto stadiu k výraznému urychlení rozvoje ostatních mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací. Diabetiky 2. typu léčené perorálními antidiabetiky (kromě gliquidonu) převádíme vždy ve stadiu renální insuficience na terapii inzulinem.

Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie je ve vyspělých zemích ve skupině populace do 60 let věku nejčastější příčinou slepoty. Nejen z tohoto důvodu je nutné na možnost rozvoje diabetické retinopatie myslet, zvláště s vědomím, že její rozvoj až do pokročilých stadií nemusí být provázen subjektivními obtížemi. Zcela nezbytná je v tomto ohledu spolupráce s oftalmologem, kteří se kromě vyšetření zrakové ostrosti, předního segmentu a optických médií zvláště soustředí na vyšetření očního pozadí. Včasná detekce přechodu simplexní (počínající) diabetické retinopatie do stadia preproliferativní retinopatie je pro nemocného klíčová z důvodu možnosti zahájení laserové terapie. Laserová terapie se jeví v současné době jako terapeutická metoda volby v zabrání přechodu do stadia proliferativní retinopatie, kdy šance na terapeutické ovlivnění výrazně klesá a riziko definitivní ztráty zraku výrazně narůstá zvláště v důsledku krvácení či trakčního odchlípení sítnice. Farmakologická prevence rozvoje diabetické retinopatie není zatím přesvědčivě účinná, kromě snahy o co nejtěsnější korekci hodnot glykémie.

Z tohoto důvodu nezbyvá než podtrhnout nutnost pravidelných kontrol u oftalmologa včetně kontrol očního pozadí, kdy frekvence oftalmologických kontrol by měla být minimálně 1× ročně.

Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie může mít velké množství klinických projevů. Mezi nejčastější formu diabetické neuropatie patří symetrická distální diabetická polyneuropatie s postižením nejen senzorické, ale často i motorické složky. Jejím možná nejzávažnějším důsledkem může být rozvoj syndromu diabetické nohy se vznikem ulcerací, které bývají v terénu často přitomné ischemické choroby dolních končetin obtížně léčebně ovlivnitelné a mohou vést k rozvoji infekčních obtíží, které si nejednou vyžadují nutnost amputace. Základní klinické vyšetření na možnou přítomnost diabetické periferní neuropatie je časově i instrumentálně nenáročné a mělo by zahrnovat anamnézu (typické klidové zvláště noční akrální parestázie, dysestázie, projevy však mohou být velmi variabilní), jednoduché vyšetření taktilní citlivosti monofilamentem či štětičkou a vyšetření vibračního citu za pomoci ladičky. Při podezření na rozvoj diabetické neuropatie je nutná další spolupráce s neurologickým pracovištěm. Léčba zvláště algické formy diabetické neuropatie bývá svízelná, často symptomatická (používáme běžná analgetika, antiepileptika – carbamazepin, antidepressiva – amitriptylin, kyselinu lipovou). Často přináší subjektivní úlevu u diabetiků 2. typu s algickou formou diabetické periferní polyneuropatie převod na terapii inzulinem, kterou bychom v této indikaci měli vždy zvážit. Diabetická neuropatie může postihovat i viscerální nervový systém, kde se klinická symptomatologie odvíjí od postižení daného systému – např. v gastroenterologické oblasti možná diabetická gastroparéza, diabetická enteropatie s průjmami či naopak zácpou, porucha evakuace žlučníku. V oblasti kardiovaskulární dochází v důsledku viscerální neuropatie ke vzniku ortostatické hypotenze, k vymizení fyziologické respirační sinusové arytmiie a vzniku vyšší klidové srdeční frekvence. V urologické oblasti bývají časté poruchy v evakuaci močového měchýře, u mužů porucha potence. V léčbě viscerální neuropatie nám často nezbyvá než symptomatická terapie. Zde, ostatně jako u všech mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací, nezbyvá než důsledně zdůraznit význam prevence.

Vliv glykémie

Jako základní a zcela nezbytné preventivní opatření se vztahem ke vzniku vaskulárních komplikací diabetu je co nejtěsnější kompenzace glykémie. Přímý patogenetický vztah mezi hyperglykémií a rozvojem pozdních vaskulárních komplikací byl jednoznačně prokázán ve velkých klinických studiích u diabetiků 1. i 2. typu a hyperglykémie hraje v tomto vztahu hlavní a klíčovou roli (3, 4). Cílové hodnoty glykémie u diabetiků by tudíž preprandiálně i postprandiálně v ideálním případě neměly překročit fyziologické hodnoty, tj. glykémie nalačno do 6,0 mmol/l a za 1 hod. postprandiálně do 7,8 mmol/l a hodnota glykované-

ho hemoglobinu (HbA1c) by neměla překročit fyziologickou mez 6,5 %. V každodenní praxi je dosažení těchto cílových hodnot často velmi obtížné – zvláště s ohledem na riziko těžkých hypoglykemií. Avšak měli bychom se snažit těmto cílovým hodnotám co nejvíce přiblížit, k čemuž bychom neměli váhat co nejvíce intenzifikovat inzulinovou terapii či zvážit terapii inzulinovou pumpou (zvláště u diabetiků 1. typu). U diabetiků – zvláště 2. typu – je též nutné klást důraz na opakovanou edukaci zaměřenou na režimová zvláště dietní a pohybová opatření.

Závěr

V prevenci rozvoje cévních komplikací je rozhodující především sledování a korekce hladin glykémie, se snahou

dosáhnout hladin glykémie blížící se euglykémii. Hyperglykémie byla prokázána jako hlavní příčina vedoucí k rozvoji mikrovaskulárních komplikací a zároveň se důležitou měrou podílí i na rozvoji makrovaskulárních komplikací. Při rozvoji makrovaskulárních aterosklerotických komplikací je potřeba v prevenci i léčbě věnovat významnou pozornost ostatním rizikovým faktorům aterosklerózy, které zvláště u diabetiků 2. typu bývají přítomny v rámci metabolického syndromu. Neméně důležitá jsou pravidelná (alespoň 1× ročně) screeningová vyšetření na vznik mikrovaskulárních komplikací, tj. minimálně vyšetření očního pozadí, orientační neurologická anamnéza a vyšetření, mikroalbuminurie.

Literatura

1. Bartoš V., Pelikánová T. a kol. (2000): Praktická diabetologie, 2. vydání, Maxdorf.
2. Pickup J. C., Gareth, W. (1998): Textbook of diabetes, 2. vydání, Backwell Science.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1993, 329: 977–986.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes, The Lancet 1998, 352: 837–853.