

Diabetes mellitus a cévní onemocnění

MUDr. Alena Broulíková, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK Praha a VFN, Praha

Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou morbiditu a mortality diabetiků. V přítomnosti diabetu dochází k akceleraci aterosklerózy všech tepen – v tomto případě hovoříme o diabetické makroangiopatii, ale i ke změnám v oblasti mikrocirkulace – nazývané též diabetická mikroangiopatie. Tato je charakterizovaná ztlustěním bazální membrány kapilár, arteriol a venul. Změny ve velkých tepnách jsou zodpovědné za častější výskyt ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a ischemické choroby dolních končetin u osob s diabetem ve srovnání s osobami bez diabetu. Mikroangiopatie je zodpovědná za rozvoj specifických orgánových komplikací diabetu – tj. diabetickou retinopatii, nefropatii a částečně přispívá i k rozvoji neuropatie. Specifickým problémem diabetu je tzv. syndrom diabetické nohy způsobený kombinací ischemie a neuropatie, s častou spoluúčastí infekce. Tyto problémy vyžadují dlouhodobou léčbu a jsou velkou zátěží nejen pro samotné nemocné a jejich rodinu, ale představují velký problém i pro zdravotnická zařízení, která se věnují péči o tyto nemocné.

Klíčová slova: ateroskleróza, diabetes mellitus, ischemická choroba dolních končetin, diabetická mikroangiopatie a makroangiopatie, kritická končetinová ischemie, syndrom diabetické nohy.

Diabetes and vascular disease

Vascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in people with diabetes. The diabetic process leads to both accelerated form of atherosclerosis affecting arteries of all sizes (large vessel disease or macroangiopathy) and to a specific microangiopathy characterised by basement membrane thickening in capillaries, arterioles and venules. Large vessel disease accounts for the excess of coronary artery, cerebrovascular and peripheral vascular disease, whereas microangiopathy contributes mainly to diabetes retinopathy and nephropathy and partly also to neuropathy. Diabetic foot problems are due to a combination of ischaemia and neuropathy, often complicated by infection. As foot ulcers usually take many weeks or months to heal, they are a major burden for the diabetic, their family and the health care team from physical, psychological and financial perspectives.

Key words: atherosclerosis, diabetes mellitus, peripheral artery occlusive disease of lower extremities, diabetic microangiopathy and macroangiopathy, diabetic foot syndrome.

Interní Med. 2011; 13(5): 199–201

Diabetes mellitus je sice primárně metabolické onemocnění, ale jeho dlouhodobé trvání vede k poškození jednotlivých tkání a orgánů, k čemuž dochází v důsledku metabolických změn při nedostatku inzulínu. Chronické komplikace diabetu jsou v podstatě jeho chronickými následky. Porucha vedoucí k hyperglykemii je sice společná pro různé typy diabetu (tj. nedostatek inzulínu absolutní nebo relativní), ale rozvoj komplikací závisí též na genetické dispozici. Hlavním vyvolávajícím faktorem rozvoje komplikací při diabetu je **chronická hyperglykemie**, která působí jak na cirkulující krevní elementy, tak na endotelové buňky a nepřímo i na fibroblasty a další buňky intersticia (1).

V současné době je za klíčovou příčinu rozvoje pozdních komplikací považován **oxidační stres** vyvolaný právě dlouhotrvajícím hyperglykemií. Vystupňovaný oxidační stres je výrazem nepoměru mezi tvorbou reaktivních forem kyslíku a jejich „odklizením“ enzymovým a neenzymovým systémem (2). Vedle oxidačního stresu se rozvíjí i tzv. nitrační stres, při kterém vznikají reaktivní formy dusíku. Oxidační stres má úzký vztah k rozvoji **endotelové dysfunkce**.

V endotelové buňce reaguje oxid dusnatý se superoxidovým radikálem tvořeným při přeměně prostanoidů vlivem zvýšené koncentrace glukózy. S oxidačním stresem souvisejí i pokročilé produkty glykace (AGE – advanced glycation endproducts), které ovlivňují v buňce řadu signálních molekul. Další patogenetický mechanismus rozvoje cévních komplikací je spojen s enzymem proteinkinázou C (PKC). Glukózou indukovaná aktivace PKC zvyšuje hladinu diacylglycerolu ve tkáních s důsledkem zvýšení produkce extracelulárních hmot, cytokinů, růstových faktorů a proliferace buněk cévní stěny. Hyperglykemie zvyšuje rizika vaskulárních změn působením na agregaci destiček, snižováním fibrinolytické aktivity a zvyšováním aktivátoru inhibitoru plazminogenu (PAI-1) a tím vytváří prokoagulační stav v oblasti arteriální části řečiště (3).

Změny na cévním řečišti se odehrávají jak v oblasti mikrocirkulace, tj. v oblasti kapilár, venul a arteriol (tehdy mluvíme o tzv. **diabetické mikroangiopatii**) tak v oblasti tepen středního a většího kalibru, nazývané **diabetická makroangiopatie**.

Diabetická mikroangiopatie je zodpovědná za rozvoj orgánových komplikací diabetu, které představují diabetická retinopatie, nefropatie a neuropatie. Manifestace těchto změn koreluje s délkou trvání metabolické poruchy a stupněm kompenzace diabetu, zatímco diabetická makroangiopatie, která je v podstatě akcelerovaná ateroskleróza, běží nezávisle na délce trvání diabetu.

Diabetes mellitus 1. typu je spjat se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění teprve po řadě let trvání choroby, a to zejména u pacientů s dlouhodobě nedobrou kompenzací diabetu a při vyvinuté diabetické nefropatii, spojené s nefrotickým syndromem, s proteinurií a hyperlipidemií (zejména zvýšené triacylglyceroly); významný vliv zde má jistě i genetická dispozice pro kardiovaskulární onemocnění a případné kouření.

Diabetes mellitus 2. typu sám o sobě je považován za samostatný nezávislý rizikový faktor ischemické choroby srdeční. Podle statistických údajů, ale především podle klinických zkušeností vystupuje nápadně do popředí velice úzký vztah mezi diabetes mellitus 2. typu a všemi kardio-

vaskulárními chorobami. Proto se dnes stále častěji setkáváme s tvrzeními typu: „diabetes je kardiovaskulární onemocnění“ apod. (4).

Více než 75 % nemocných s diabetes mellitus 2. typu umírá na kardiovaskulární choroby. Mortalita u dospělých diabetiků je 2–4× vyšší ve srovnání s osobami stejného věku bez přítomnosti diabetu. Kromě toho, že jsou projevy kardiovaskulárních onemocnění (tj. především ischemické choroby srdeční), jako je akutní infarkt myokardu a frekvence srdečního selhání a výskyt cévní mozkové příhody, 2–4× častější u osob s diabetem 2. typu ve srovnání s osobami bez diabetu, jsou nápadné i další klinické odlišnosti aterosklerotického onemocnění u osob s cukrovkou. Projevy kardiovaskulárních onemocnění u diabetiků se manifestují v mladším věku (asi o 1 dekádu dříve než u osob bez přítomnosti diabetu), mizí rozdíly v postižení žen a mužů, morfologicky jde často o změny na tepnách malého průřezu a s tendencí k multietážovému postižení. V důsledku přítomné diabetické neuropatie jsou též častější projevy klinicky asymptomatického onemocnění (němá ischemie myokardu, abnormality na ekg náhodně zjištěné, náhlá koronární smrt).

To, co je obzvláště nápadné, je častější výskyt ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) u diabetiků – podle většiny epidemiologických studií se ICHDK vyskytuje 10× častěji u diabetiků ve srovnání se stejně starými osobami bez přítomnosti diabetu (5). Hlavní příčinou častějšího výskytu ICHDK u diabetiků je nakupení rizikových faktorů pro aterosklerózu, jak to vidíme u většiny nemocných s diabetem 2. typu s projevy metabolického syndromu. K tomu přistupuje další nejčastější rizikový faktor ICHDK, tj. kouření. Již dříve epidemiologické studie ukázaly, že výrazně aterogenním faktorem je již samotná přítomnost diabetu (6). Riziko zvýšených hladin glukózy v krvi se začíná uplatňovat již v období prediabetu, a to především zvýšením hladin postprandiální glykémie (7). Zdá se, že u žen diabetiček je oslabený ochranný vliv estrogenů na cévní stěnu, i když dosud nejsou žádné klinické ani experimentální studie, které by mechanismus působení vysvětlily. U ischemické choroby dolních končetin je tento rozdíl v pohlaví vyjádřen nejvíce ze všech kardiovaskulárních onemocnění. Jestliže v populaci nediabetické je poměr postižení mužů a žen ischemickou chorobou dolních končetin 15:1, mezi diabetiky se rozdíl téměř stírá (2:1).

Tendence k rozvoji projevů ICHDK souvisí rovněž se stupněm kompenzace diabetu. Metaanalýza řady studií potvrdila, že na každý

vzestup glykovaného hemoglobinu o 1 % se zvyšuje riziko ICHDK o 26 % (8).

Kromě toho, že se ICHDK u nemocných s diabetem 2. typu vyskytuje častěji než u stejně starých osob bez diabetu, je její průběh nepříznivější, akcelerovaný, s tendencí k perifernímu typu, s postižením tepen distálně od kolenního kloubu, tj. tepen bérce a nohy; častěji jsou též stenózy a obliterace i na kolaterálách, postižena je často i a. profunda femoris, což u nemocných bez diabetu nevidáme. Toto vše zhoršuje prokrvení akrálních partií DK s větším rizikem rozvoje trofických defektů nohou. Podle výsledků epidemiologických studií je výskyt kritické končetinové ischemie u diabetiků asi 5× častější (9) a stejně tak riziko amputace dolní končetiny je 5× častější u diabetiků než u osob bez diabetu (9, 10).

Postižení tepen dolních končetin u diabetiků po delší době trvání choroby je často provázeno (až v 50 %) výskytem **mediokalcinózy**, která dle literárních údajů sice nepatří k obliterativním tepenným onemocněním, ale s ohledem na to, že se mediokalcinóza může u diabetiků kombinovat s aterosklerózou, komplikuje vyšetřování osob s diabetem. Proto u diabetiků je třeba s touto možností počítat, a zejména výsledky instrumentálních vyšetření (jako je měření kotníkových a prstových tlaků) je třeba hodnotit opatrně a s tímto vědomím (tj. je nutné předpokládat arteficiálně navýšené hodnoty kotníkových, ale i prstových tlaků). Pro mediokalcinózu svědčí tlakový index kotník/paže (tzv. ABI) větší než 1,30, ovšem v terénu ICHDK a mediokalcinózy absolutní hodnota ABI nedává validní informaci. Za těchto okolností je pro určení stupně ischemie nejdůležitější klinické vyšetření, případně registrace tepenných rychlostních křivek nebo další vyšetření (měření transkutánní tenze kyslíku apod). Mediokalcinóza ztěžuje i provádění intervenčních rekanalizací tepen.

Další komplikující okolností je přítomnost **diabetické neuropatie**, která nejen ovlivňuje klinický obraz potíží nemocných s cukrovkou – chybí varovný signál pocitu bolesti, ale navíc je zhoršená trofika kůže (zpomalené hojení, sklon k infekčním komplikacím, tendence k tvorbě hyperkeratóz v místě působení tlaku, usnadnění vzniku typických neuropatických defektů na ploškách nohou v místě tlaku – tj. pod hlavičkami metatarzofalangeálních kloubů prstů DK, na patě, na bříšku distální falangy palce nohy).

Diabetická neuropatie má klíčovou úlohu při rozvoji nejtěžší diabetické komplikace na noze diabetika – tj. vznik **syndromu diabetické nohy** a **Charcotovy osteoartropatie**. Tyto obě komplikace představují ekonomicky i zdravotnický

nejzávažnější komplikace cukrovky, vyžadující dlouhodobou hospitalizaci, opakované ambulantní kontroly, velké náklady na léčbu antibiotiky, protetickou péči atd. Syndromem diabetické nohy je postiženo 5–10 % pacientů s diabetem, u diabetiků ve stadiu renální insuficience je přítomnost podstatně vyšší (10, 11).

Defekty na noze diabetika představují obávanou komplikaci cukrovky. V etiologii vzniku defektů se uplatňuje jak porucha cirkulace, tj. ischemie jak při přítomné mikroangiopatii, tak makroangiopatii, ale především porucha inervace při diabetické neuropatii. Je třeba si od začátku ujasnit, co je hlavní příčinou vzniku defektu na noze diabetika, neboť další vyšetřovací i léčebný postup se bude lišit podle toho, zda jde o defekty neuropatické, či ischemické (12).

U defektů neuropatických je hlavním cílem péče odlehčení končetiny, místní ošetřování a kontrola infekce, zatímco **u ischemických nebo neuroischemických defektů** bychom měli vždy provést angiografii tepen dolních končetin a zvážit možnosti revaskularizace jak s využitím metod endovaskulárních, tak chirurgických postupů.

Léčba kardiovaskulárních onemocnění u diabetiků

Zásady léčby kardiovaskulárních onemocnění u diabetiků se neliší od postupů uplatňovaných u nemocných bez diabetu s tím, že klademe velký důraz na co nejlepší kompenzaci diabetu. Tento požadavek platí zejména pro nemocné se syndromem diabetické nohy a s defekty na končetině. Léčebné postupy by vždy měly postihovat dva základní principy:

1. prevence progresu tepenného onemocnění a vývoje kardiovaskulárních komplikací (tj. přísná kontrola hypertenze vhodnými léky, především ACE-I a blokátory receptorů AT_1 , léčba dyslipidemie statiny, podávání antiagregační léčby), a především absolutní nikotinová abstinence a další režimová opatření – tj. pohybová aktivita a kontrola tělesné hmotnosti.

2. léčba ischemického syndromu. V oblasti tepen koronárních, karotických i končetinových se na základě angiografických vyšetření indikuje provedení endovaskulárních nebo chirurgických cévních intervencí, případně jejich kombinace (tzv. hybridní výkony na tepnách dolních končetin). Invazivní léčba končetinové ischemie je naléhavá zejména u nemocných s kritickou končetinovou ischemií a u osob s krátkými klaudikacemi nebo s defekty ischemického původu. Tyto nemocné je třeba

urgentně odeslat do nejbližšího angiocentra k dalšímu řešení (9). U všech nemocných je nutné i po provedení revaskularizačních procedur, stejně jako u těch, kde intervence na tepnách nebyla možná, nadále léčit a kontrolovat rizikové faktory aterosklerózy, tj. především přísná kontrola krevního tlaku, podávání statinů a antiagregační léčba (kyselina acetylosalicylová a clopidogrel).

S ohledem na současné znalosti o etiopatogenezi cévních komplikací diabetu se jeví jako nejdůležitější snažit se o trvale dobrou metabolickou kompenzaci diabetu s tím, že je třeba ke každému nemocnému přistupovat individuálně a uvážlivě posoudit benefit a rizika plynoucí ze snahy po optimální metabolické kompenzaci. Je zřejmé, že u mladších jedinců s kratší dobou trvání diabetu (do 10–15 let) normalizace glykémie bezpečnou léčbou sníží kardiovaskulární riziko, zatímco u osob s pokročilými změnami na věnčitých a mozkových tepnách, s dlouhým trváním diabetu, může zvýšené riziko hypoglykémie plynoucí z intenzivní léčby vést ke zvýšenému riziku úmrtí (13, 14).

Závěr

Je třeba aktivně prosazovat zlepšování erudice lékařů prvního kontaktu v diagnostice tepenných onemocnění na dolních končetinách a povědomí, že u nemocných s cukrovkou je třeba na tyto komplikace myslet. Jedině odhalení počínajících forem těchto poruch může vést ke snížení počtu amputací a zlepšení kvality života nemocných.

Literatura

1. Škrha J, a kol. Diabetologie. Praha: Galén, 2009: 64–75.
2. Škrha J. Oxidační stres a jeho vztah ke komplikacím diabetu. Interní Med. 2010; 12(9): 414–418.
3. Vinik AI, Erban T, Parks TS, et al. Platelet dysfunction in type II diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 1476–1485.
4. Fisman EZ, Tenenbaum A, et al. Cardiovascular diabetology. Advances in cardiology Basel: Karger 2008; 45.
5. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979; 241: 2035–2038.
6. Stamler J, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434–444.
7. Perušičová J. Jak ovlivňují diabetes mellitus 2. typu a zvýšená glykémie kardiovaskulární riziko? Kardiolog Rev 2009; 11(3): 117–121.

8. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Int Med; 2004; 141: 421–431.

9. European working group on critical leg ischaemia. Second European consensus document on chronic critical leg ischaemia. Circulation 1991; 84(Suppl IV): 1–26.

10. Mezinárodní pracovní skupina pro syndrom diabetické nohy. Syndrom diabetické nohy. Mezinárodní konsensus. Praha: Galén, 2000.

11. Jirkovská A, a kol. Syndrom diabetické nohy. Komplexní týmová péče. Praha: Maxdorf, 2006; 29–35.

12. Broulíková A, Krupičková Z. Ischemická choroba dolních končetin. In: Škrha J, a kol. Diabetologie. Praha: Galén, 2009: 230–241.

13. Kvapil M. „Nová diabetologie“ a epidemie diabetu. Lékařské listy 2009; 4: 3–4.

14. Lacigová S, Rušavý Z. Základní informace o diagnostice a léčbě diabetu a jeho komplikacích pro nediabetology. Lékařské listy 2008; 17: 15–18.

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2011

MUDr. Alena Broulíková, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK

U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

alena.broulikova@lf1.cuni.cz
