Diabetológia VIP 2015

VŠEOBECNÝ I PRAKTICKÝ LEKÁR

Súhrn odborných článkov pre lekárov prvého kontaktu

Vážení čitatelia,

diabetes mellitus patrí v súčasnosti medzi najrýchlejšie sa šíriace chronické choroby, postihujúce všetky vrstvy obyvateľstva. Dramatická nielen svojím pandemickým výskytom, ale aj zdravotnými a socioekonomickými dôsledkami. Je dnes štvrtou až piatou hlavnou príčinou smrti vo väčšine rozvinutých krajín sveta a epidemické rozmery dosahuje aj v mnohých rozvojových krajinách. V súčasnosti žije na svete viac ako 370 miliónov jedincov s diabetes mellitus a o niečo menej ako za 20 rokov tento počet známych prípadov vzrastie na viac ako 550 miliónov. Navyše ďalších 30 - 50 % jedincov z celkového počtu diabetikov už túto chorobu má, ale o nej nevie. Svetová diabetická federácia nedávno prezentovala prirovnanie výskytu diabetes mellitus vo svete z hľadiska najviac ľudnatých krajín sveta: 1. miesto Čína, 2. miesto India, 3. miesto DIABETES MELLITUS, 4. USA, 5. Brazília. Je to úžasné a zároveň hrozné prirovnanie, ktoré nám obrazne približuje úroveň pandémie tejto zákernej choroby.

Nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus skracuje očakávanú dĺžku života o 25 – 30 %. Na mortalite diabetikov sa výraznou mierou podieľajú kardiovaskulárne choroby. Podľa rozličných epidemiologických štúdií je kardiovaskulárna mortalita u diabetikov približne dvakrát až štyrikrát vyššia v porovnaní s jedincami rovnakého veku, ktorí cukrovku nemajú. V prevencii chronických komplikácií je veľmi dôležité diabetikov účinne liečiť bezpečnými liekmi s nízkym rizikom hypoglykémie a komplexne ovplyvňovať všetky rizikové faktory kardiovaskulárnych chorôb, vrátane obezity, dyslipidémie a artériovej hypertenzie.

Odhaduje sa, že asi 500 miliónov ľudí vo svete má niektorú z foriem prediabetických stavov – hraničnú glykémiu nalačno, porušenú glukózovú toleranciu alebo hranične zvýšený glykovaný hemoglobín, ktoré sú zahrnuté do koncepcie metabolického syndrómu spolu s viscerálnou obezitou, aterogénnou dyslipidémiou a artériovou hypertenziou ako rizikových faktorov vzniku diabetes mellitus 2. typu. Tejto oblasti je v súčasnosti venovaná veľká pozornosť pre rýchlejšiu identifikáciu rizikových jedincov a hľadania možností včasnej intervencie v prevencii vzniku diabetes mellitus 2. typu, ako aj jeho kardiovaskulárnych komplikácií.

V tomto čísle Diabetológia VIP by sme Vám chceli predložiť niekoľko článkov od významných slovenských odborníkov, ktoré sa venujú vybraným otázkam v širokej problematike diabetes mellitus, zahŕňajúcich možnosti modernej liečby a prevencie diabetes mellitus, ako aj problematiku pridružených komorbidít, mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Budeme radi, ak prispejú k rozšíreniu Vašich vedomostí o tejto chorobe a nutnosti liečby vlastného ochorenia, ako aj všetkých pridružených komorbidít a komplikácií, v zmysle výzvy odborných spoločností „vedomostí je dosť, nastal čas konať!“

prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin
prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.

OBSAH

METABOLICKÝ SYNDRÓM A PREVENCIA DIABETES MELLITUS 2. TYPU 1
prof.Galajda Peter, prof. Mokáň Marián a kol.

FAMILIÁRNA HYPERCHOLESTEROLÉMIA 5
doc. Rašlová Katarína

OBEZITA A JEJ LIEČBA 9
doc. Krahulec Boris

DIABETES MELLITUS A SYNDRÓM DIABETICKEJ NOHY 13
doc. Gašpar Ľudovít

DIABETES MELLITUS A ARTÉRIOVÁ HYPERTENZIA 16
prof. Dukát Andrej.

DIABETICKÁ RETINOPATIA 19
prof. Strmeň Peter

DIABETICKÁ NEUROPATIA 23
doc. Krahulec Boris

ZÁSADY LIEČBY DIABETES MELLITU INZULÍNOM 28
doc. Schroner Zbynek

Projekt podporili:

indica

DiaChrom®

WÖRWAG PHARMA

METABOLICKÝ SYNDRÓM A PREVENCIA DIABETES MELLITUS 2. TYPU

prof. MUDr. Peter Galajda, MUDr. Michal Mokáň, MUDr. Matej Samoš, MUDr. Matej Stančík, MUDr. Stanislava Daruľová, prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin.

I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

peter.galajda@jfmed.uniba.sk

Súhrn:

Metabolický syndróm (MS) sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických stavov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou, ako je hraničná glykémia nalačno (IFG), porušená glukózová tolerancia (IGT) a/alebo hranične zvýšený glykovaný HbA1c, centrálnej obezity, aterogénnej dyslipidémie spojenej so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG) a znížením lipoproteínov s vyššou denzitou (HDL), artériovej hypertenzie (AH) a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku ischemickej choroby srdca (ICHS) a diabetes mellitus 2. typu (DM2). V prevencii DM2 je najdôležitejší zdravý životný štýl a fyzická aktivita. Metformín je jediný antidiabetický liek, ktorý by bolo možné podľa medzinárodných algoritmov podávať u prediabetických stavov s vysokým rizikom rozvoja DM2 (HbA1c nad 6 %, obezita s BMI nad 35 kg/m2, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia, vek do 60 rokov, prítomný diabetes u prvostupňových príbuzných).

KĽÚČOVÉ SLOVÁ: *metabolický syndróm, prediabetické stavy, hraničná glykémia nalačno, porušená glukózová tolerancia, hranične zvýšený glykovaný HbA1c, diabetes mellitus 2. typu*

Summary

Metabolic syndrome and prediabetic states

Metabolic syndrome (MS) is defined as cluster of independent risk factors of coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (DM2) including prediabetic states associated with insulin resistance as impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and/or bordering increased glycosylated haemoglobin; central obesity, atherogenic dyslipidaemia with increasing of triglyceride levels and decreasing of high density lipoprotein levels and hypertension. The healthy life style and physical activity are the most important for DM2 prevention. Metformin is only antidiabetic drug which is possible to use in prediabetic states with high risk of DM2 development (HbA1c more than 6 %, obesity with BMI more than 35 kg/m2, aterogenic dyslipidaemia, hypertension, age under 60 years, positive family history for diabetes) according to international guidelines.

KEY WORDS: *metabolic syndrome, prediabetic states, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, increased HbA1c, type 2 diabetes mellitus,*

ÚVOD

Metabolický syndróm (MS) sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických porúch metabolizmu cukrov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou (IR), ako je hraničná glykémia nalačno (IFG), porušená glukózová tolerancia (IGT) a/alebo hranične zvýšený glykovaný hemoglobín HbA1c, centrálnej obezity, aterogénnej dyslipidémie spojenej so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG) a znížením lipoproteínov s vyššou denzitou (HDL), artériovej hypertenzie (AH) a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku ischemickej choroby srdca (ICHS) a diabetes mellitus 2. typu (DM2). V súčasnosti sa MS považuje za stav so zvýšeným rizikom vzniku DM2 a jeho jednotlivé komponenty spolu s pozitívnou rodinnou anamnézou na prítomnosť DM2 u prvostupňových príbuzných sú súčasťou skórovacích systémov na určenie rizika konverzie prediabetických stavov na DM2 (1-2).

EPIDEMIOLÓGIA

Prevalencia MS ako komplexu rizikových faktorov kardiovaskulárnych (KV) chorôb a DM2 je vysoká a líši sa v závislosti od veku, pohlavia a populácií. Prevalencia MS podľa ATPIII kritérií je okolo 20 % u európskej populácie a je vyššia u niektorých neeurópskych populácií transformujúcich sa na tzv. západný štýl života, ako sú Indovia, Indiáni a Hispánci, kde dosahuje 30 – 40 %. Ako ukázal projekt Slovenskej diabetologickej spoločnosti „Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku" ide o potenciálne veľkú rizikovú skupinu aj u nás, keď MS podľa ATPIII kritérií sa vyskytuje u 20 % slovenskej dospelej populácie. Prevalencia porúch metabolizmu glukózy takisto dosahuje takmer 20 % (12,5 % hraničná glykémia nalačno, 7 % diabetes mellitus, vrátane skrytých a zatiaľ nediagnostikovaných prípadov, dosahujúcich až 30 % počtu všetkých diabetikov). Centrálna obezita podľa menej prísnych ATPIII kritérií sa vyskytuje u 30 % slovenskej populácie (22 % mužov, 37 % žien), hypertriacylglycerolémia u 25 %, znížené hladiny HDL-cholesterolu u 56 % a zvýšené hodnoty tlaku krvi (TK) u 44 % našej populácie. Prevalencia MS a jeho komponentov v slovenskej populácii je porovnateľná s údajmi pre iné európske populácie, až na výrazne vyšší výskyt nízkeho HDL cholesterolu, ktorý sa blíži prevalencii v anatólskej tureckej oblasti (3).

DIAGNOSTIKA METABOLICKÉHO SYNDRÓMU

Metabolický syndróm

Donedávna sa súčasne používalo niekoľko diagnostických kritérií MS, vrátane návrhu Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) z r. 1998 a modifikovaného v r. 1999 (4), kritérií NCEP - ATPIII *(National Cholesterol Education Program - Adult*

Treatment Panel III) z r. 2001 (5), kritérií ACE/AACE *(American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists)* (6) až po kritériá Americkej kardiologickej asociácie (AHA/NHLBI), známe ako revidované NCEP – ATPIII kritériá z r. 2004 (7) a Medzinárodnej diabetologickej federácie (IDF) z r. 2005 (8). V súčasnosti sa najviac odporúča používať konsenzuálny návrh kritérií ATPIII (AHA/NHBLI) a IDF (9). Počet hodnotených klinických rizikových faktorov sa ustálil na 5, zahŕňajúcich prediabetické stavy spojené s IR, obezitu centrálneho typu, dva komponenty aterogénnej dyslipidémie (hypertriacylglycerolémia, nízky HDL-cholesterol) a zvýšené hodnoty tlaku krvi. Pri diagnostike MS sa v zásade vychádza z pozitivity aspoň troch z vyššie uvedených piatich kritérií (tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1: **Diagnostické kritériá metabolického syndrómu podľa konsenzu AHA/NHLBI a IDF**

Pozitivita 3 z 5 kritérií:	
1. Abdominálna obezita:	obvod pása > 102 cm u mužov, > 88 cm u žien pre vysoké riziko a > 94 cm u mužov, > 80 cm u žien pre stále vyššie riziko
2. Hraničná glykémia	nalačno (5,6 - 6,9 mmol/l) a/alebo porušená glukózová tolerancia (2 hod. glykémia 7,8 - 11,1 mmol/l) alebo DM2
3. Hypertriacylglycerolémia	> 1,7 mmol/l
4. Znížené hodnoty HDL cholesterolu:	< 1,0 mmol/l u mužov, < 1,3 mmol/l u žien
5. Zvýšené hodnoty TK	> 130/85

KOMPONENTY METABOLICKÉHO SYNDRÓMU

Prediabetické stavy

Prediabetické stavy, nazývané podľa oficiálnych odporúčaní ako kategórie zvýšeného rizika DM2, zahŕňajú hraničnú glykémiu nalačno (impaired fasting glucose; IFG), porušenú glukózovú toleranciu (impaired glucose tolerance; IGT) a nedávno navrhnutý nový prediabetický stav – hranične zvýšený glykovaný HbA1c. V diagnostike prediabetických stavov sa odporúča vyšetrovať nielen glykémiu nalačno, ale aj orálny glukózotolerančný test (oGTT), pretože nezaradenie 2 hod. glykémie do kritérií významne znižuje predikciu rozvoja DM2. Pôvodne navrhované vyšetrenie hladín inzulínu a parametrov IR nie je pre bežnú prax nevyhnutné. Americká diabetologická asociácia (ADA) v r. 2010 zaviedla vyšetrovanie glykovaného HbA1c v diagnostike DM2 s hranicou nad 6,5 % podľa DCCT a definovala novú kategóriu prediabetických stavov s hranične zvýšeným HbA1c v rozmedzí 5,7 - 6,4 %, ale o význame tohto návrhu sa stále diskutuje (10).

Hraničná glykémia nalačno (IFG)

Izolovaná IFG je definovaná podľa ADA kritérií ako glykémia nalačno v rozmedzí 5,6 - 6,9 mmol/l (pôvodne 6,1 – 6,9 mmol/l podľa SZO) s normálnou glykémiou po 2 hod. oGTT (10). Charakterizovaná je IR v oblasti pečene a stacionárnou dysfunkciou B-buniek pankreasu dôsledkom zníženia ich masy, prejavujúcou sa poruchou včasnej fázy sekrécie inzulínu. Vyskytuje sa hlavne u európskych mužov a na jej výskyt má významný vplyv genetická predispozícia (vrátane polymorfizmu predispozičného génu TCF7L2). Spája sa so zvýšeným KV a diabetogénnym rizikom, hoci menším ako v prípade IGT (11).

Porušená glukózová tolerancia (IGT)

Izolovaná IGT je definovaná 2 hod. glykémiou po oGTT v rozmedzí 7,8 - 11,1 mmol/l, pričom glykémia nalačno je normálna. Charakterizovaná je perifernou IR v oblasti kostrového svalstva a progresívnou redukciou masy B-buniek, prejavujúcou sa defektom včasnej aj neskorej fázy sekrécie inzulínu. V etiológii dominujú získané rizikové faktory, ako znížená fyzická aktivita a nezdravá diéta, ktoré sú spoločné pre obezitu. Pri obidvoch prediabetických stavov sa vyskytujú aj poruchy inkretínovej osi (znížená sekrécia inzulínotropných hormónov, ako peptidu podobného glukagónu - GLP-1), a zvýšená sekrécia glukagónu. IGT je asociovaná so zvýšeným KV a diabetogénnym rizikom, ktoré je najvyššie pri kombinovanej poruche IGT s IFG (11).

Hranične zvýšený HbA1c.

Hranične zvýšený HbA1c v rozsahu 5,7 - 6,4 % je novou kategóriou prediabetických stavov. Fenotypovo odráža chronický vplyv bazálnej a postprandiálnej hyperglykémie, pravdepodobne dôsledkom oboch vyššie uvedených etiopatogenetických možností, t. j. IFG a IGT. So zvyšovaním hladiny HbA1c sa kontinuálne zvyšuje riziko KV ochorení, ako aj riziko vzniku DM2. V priebehu 5rokov pri hladinách 5,5 – 6,0 % dochádza k rozvoju DM2 u 9 – 25 % prípadov, pri hladinách 6,0 – 6,5 % až u 25 – 50 % prípadov a riziko sa zvyšuje až 20-násobne v porovnaní s HbA1c pod 5 % podľa DCCT (12). Stanovenie HbA1c v rámci diagnostiky má v porovnaní s glykémiou výhodu väčšej preanalytickej stability a menšej každodennej variability, napr. dôsledkom stresových situácií. Jeho hladiny sa postprandiálne nemenia, preto sa môže vyšetrovať kedykoľvek v priebehu dňa, pričom vyšetrovaný nemusí byť nalačno. Nevýhodou stanovenia HbA1c je až 15-násobne vyššia cena, limitovaná dostupnosť vyšetrenia, hlavne v rozvojových krajinách a nedostatočná korelácia s glykémiou pri určitých stavoch spojených s kratším prežívaním erytrocytov, zahŕňajúcich hemoglobinopatie, stavy so zvýšeným obratom erytrocytov, napr. pri hemolytických anémiách alebo gravidite a nedostatok železa v organizme. Interpretáciu výsledkov sťažuje aj liečba železom, erytropoetínom a transfúziami erymasy. V týchto prípadoch sa diagnóza DM2 stanovuje výhradne podľa glykemických kritérií (10). Senzitivita vyšetrenia HbA1c pri diagnostike DM2, ako aj prediabetických stavov u európskej populácie je nižšia v porovnaní s glykémiou nalačno a 2 hod. glykémiou pri oGTT. Napr. hraničnými hodnotami HbA1c sa v porovnaní s glykemickými parametrami zachytí o tretinu menej prípadov DM2 a potvrdí sa iba 30 – 40 % izolovanej

IGT (13-15). Preto u európskej populácie v prípade glykémie nalačno, 2 hod. glykémie pri oGTT a HbA1c ide skôr o vzájomne sa doplňujúce možnosti diagnostických vyšetrení. Treba ešte preveriť citlivosť kombinácie glykémie nalačno s HbA1c pri detekcii prediabetických stavov ako potenciálnu možnosť náhrady oGTT (12).

Centrálna obezita

Je definovaná obvodom pása viac ako 102 cm pre mužov a 88 cm pre ženy (podľa ATPIII). IDF kritériá odporúčajú rozdielne hraničné hodnoty obvodu pása pre jednotlivé svetové populácie s prísnejším návrhom 94 cm u mužov a 80 cm u žien pre európsku populáciu - ako základné vyžadované kritérium. Viaceré klinické štúdie poukazujú pri použití IDF kritérií na nárast prevalencie MS bez zlepšenia predikcie rizika KV komplikácií, preto sa u európskej populácie skôr preferuje návrh AHA/NHLBI používať menej prísne ATPIII kritériá pre obvod pása. Podľa konsenzuálnych kritérií z r. 2009 sa upustilo sa od zaradenia centrálnej obezity ako základného faktora, ktorý by mal byť prítomný u všetkých pacientov s MS (podľa návrhu IDF). V prípade obvodu pása sa odporučilo vytváranie populačných a národných hraničných hodnôt. Pre európsku populáciu sa z hľadiska KV a metabolického rizika uvádzajú hodnoty obvodu pása s vysokým rizikom (viac ako 102 cm u mužov a 88 cm u žien) a stále vyšším rizikom (viac ako 94 cm u mužov a 80 cm u žien) (9).

Aterogénna dyslipidémia a zvýšené hodnoty tlaku krvi

Súčasťou MS je aj aterogénna dyslipidémia a artériová hypertenzia spolu so zvýšenými normálnymi hodnotami TK (prehypertenziou). Sú rizikovými faktormi nielen KV chorôb, ale aj vzniku DM2, hoci slabšími ako prítomnosť prediabetických stavov a obezity. Pri diagnostike MS sa dyslipidemické parametre hodnotia samostatne pre možnosť zvýšenej predikcie rizika KV chorôb.

Hypetriacylglycerolémia ako pozitívne kritérium MS je prítomná pri zvýšenej hodnote TAG > 1,7 mmol/l, pričom pozitivita tohto kritéria spolu so zvýšeným obvodom pása by mala mať v rámci MS najväčší prediktívny význam pre rozvoj ICHS (koncepcia hypertriacylglycerolemického pása) najmä u európskej populácie.

Zníženie HDL-cholesterolu pod 1,0 mmol/l u mužov a 1,3 mmol/l u žien sa v rámci aterogénnej dyslipidémie súvisiacej s IR pokladá za samostatné kritérium MS, na rozdiel od pôvodnej klasifikácie SZO, ktorá navyše používala aj iné hraničné hodnoty (0,9 mmol/l u mužov a 1,0 mmol/l u žien).

Zvýšené hodnoty tlaku krvi sa ako pozitívne kritérium hodnotia už od vyšších normálnych hodnôt TK nad 130/85. Hraničné hodnoty 160/90, ktoré navrhla SZO sa dnes nepovažujú za dostatočné (1, 2).

PREVENCIA DIABETES MELLITUS

Cieľom liečby prediabetických stavov je zabrániť konverzii prediabetických stavov na DM2. Dôležité je z tohto hľadiska nielen ovplyvnenie porúch metabolizmu glukózy, ale podobne ako v prevencii KV ochorení aj komplexné ovplyvnenie ďalších komponentov MS. Aj v prípade obezity, aterogénnej dyslipidémie a artériovej hypertenzie by sme mali preferovať liečebné postupy, ktoré priaznivo pôsobia aj na prediabetické stavy a prinajmenšom nedochádza k zhoršovaniu glukózových parametrov (12).

Zdravý životný štýl

Primárnym a najdôležitejším postupom je nefarmakologický prístup zameraný na zníženie telesnej hmotnosti redukciou energetického príjmu a pravidelnou fyzickou aktivitou, čo sa potvrdilo viacerými preventívnymi štúdiami, ako napr. DPP *(Diabetes Prevention Programme)*. Odporúča sa pravidelná vytrvalostná fyzická aktivita na úrovni strednej námahy (napr. rýchlejšia chôdza) prinajmenšom 150 minút týždenne (optimálne 30 minút denne). Rýchla a radikálna redukcia telesnej hmotnosti nie je vhodná a preferuje sa stratégia mierneho úbytku hmotnosti o 5 - 10 % v priebehu 6 mesiacov. Preventívne na rozvoj DM2 vplýva aj diéta spojená s redukciou energetického príjmu a príjmom živočíšnych tukov. Dokázaný bol aj priaznivý vplyv príjmu vláknin v potrave v množstvo 14 g/1000 kcal a požívanie celozrnných potravín (12, 16).

Možnosti farmakologickej prevencie

Farmakologická prevencia DM2 je indikovaná pri ovplyvnení nasledujúcich komponentov MS:

a) Prediabetické stavy spojené s inzulínovou rezistenciou. Priaznivé ovplyvnenie IR u chorých s IGT pôsobí protektívne na konverziu prediabetických stavov na DM2 a znižuje riziko KV komplikácií. Preventívny účinok bol v tomto zmysle overený u dostupných inzulinosenzitivérov. Preventívne u chorých s IGT a iným prediabetickými stavmi pôsobí **metformín**, ktorý v dávke 850 mg/deň znižuje rozvoj DM2 o 30 %, ale jeho účinok nie je vyšší v porovnaní s režimovými opatreniami. Priaznivo pôsobí hlavne u obéznych jedincov s BMI nad 35 kg/m^2 a hyperglykémiou nalačno; účinnejší je v mladších vekových skupinách do 45 rokov. Metformín je v súčasnosti jediný antidiabetický liek, ktorý by bolo možné podávať na základe odporúčania ADA u prediabetických stavov s vysokým rizikom rozvoja DM2 (HbA1c nad 6 %, výraznejšia obezita s BMI nad 35 kg/m^2, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia, vek do 60 rokov, prítomný DM2 u prvostupňových príbuzných), ale na Slovensku nie je zatiaľ v tejto indikácii povolený (12, 16).

Prevencia konverzie prediabetických stavov na DM2 sa potvrdila aj vo viacerých štúdiách s **glitazónmi (tiazolidíndiónmi)**, aktivátormi receptorov typu PPARgama, ale podávanie glitazónov pri prediabetických stavoch sa neodporúča pre nedostatok replikačných štúdií, vyššiu cenu alebo možné nežiaduce účinky. T.č. je dostupný na našom trhu iba pioglitazón s nevyjasneným rizikom karcinómu močového mechúra (12).

Preventívne na vznik DM2, ako dokázala štúdia STOP--NIDDM, pôsobí aj priaznivé ovplyvnenie postprandiálnej glykémie podávaním **akarbózy**, inhibítora črevnej alfa-glukozidázy, znižujúcej vstrebávanie sacharidov. V oficiálnych štandardoch sa zatiaľ s používaním akarbózy v prevencii DM2 neuvažuje, zrejme aj dôsledkom častých nežiaducich účinkov v zmysle sociálne neúnosnej flatulencie (12, 17).

b) Obezita. Redukcia telesnej hmotnosti režimovými opatreniami sa spája u chorých s IGT so znížením rozvoja DM2. Tento preventívny účinok sa potvrdil aj v štúdii XENDOS *(Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects)* pri podávaní orlistatu, inhibítora gastrointestinálnych lipáz. Cieľom liečby obezity, a tým prevencie DM2, je zníženie telesnej hmotnosti o 5 - 15 % diétnymi opatreniami a zvýšením fyzickej aktivity a pri ich nedostatočnej účinnosti farmakologickou liečbou (v súčasnosti dostupný iba orlistat). Pri extrémnej obezite s BMI > 40 kg/m^2 možno zvážiť chirurgické bariatrické postupy s dokázaným priaznivým preventívnym účinkom na vznik DM2 (18, 19).

c) Artériová hypertenzia. Ovplyvnenie vysokého TK podľa štandardných medzinárodných odporúčaní sa spája so znížením rizika KV chorôb aj u chorých s MS. Post-hoc analýza a následná metaanalýza viacerých štúdií s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a so sartánmi, poukázala na ich priaznivý účinok aj na zníženie rozvoja DM2 o 25 %. To sa potvrdilo aj v prospektívnej štúdii NAVIGATOR *(Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)* v prípade valsartanu a čiastočne v štúdii DREAM *(Diabetes Reduction Assesment with Ramipril and Rosiglitazone Medication)* v prípade ramiprilu, inhibítora ACE, ktorého podávanie sa spájalo s vyšším počtom normoglykemických jedincov. V prípade starších jedincov s vysokým KV rizikom podávanie telmisartanu v štúdii TRANSCEND *(Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease)* nevplývalo na riziko DM2. Používanie týchto farmák ako liekov prvej voľby u pacientov s MS a AH sa odporúča aj vzhľadom na ich priaznivé ovplyvnenie mikroalbuminúrie (20-23).

d) Aterogénna dyslipidémia pri MS sa môže priaznivo ovplyvniť statínmi a fibrátmi, ktoré znižujú riziko KV chorôb. Zdalo sa, že statíny by mohli mať protektívny význam aj v prevencii konverzie IGT na DM2 na základe post-hoc analýzy štúdie WOSCOPS *(West of Scotland Coronary Prevention Study)* v prípade pravastatínu (24), ale predčasne ukončená štúdia JUPITER a následne publikované metaanalýzy viacerých štúdií potvrdili, že u chorých s MS a prediabetickým stavom dochádza pri podávaní statínov k mierne zvýšenému riziku konverzie na DM2 (RR 1,09 – 1,12). Mechanizmus diabetogénneho účinku statínov nie je jasný a môže sa na ňom podieľať zníženie expresie glukózového transportéra GLUT-4 v adipocytoch a znížená produkcia adiponektínu v tukovom tkanive. Pri hodnotení podávania statínov si treba uvedomiť, že ich benefit na zníženie KV rizika významne prevláda nad miernym rizikom rozvoja DM2 (25-27).

ZÁVER

Ovplyvnenie rizika vzniku DM2 si vyžaduje nasledujúce opatrenia, overené štúdiami podľa zásad medicíny založenej na dôkazoch:

Q Vyhľadávanie rizikovej populácie, najmä jedincov s prediabetickými stavmi a metabolickým syndrómom.

Q Stratégia intenzívneho ovplyvnenia životného štýlu - najmä zvýšenie fyzickej aktivity (minimálna požiadavka 30 minút rýchlejšej chôdze denne), zníženie telesnej hmotnosti.

Q Zváženie farmakologickej liečby metformínom pri vysokorizikovej skupine (na Slovensku ho zatiaľ nie je možné podávať v tejto indikácii).

Q Liečba artériovej hypertenzie pri prediabetických stavoch inhibítormi ACE, resp. sartanmi ako liekmi prvej voľby s potenciálnym preventívnym účinkom na vznik DM2.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Galajda P. Metabolický syndróm. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: P+M 2008: 685 – 698.
2. Galajda P, Mokáň Mi, Mokáň M: Metabolický syndróm a prediabetické stavy. Vnitřní lék. 2013; 59(6): 453 – 458.
3. Mokáň M., Galajda P., Prídavková D. et al. Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia Diab Res Clin Practice 2008; 81: 238-242.
4. Alberti K., Zimmet F. Z., for the WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. Diabetes Medicine 1998; 15: 539-553.
5. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486 - 2497.
6. Bloomgarden ZT: American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on insulin resistance syndrome: 25-26 august 2002, Washington, DC. Diabetes Care 2003; 26: 1297 - 1303.
7. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI et al: Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 2004; 109: 433 - 438.
8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (April 14 2005). **www.idf.org/webdata/docs/Metab_syndrome_def.pdf**
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120(16): 1640-1645.
10. American Diabetes Association – International Expert Group. Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care 2010; 33 (suppl 1), S62-S69.
11. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A: Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? Diabetologia 2009; 52: 1714-1723.
12. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2012. Diabetes Care 2013; 36 (suppl 1), S11-S66.
13. Cowie CC, Rust KF Byrd-Holt DD et al: Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. Diabetes Care 2010; 33(3): 562-568.

14. Lorenzo C, Wagenknecht LE, Hanley AJ et al: A1C between 5.7 and 6.4% as a marker for identifying pre-diabetes, insulin sensitivity and secretion, and cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Diabetes Care 2010; 33(9): 2104-2109.
15. Rathman W, Kowall B, Tamayo T et al: Hemoglobin A1c and glucose criteria identify different subjects as having type 2 diabetes in middle-aged and older populations: the KORA S4/F4 Study. Ann Med 2012; 44(2): 170-177.
16. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
17. Chiasson JL, Josse RG, Gomis L et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359: 2072–2077.
18. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al.: XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27: 155–161.
19. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M et al. For the Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004; 351: 2683–2693.
20. Abuissa H, Jones PG, Marso SM, O'Keefe JH, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes. A meta--analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 821–826.
21. The NAVIGATOR Study Group Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events N Engl J Med 2010; 362:1477-1490.
22. DREAM Trial Investigators: Bosch J., Yunif S., Gerstein H. C., Pague J., Sheridan P., Dagenais G., Diaz R., Avezum A., Lanas F., Probstfield J., Fodor G., Holman R. R. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. N Engl J Med 2006; 12: 1551-1562.
23. Barzilay JI, Gao P, Rydén L et al.: Effects of telmisartan on glucose levels in people at high risk for cardiovascular disease but free from diabetes: the TRANSCEND study. Diabetes Care 2011; 34(9): 1902-1907.
24. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al.: Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2001;103: 357-362.
25. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al: Cardiovascular benefit and diabetes risk of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2012; 380(9841): 565-71.
26. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al.: Statins and the risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised clinical trial. Lancet 2010: 375 (9716): 735-742.
27. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P et al.: Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. JAMA 2011: 305: 2556-2564.

FAMILIÁRNA HYPERCHOLESTEROLÉMIA: DIAGNOSTIKA, LIEČBA A VČASNÁ PREVENCIA

doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.

Národné referenčné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, SZU, Bratislava

raslova.katarina@gmail.com

Súhrn:

Objavenie kauzálneho vzťahu medzi závažnými ochoreniami a mutáciami v špecifických génových lokusoch prináša nové možnosti prevencie a liečby. MED – PED FH (Make Early Diagnosis – Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees) je medzinárodným projektom, ktorého prvoradým cieľom je diagnostika a liečba pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou, ktorá je najčastejším a veľmi dobre charakterizovaným monogénovým ochorením. Familiárna hypercholesterolémia sa dá klinicky, biochemicky a geneticky diagnostikovať a čo je dôležité, aj efektívne liečiť. Frekvencia heterozygotov familiárnej hypercholesterolémie sa pohybuje v rozmedzí 1:200-1:500 vo všeobecnej panmiktickej populácií a na základe doterajších výsledkov MED – PED projektu sa odhaduje, že asi 80 % z postihnutých nemá stanovenú diagnózu a len 7 % pacientov sa lieči správne. Preto hlavným cieľom MED – PED FH je sústredenie sa na rodiny pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou, rýchlu diagnostiku, dispenzarizáciu a liečbu postihnutých.

Kľúčové slová: *Familiárna hypercholesterolémia – LDL-receptor – prevencia aterosklerózy – hypercholesterolémia – MED – PED*

Abstract:

New opportunities are emerging for preventing the consequences of serious diseases because of the discovery of causal mutations in specific gene loci. MED – PED FH (Make Early Diagnoses – Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees) is an international collaboration project whose initial target is the diagnosis and therapy of patients with familial hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia is one of the most common and best understood serious single gene disorders. Clinical, biochemical and genetic diagnoses are available and familial hypercholesterolemia can be efficiently treated. Frequency of heterozygous familial hypercholesterolemia in general population is 1:200-1:500, however, pooled estimates of MED – PED FH project indicate that 80% of the patients are not diagnosed, and only 7% have reasonably well-treated cholesterol levels. A major feature of the MED – PED approach is concentration on high risk families for rapid case finding, registration and treatment of affected subjects.

Key words: *Familial hypercholesterolemia – LDL-receptor – prevention of atherosclerosis – hypercholesterolemia – MED – PED FH*

FAMILIÁRNA HYPERCHOLESTEROLÉMIA (FH)

je autozómovo dominantne dedičné ochorenie, ktoré spôsobuje od narodenia zvýšenú hladinu celkového a LDL--cholesterolu, čo má za následok vznik aterosklerózy často už v mladom a strednom veku. Do 90-tych rokov minulého storočia, keď bola iba obmedzená možnosť efektívnej hypolipemickej liečby, bol priemerný vek nástupu ischemickej choroby srdca (ICHS) u mužov s FH vo štvrtej dekáde života, kým u žien asi o 10 – 15 rokov neskôr. (1).

S nástupom éry statínov sa situácia podstatne zlepšila, ale napriek tomu u pacientov, ktorí prekonali infarkt myokardu v mladom a strednom veku sa zisťuje FH 13- krát častejšie

ako vo všeobecnej populácií. Výskyt FH sa tradične udáva 1:500 vo všeobecnej panmiktickej populácií. Pokrok v metódach DNA diagnostiky a pokles ceny umožnili realizovať DNA rnu diagnostiku FH na veľkých populačných súboroch. Tieto výsledky poukazujú na to, že výskyt FH môže byť až dvojnásobne vyšší ako sa donedávna udávalo (2, 3).

PATOGENÉZA A DEDIČNOSŤ FH:

Asi 70 % celkového cholesterolu sa transportuje v plazme prostredníctvom lipoproteínov nízkej denzity (LDL). Tieto lipoproteinové častice sú charakteristické tým, že obsahujú iba jediný apolipoproteín – apo-B-100 (apoB). Väčšina LDL – cholesterolu (LDL-C) v plazme sa metabolizuje v pečeni v hepatocyte. Vstup do hepatocytu sa uskutočňuje naviazaním sa LDL častice na membránový LDL receptor (LDLR) prostredníctvom apoB. Komplex , LDL-receptor s naviazanou LDL partikulou vstupuje do bunky formou endocytózy. V roku 2003 bol objavený enzým PCSK9 (proprotein convertáza subtilisin-like/kexin typ 9), ktorý sa viaže na komplex LDLR/LDL a spolu s nimi vstupuje do bunky. Úlohou PCSK9 je zabezpečiť degradáciu LDLR v lyzozómoch Syntéza LDLR je regulovaná množstvom intracelulárneho cholesterolu a uskutočňuje v endoplazmatickom retikule. Ak je dostatok cholesterolu v bunke, tak sa syntéza LDLR spätnou väzbou inhibuje a naopak. Pri FH, keď je na bunečnej membráne buď nedostatok LDLR, alebo sa LDL častica nevie naviazať na LDLR pre mutáciu v apoB-100, je v hepatocyte nedostatok cholesterolu z plazmy a preto sa zvyšuje jeho intracelulárna syntéza a následne aj produkcia lipoproteínov, ktoré sú prekorzormi LDL. Vzniká hypercholesterolémia a kardiovaskulárne komplikácie v dôsledku aterosklerózy.

Autozómovo dominantne dedičná FH môže byť spôsobená mutáciami v troch génoch: v géne pre LDLR, v géne pre apo-B100 a gain of function mutáciami v géne pre PCSK9 (4, 5).

U väčšiny pacientov s klinickou diagnózou FH je príčinou ochorenia mutácia v géne pre LDLR, ktorá spôsobuje spôsobuje syntézu receptora, ktorý má defekt vo svojej funkcii, alebo úplne chýba. Pacienti, ktorí zdedili FH od jedného rodiča sa nazývajú heterozygoti FH (heFH) a majú funkčný iba jeden gén a syntetizujú iba polovičný počet LDLR. Riziko postihnutia pre prvostupňových príbuzných probanda s FH je 50 %, pre druhostupňových a treťostupňových príbuzných 25 % a 12,5 % . Pacienti, ktorí zdedili túto genetickú poruchu od oboch rodičov, nesyntetizujú žiaden LDLR, sú homozygoti FH (hoFH) a ich plazmatické LDL sa metabolizujú prevažne nereceptorovou cestou scavangerovým mechanizmom pomocou makrofágov. Majú od narodenia niekoľkonásobne vyššiu hladinu LDL a môžu prekonať infarkt myokardu už v detskom veku Doposiaľ bolo publikovaných viac ako 1500 rôznych mutácií v géne LDLR (2).

Asi u 8-10 % pacientov s klinickou diagnózou FH sa zisťuje mutácia v géne pre apo-B100. Porucha sa nazýva tiež familiárne defektný apolipoproteín B-100 (FDB). Príčinou je záme-na nukleovej kyseliny v géne apoB-100 v pozícií 3500 , ktorá spôsobuje, že sa syntetizuje proteín, ktorý sa nevie naviazať na LDLR a preto dochádza ku nedostatočnému clearence LDL partikúl (6)

Najmenej častou genetickou príčinou FH sú tzv „gain of function“ mutácie v géne pre PCSK9. Spôsobujú tak intenzívnu degradáciu LDLR, že sa na bunečnej membráne zníži ich počet a vzniká klinická FH.

U časti pacientov s hypobetalipoproteinémiou – zdravých osôb s veľmi nízkou hladinou celkového a LDL -C sa zistilo, že majú tzv. „loss of function“ mutácie v géne pre PCSK9. Ľudia s touto variantou majú často v rodine dlhovekosť. Tento poznatok sa stal inšpiráciou pre vývin nových liekov, ktorých mechanizmus účinku sa zakladá buď na inhibícií enzýmu PCSK9 alebo zabránení jeho syntéze (7)

DIAGNOSTIKA A KLINICKÝ OBRAZ FH

Diagnostika FH sa zakladá na biochemickom a klinickom vyšetrení vrátane podrobnej rodinnej anamnézy. Pre veľký počet rôznych mutácií v géne LDLR je finančne veľmi náročné použiť DNA diagnostiku ako screeningovú metódu. Táto možnosť prichádza do úvahy v tých krajinách, kde je známe, že určité mutácie sa vyskytujú v danej populácií s vysokou frekvenciou (napr. v Quebecku u Kanaďanov francúzskeho pôvodu) . Avšak pri poznaní typu mutácie v rodine probanda je DNA analýza presnou metódou a potvrdí alebo vylúči istú FH u jeho pokrvných príbuzných.

Pri biochemickom vyšetrení sa u pacienta s heFH zisťuje až dvojnásobne zvýšená hladina celkového a LDL-cholesterolu a normálna alebo (zväčša) mierne zvýšená hladina triglyceridov .

Ateroskleróza sa vyskytuje u FH najmä na koronárnych tepnách. Prospektívne sledovanie pacientov s FH v rámci britského Simon Broom registra v rokoch 1980-1995 ukázalo, že relatívne riziko fatálnej koronárnej príhody bolo u žien vo veku 20-39 rokov 125-násobné vyššie a u mužov tej istej vekovej kategórie 48-násobne vyššie ako u všeobecnej populácie (8).

Patognomickým znakom pre FH sú šľachové xantómy, ktoré sú predilekčne lokalizované na Achillových šľachách a šľachách extenzorov rúk. Práca holandských autorov ukázala, že pacienti s geneticky potvrdenou FH , ktorí mali šľachové xantómy na achillových šľachách boli starší, mali vyšší TC a LDL-C, vyššie BMI ako tí, ktorí xantómy nemali ($p<0,001$). Čo je však dôležité, pacienti, ktorí mali šľachové xantómy mali tiež významne vyšší výskyt ICHS ako skupina bez jej prítomnosti (9).

Xanthelasma palpebrarum a arcus lipoides cornae sa môžu vyskytovať aj u iných foriem hyperlipoproteinémií ale aj u normolipemických jedincov, a preto nie sú patognomickým znakom FH .

Vzhľadom na to, že neexistujú špecifické klinické a biochemické kritéria pre diagnózu FH, používajú sa viaceré skórovacie systémy , ktoré pomáhajú určiť istú alebo pravdepodobnú diagnózu FH (4). Najpresnejšie sú Holandské (Dutch) kritéria, ktoré využívajú aj metódu DNA diagnostiky.

Jednoduchšie sú Simon Broom UK alebo MEDPED kritéria, ktoré sa z praktických dôvodov používajú v dennej praxi lekára najčastejšie. Nasledujúca tabuľka uvádza MEDPED kritéria pre diagnostiku FH.

Tabuľka 1 Diagnostika FH na základe MED PED kritérií:

PACIENT
Celková hladina cholesterolu nad 7,5 mmol / l u dospelých alebo LDL nad 4.9 mmol / l
Celková hladina cholesterolu nad 6,7 mmol / l u detí do 16 rokov LDL nad 4.0 mmol / l
PLUS ASPOŇ JEDNO Z UVEDENÝCH parametrov
Infarkt myokardu pod 65 rokov u 1. st. príbuzenstva a pod 50 rokov u 2. st. príbuzenstva
Prítomnosť zvýšenej hladiny cholesterolu : > 7,5 mmol / l u dospelých 1. alebo 2. stupňa príbuzenstva
Prítomnosť zvýšenej hladiny cholesterolu : > 6,7 mmol / l u dieťaťa, alebo súrodenca do 16 rokov
Šľachové xantómyu pacienta alebo u 1. stupňového príbuzného (rodič, súrodenec, dieťa) alebo u 2. stupňového príbuzného (starí rodičia, strýko, teta)

LIEČBA:

U pacientov s FH je hlavným cieľom prevencia vzniku včasnej ICHS. To bezpodmienečne vyžaduje diétnu aj farmakologickú liečbu, ktorá má oveľa väčšiu pravdepodobnosť na úspech, ak je pacient dobre informovaný o cieľoch, metódach a postupoch, ale aj o efekte liečby.

Statíny sú v súčasnosti široko akceptované lieky na liečbu heFH, ktoré u dospelých umožňujú dosiahnuť pokles LDL-C o vyše 40 % . U statínov je nelineárna závislosť od dávky. V ich terapeutickom rozpätí možno pri zdvojnásobení dávky dosiahnuť dodatočný pokles LDL-C o 6 – 8 % (4). U všetkých statínov je individuálna variabilita odpovede na liečbu, ale najlepší hypocholesterolemický efekt majú atorvastatin a rosuvastatin, čím sa stávajú liekmi voľby u pacientov s FH. Veľký počet rôznych faktorov sa zúčastňuje na variabilite hypolipemického efektu statínov pri FH. Medzi tieto faktory patria compliance k diéte a liečbe, špecifické mutácie v LDL-receptore (nulové alely horšie odpovedajú na liečbu), pohlavie a hormonálny status, hmotnosť a BMI, apo E genotypy (apo E4 horšie odpovedá na liečbu), rozdiely v hepatálnom metabolizme liekov (variabilita v géne CYP2D6) a možné rozdiely v kompenzačnom zvýšení aktivity hepatálnej HMG CoA-reduktázy.

Farmakologická liečba, ktorá zníži hladinu LDL-C o 40 - 50% navodí regresiu šľachových xantómov a zastaví progresiu, alebo vyvolá tiež regresiu koronárnej aterosklerózy. Liečba znižuje hrúbku intima-media v a. carotis a pomocou transezofageálnej echokardiografie sa ukázalo, že navodzuje regresiu aortálnej aterosklerózy. Angiografické štúdie u mužov a žien s heterozygotnou FH ukázali, že najlepším prediktorom regresie aterosklerózy bola nízka hladina LDL-cholesterolu, ktorá sa docielila a udržala počas 26 mesiacov liečby. V holandskej štúdií sa sledoval vplyv liečby statínmi u 2146 pacientov s FH, ktorí boli evidovaní v 27 lipidových ambulanciach a v roku 1990 nemali prevalentnú ICHS. U 413 pacientov sa začala liečba statínmi v januári 1990, druhá skupina 1294 pacientov začala liečbu statínom s 4,3 - ročným oneskorením. Autori pozorovali 76% zníženie relatívneho rizika ICHS (HR 0,24, CI 0,18-0,30, p<0,001) (10).

Farmakoterapia dospelého pacienta s FH zohľadňuje jeho vek a pohlavie, prítomnosť ďalších rizikových faktorov, rodinnú anamnézu aterosklerózy a pacientove uvedomenie si, že ide o liečbu celoživotnú. Farmakologická liečba detí a mladistvých je vhodná u prípadov so silne pozitívnou rodinnou anamnézou alebo prítomnosťou ďalších rizikových faktorov, ako napr. diabetes mellitus alebo vysoká hladina Lp(a). Neodporúča sa u mladých žien, ktoré plánujú rodičovstvo a nesmie sa užívať počas gravidity a laktácie. Hladina LDL-C významne stúpa v menopauze a stupeň zvýšenia je podstatne vyšší u žien s FH.

U pacientov s FH, u ktorých sa nedosiahnu cieľové hladiny pri monoterapii, je potrebné začať kombinovanú liečbu. Veľa pacientov s FH má refraktérny charakter poruchy, ktorá vyžaduje, aby boli sledovaní v špecializovaných lipidových ambulanciách, ktoré majú skúsenosti s kombinovanou liečbou a majú možnosti novších terapeutických postupov. V súčasnosti je v SR možnosť kombinačnej liečby u FH statín a ezetimib, ktorá má výhodu v tom, že sa kombinujú dva rôzne metabolické účinky, ktoré zvyšujú aktivitu LDLR. Pridaním ezetimibu sa dosiahne dodatočný pokles LDL-C o 15-20%. Liečba kombináciou troch hypolipemík - pridanie fenofibrátu - môže pomôcť k poklesu LDL-C u niektorých pacientov s FH, hlavne ak majú zvýšenú hladinu triglyceridov a nízky HDLC. Sekvestranty žlčových kyselín sú výhodnou kombináciou so statínom avšak v súčasnosti nie sú dostupné v SR.

Novými liekmi, ktoré sa vyvíjajú a čoskoro budú dostupné pre závažných pacientov s FH sú inhibítory PCSK9 alebo pre hoFH lomitapid - inhibítor mikrozomálneho triglyceridového transfer proteínu (7, 11).

LDL-aferéza je liečba, ktorá je vyhradená pre homozygotov a rezistentných heterozygotov FH, ktorí majú veľmi vysokú hladinu LDL-cholesterolu a ICHS, ktorá nereaguje na liečbu trojkombináciou hypolipemík (12). Najčastejšie sa požívajú systémy, ktoré využívajú imunoadsorpčné dextransulfátovo celulózové kolóny s heparínovou precipitáciou. Novšie metódy používajú kolóny, ktoré sú kompatibilné pre celú krv, plazmaferézu s dvojitou filtráciou a Lp(a)-aferézu. Liečba sa obvykle vykonáva jeden--krát za dva týždne a LDL-cholesterol poklesne okamžite po liečbe asi o 70 % a do nasledujúceho sedenia je pokles asi do 30 %. **Neoddeliteľnou súčasťou primárnej a sekundárnej prevencie pri FH je kontrola ostatných rizikových faktorov.**

Medzinárodná prevencia včasného úmrtia na srdcový infarkt:

MED – PED (Make Early Diagnosis – Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees) je projekt, ktorý je zameraný na vyhľadávanie a liečbu pacientov s heterozygotnou familiárnou FH (13). Ide o spoluprácu medzi pacientmi, ich rodinami a zdravotníkmi. Podstatou projektu je zavedenie účinného systému, ktorý zabezpečí vyšetrenie osôb s vysokým rizikom, keďže sú príbuzní pacienta s FH, pričom tieto osoby dostanú informáciu o riziku, sú edukované a dispenzarizované.

V Slovenskej republike je systém starostlivosti o pacientov s FHLP uvedený v Metodickom pokyne pre primárnu prevenciu srdcovo - cievnych ochorení u detí a dospelých publikovanom vo Vestníku MZ SR dňa 30.11.2004, čiastka 49 -51, Ročník 52 pod. č. 87 (14).

Zdravotná starostlivosť sa realizuje na troch úrovniach.

1. Ambulancia všeobecnej zdravotnej starostlivosti (praktický lekár pre dospelých) v rámci preventívnej prehliadky v 40. roku života vyšetruje hladinu celkového cholesterolu, vyhľadáva a diagnostikuje dospelých s rizikovými faktormi včasnej aterosklerózy s DLP, konzultuje a odosiela pacientov so závažnou DLP do špecializovanej ambulancie pre familiárne hyperlipoproteinémie (FHLP) dospelých
2. Špecializovaná ambulancia pre FHLP u dospelých diagnostikuje, lieči a sleduje dospelých s poruchami metabolizmu, alebo s významnou predispozíciou pre včasnú aterosklerózu. Vykonáva genetickú konzultáciu na základe genetického vyšetrenia, robí vyšetrenie rodinných príslušníkov bez nutnosti odporúčania týchto osôb iným lekárom. Robí dlhodobý monitoring ochorenia, ako aj terapie a možných nežiaducich účinkov
3. Národné referenčné centrum pre FHLP Bratislava, SZU, ktoré usmerňuje činnosť univerzálneho skríningu hyperlipoproteinémie v 40. roku života, zabezpečuje spoluprácu s regionálnymi ambulanciami pre FHLP v dospelom veku a praktickými lekármi. Zabezpečuje a koordinuje: špecializované laboratórne vyšetrenia – DNA analýzu, špecializované vyšetrenia lipoproteínov, vedie DNA banku a robí na zber dát Pre pacientov so zriedkavými alebo závažnými formami FHLP zabezpečuje liečbu a v prípade potreby konzultácie v zahraničí. Realizuje vzdelávanie, vedecko-výskumnú činnosť a publikuje výsledky.

ZÁVER:

FH sa dá klinicky, biochemicky a geneticky diagnostikovať a čo je dôležité, aj efektívne liečiť. DNA analýza v populačných štúdiách ukázala, že výskyt heFH je asi 1:200-vo všeobecnej panmiktickej populácií. V SR sa jedná o viac ako 20 tisíc postihnutých. Na základe doterajších výsledkov MED – PED projektu sa ukazuje, že vo väčšine krajín nemá stanovenú diagnózu FH asi 80 % z postihnutých a len 7 % pacientov sa lieči správne. Preto hlavným cieľom MED – PED je sústredenie sa na rodiny pacientov s FH a robiť kvalitnú, rýchlu diagnostiku, dispenzarizáciu a liečbu postihnutých.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Robinson JG, Management of familial hypercholesterolemia: A review of the recommendations from the National Lipid Association Expert panel on familial hypercholesterolemia J Manag Care Pharm. 2013;19:139-49
2. Nordestgaard BG et al, Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 2013; 34: 3478–3490;
3. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Børge G. Nordestgaard BG Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication, J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 3956–3964,
4. Rašlová K. Metabolizmus lipoproteínov, dyslipoproteinémia a ateroskleróza. pp 768-825. In Mokáň M, Martinka E, Galajda P. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia; Vydavateľstvo P+M, Martin, 2008
5. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res. 2009;50(suppl): S172-S177
6. Gašparovič J, Bašistová Z, Fábryová L, Wsólová L, Vohnout B, Rašlová K. Familial defective apolipoprotein B-100 in Slovakia. Are differences in prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 explained by ethnicity? Atherosclerosis, 2007; 194 (2):. e95-e107
7. Cui CJ, Li S, Li JJ. PCSK9 and its modulation. Clin Chim Acta. 2015; 440:79-86
8. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Atherosclerosis; 1999; 142:105-112
9. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Defesche JC, Kastelein JJP, Sijbrands EJG. The risk of tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia is influenced by variation in genes of the reverse cholesterol transport patheway and the low density lipoprotein oxidation pathway. Eur Heart J, 2010; 31: 1007-1012
10. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC , Lansberg PJ, Kastelein JJP, Sijbrands EJG. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study BMJ 2008; 337:1-6
11. Raper A, Kolansky DM, Sachais BS, Meagher EA, Baer AL, Cuchel M. Long-term clinical results of microsomal triglyceride transfer protein inhibitor use in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2015 ; 9(1):107-112
12. Thompson GR, Maher VMG, Matthews S. Familial hypercholesterolemia regression study: A randomized trial of low density lipoprotein apheresis. Lancet 1995;345:811–816
13. Wiliams RR, Hamilton Craig I, Kostner GM, Hegele RA, Hayden MR, Pimstone SN, Faergeman O, Schuster H, et all. MED PED: An intergrated genetic strategy for preventing early deaths. In: Berg K, Boulyjenkov V, Christen Y, eds. Genetic approaches to noncommunicable diseases. Berlin Heidelberg: Springer – Verlag 1996:35–45
14. Metodický pokyn pre primárnu prevenciu srdcovo - cievnych ochorení u detí a dospelých. Vestník MZ SR zo dňa 30.11.2004, čiastka 49 -51, Ročník 52 pod. č. 87

OBEZITA A JEJ LIEČBA

doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.
II. interná klinika UNB a LFUK, Mickiewiczova 13, Bratislava
Katedra diabetológie, porúch látkovej premeny a výživy LF SZU, Bratislava.
boris.krahulec@sm.unb.sk

Súhrn:

Obezita je závažné metabolické ochorenie, vznikajúce pri prevahe energetického príjmu nad energetickým výdajom. V súčasnosti je obéznych asi 25% ľudí. Metabolické komplikácie obezity, ktoré sa spájajú zväčša s abdominálnou obezitou sú diabetes mellitus 2. typu, dyslipoproteinémia, s následným vznikom kardiovaskulárnych komplikácií, kam patrí najmä artériová hypertenzia, ischemická choroba srdca, cerebrovaskulárne príhody, zlyhávanie srdca, aj fibrilácia predsiení. Často býva prítomná nealkoholická steatohepatitída, dna, rakovina. Mechanické komplikácie obezity sú hypoventilačný syndróm s hyperkapniou a hypoxémiou, syndróm spánkového apnoe, asthma, gastroezofageálna refluxná choroba, osteoartróza a osteoartritída. Komplexná liečba obezity sa opiera o správne zloženie stravy, telesný pohyb, kognitívne behaviorálnu terapiu. Farmakologická liečba je obmedzená a čoraz viac sa uprednostňuje chirurgická liečba. Manažment obezity je celoživotný.

Kľúčové slová: *obezita, komplikácie obezity, manažment obezity*

Summary:

Obesity is a serious metabolic desease, which is result of elevated energy intake. In a present time about 25% of people are obese. Metabolic comlications, which are result of abdominal obesity, are Type-2 diabetes mellitus, dyslipidaemia with following cardiovascular diseases: arterial hypertension, coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, atrial fibrilation. Obese patients often have non-alcoholic fatty liver disease, gout, cancer. Mechanical complications of obesity are: hypoventilation syndrome, sleep apnoea syndrome, asthma, gastro-esophageal reflux, osteoarthrosis and osteoarthritis. Management of obesity need to be lifelong and aims of treatment are diet, exercise, cognitive behavioral approach, pharmacological treatment and surgery.

Key words: *obesity, complications of obesity, management of obesity*

DEFINÍCIA A KLASIFIKÁCIA OBEZITY.

Obezita je chronický patologický stav charakterizovaný zvýšením zásob telesného tuku a jeho nedostatočným uvoľňovaním z tkanív, kde sa ukladá aj za bežných fyziologických podmienok. Charakteristické pri obezite je zvýšenie podielu telesného tuku nad 25% telesnej hmotnosti u mužov a nad 30% telesnej hmotnosti u žien (1).

V bežnej klinickej praxi sa telesný tuk dnes určuje podľa indexu telesnej hmotnosti (body mass index – BMI). BMI sa vypočíta podľa vzorca: nameraná telesná hmotnosť v kg / nameraná telesná výška v m^2.

U dospelých (vek nad 18 rokov) je obezita definovaná BMI ≥ 30 a nadhmotnosť (tiež nazývaná pre-obezita) BMI 25-29,9. Veľa ľudí v kategórii telesnej nadhmotnosti s BMI 25-29,9 sa stane obéznymi v priebehu života (Tab. 1) (2).

Veľmi dôležité najmä z prognostického hľadiska je ukladanie tuku v abdominálnej oblasti, preto v klinickej praxi, aj na ambulanciách všeobecných a praktických lekárov, je potrebné merať obvod pása, ktorý je vhodným ukazovateľom množstva vnútrobrušného tuku a celkového telesného tuku. Obvod pása vykazuje tesnú koreláciu s BMI a pozitívne koreluje s množstvom abdominálneho tuku, teda ho možno použiť na odhad abdominálneho tuku. Pri obvode pása u mužov ≥ 94 cm a u žien ≥ 80 cm sa zvyšuje riziko metabolických komplikácií (vyvíja sa inzulínová rezistencia a tým rastie napr. výskyt ochorenia diabetes mellitus 2. typu). Obvod pása meriame v horizontálnej rovine v prostriedku vzdialenosti medzi hornou hranou lopaty bedrovej kosti a spodnou hranou posledného rebra. Používame krajčírsky meter (3).

Podľa najnovších IDF kritérií je centrálna obezita definovaná obvodom pása ≥ 94 cm u mužov a ≥ 80 cm u netehotných žien pre europoidnú populáciu. Nižšie hranice pre centrálnu obezitu sú navrhnuté pre mužov v Južnej Ázii (90 cm), Číňanov (90 cm) a Japoncov (85 cm), ale vyššie pre Japonské ženy (90 cm). Ďalšie epidemiologické štúdie sú nutné pre určenie príslušných hraníc pre iné etniká (napr. Južná a Stredná Amerika, Mediteriánsky východ, populáciu Stredného Východu, Sub-saharská Afrika) (4).

Index telesnej hmotnosti nevypovedá o distribúcii tuku v organizme. U obéznych jedincov s prebytočným tukom uloženým v oblasti trupu a brucha ***„v tvare jablka"*** pri tzv. centrálnej (abdominálnej, viscerálnej, androidnej) obezite je rozvoj zdravotných komplikácii nadváhy a obezity, čo býva spojené s endotelovou dysfunkciou a vyšším výskytom ischemickej choroby srdca na rozdiel od tých, ktorí majú tuk uložený na bokoch/stehnách – ***„v tvare hrušky"*** (5).

EPIDEMIOLÓGIA:

V Európe sa prevalencia obezity pohybuje medzi 10 a 20% mužov a 15 až 25% žien a prakticky polovica obyvateľstva má nadhmotnosť resp. obezitu. Na Slovensku bolo v roku 2002 až 45% žien a takmer 60% mužov, ktorí mali nadhmotnosť a obezitu, reálne obéznych bolo 14% žien a 16% mužov. Podľa najnovších údajov z roku 2012, optimálnu telesnú hmotnosť má len 38,2% našej populácie, nadhmotnosť 36,2% a 25,6% má obezitu. Situácia je vážnejšia u mužov, len 31,2% z nich má normálnu hmotnosť. Vekom stúpa hmotnostný index a vo vekovej skupine 55 – 64 ročných je až

41,74% obéznych. Priemerná hodnota hmotnostného indexu u mužov bola v roku 2011 – 27,9 a u žien 26,33, čo znamená vzostup od roku 1993, kedy tieto hodnoty boli u mužov 26,5 a u žien 25,6. Abdominálnu obezitu má na Slovensku 65,9 % pacientov, z toho 56,6 % mužov a 72,6 % žien. Najvyššia prevalencia abdominalnej obezity bola pozorovaná v piatom a šiestom decéniu (3).

PRÍČINY NADVÁHY A OBEZITY:

Nadhmotnosť/obezita je príznak dlhodobej **prevahy príjmu nad výdajom energie**.

Energetický príjem. Príčinou nadmerného energetického príjmu je najčastejšie vysoko-energetická strava – t.j. strava s vysokým obsahom cukru a tuku môže zvyšovať riziko nadváhy a obezity, a to najmä u osôb so sedavým spôsobom života, a tých, ktorí majú k nadváhe a obezite genetico-biologické predispozície. Na druhej strane strava s nízkym energetickým obsahom – t.j. prirodzená strava s nízkym obsahom tuku zo všetkých zdrojov a repného cukru, bohatá na vlákninu (čerstvú zeleninu, ovocie, strukoviny, obilniny) a vodu môže znižovať riziko obezity.

Energetický výdaj. K zníženiu výdaja energie vedie sedavý spôsob života, ktorý pozorujeme v súčasnosti vo zvýšenej miere. K sedavému spôsobu života prispievajú sedavé typy zamestnania, doprava najmä autami, nadmerné sledovanie televízie, hranie PC hier. Fyzická aktivita prispieva k udržiavaniu stabilnej telesnej hmotnosti. Samotná nevedie k znižovaniu telesnej hmotnosti, len pri súčasnej zmene stravovacích zvyklostí (obmedzenie kvantity a energie) (3).

RIZIKOVÉ SKUPINY POPULÁCIE pre vznik nadváhy a obezity

Osoby s pozitívnou rodinnou anamnézou (obéznymi rodičmi a príbuznými) majú zvýšené riziko obezity. Na príčine okrem genetických faktorov (40%) sú rodinné stravovacie a pohybové zvyklosti (60%).

Ženy v období puberty, gravidity, dojčiace ženy, ženy v menopauze, seniorky

Osoby užívajúce lieky, ktoré zvyšujú riziko priberania na váhe. Napr. psychofarmaká (sedatíva, antidepresíva, antipsychotiká), estrogény, glukokortikoidy a iné.

Osoby, ktoré v poslednej dobe prestali fajčiť

Osoby s nižším vzdelaním, nižším finančným príjmom

KOMPLIKÁCIE OBEZITY:

Metabolické

Tukové tkanivo je aktívny endokrinný a imunitný orgán, ktorý produkuje množstvo metabolicky aktívnych látok (adipocytokínov). Výsledkom humorálnej aktivity tukového tkaniva je vývin inzulínovej rezistencie a tzv. syndrómu inzulínovej rezistencie (metabolického syndrómu), ktorý je charakterizovaný hyperinzulinémiou, inzulínovou rezistenciou, **hyperglykémiou, ev. diabetes mellitus**, **artériovou hypertenziou** a typickou aterogénnou **dyslipidémiou** (zmnoženie malých denzných častíc LDL cholesterolu, zníženie koncentrácie HDL cholesterolu a zvýšenie hladín triglyceridov). Metabolický syndróm je typicky prítomný u jedincov s abdominálnou (viscerálnou) obezitou a býva spojený s poruchou endotelovej funkcie. Endotelová dysfunkcia je základným patogenetickým faktorom vývoja aterosklerotických komplikácií. Tým je dané zvýšené riziko **koronárnej choroby srdca** spojené s nadmernou telesnou hmotnosťou a obézni jedinci majú aj zvýšený výskyt **cerebrovaskulánych príhod**, najmä ischemických a to u mužov aj u žien. Aj výskyt **zlyhávania srdca** je vyšší (približne dvojnásobne) u obéznych jedincov, čo je zapríčinené artériovou hypertenziou, koronárnym ochorením srdca a hypertrofiou ľavej komory. Neprekvapuje ani zvýšený výskyt **chronickej fibrilácie predsienî** u obéznych jedincov. Komplikáciou abdominálnej obezity a sprievodného metabolického syndrómu s hromadením tuku v pečeni býva **nealkoholická steatohepatitída**. Táto býva jedna z najčastejších príčin kryptogénnej cirhózy pečene. Hyperurikémia je často prítomná u obéznych jedincov a s tým súvisí zvýšený výskyt **dny.** Obezita je aj rizikový faktor pre výskyt **rakoviny** (1).

Mechanické

Tzv. Pickwickov syndróm, je obezitou vyvolaný **hypoventilačný syndróm** s hyperkapniou a hypoxémiou, sprevádzaný polycytémiou, somnolenciou a preťažením pravej komory. **Syndróm spánkového apnoe** je vážna porucha tesne spojená s telesnou nadhmotnosťou. Tento syndróm môže spôsobiť krátkodobé apnoické pauzy počas spánku a veľké chrápanie. Môže zapríčiniť ospalosť počas dňa aj zlyhávanie srdca. Obezita je sprevádzaná aj vyšším výskytom **astmy**. **Gastroezofageálna refluxná choroba** je častou poruchou spojenou s obezitou pri zvýšenom intraabdominálnom tlaku. **Osteoartróza a osteoartritída** sú tiež časté komplikácie obezity vyplývajúce z veľkého tlaku vyvíjaného na váhonosné kĺby. Ochorenie postihuje najmä koxy, kolená, ramená a dolné časti chrbtice mechanickým poškodením chrupaviek (6).

MANAŽMENT A KOMPLEXNÁ LIEČBA OBEZITY:

Ciele liečby obezity zdôrazňujú realistické zníženie telesnej hmotnosti s dosiahnutím redukcie zdravotných rizík a majú zahrňovať podporu uchovania redukovanej telesnej hmotnosti a prevenciu priberania na hmotnosti. Pacienti by mali pochopiť, že obezita je chronické ochorenie a jej liečba musí byť celoživotná. Manažment a liečba obezity má širšie ciele ako len zníženie telesnej hmotnosti a zahrňuje tiež zníženie rizika a zlepšenie zdravotného stavu. Je nutné sa starať o optimalizáciu porúch metabolizmu lipidov, optimalizáciu metabolickej kompenzácie diabetu, normalizáciu krvného tlaku u hypertonikov, ale súčasťou je aj manažment respiračných porúch, ako je napr. spánkové apnoe. Pozornosť treba venovať liečbe bolesti a potrebám mobilizácie pri osteoartritíde a často je

potrebný aj manažment psychosociálnych porúch, najmä afektívnych porúch, porúch stravovania, nízkej sebaúcty a pocitov zlej telesnej vizáže.

Ciele zníženia telesnej níženia telesnej hmotnosti majú byť realistické, individualizované a dlhodobé. V praxi väčšinou stačí 5-15% zníženie telesnej hmotnosti počas 6 mesiacov, čo je reálne a vedie k dokázateľnému zlepšeniu zdravotného stavu. Udržanie telesnej hmotnosti, prevencia komplikácií a ďalšieho priberania na telesnej hmotnosti sú hlavné kritériá úspechu.

Komplexná liečba obezity sa opiera o diétne princípy, telesnú aktivitu, kognitívne-behaviorálne postupy, psychologickú podporu, v prípade neúspechu týchto tzv. režimových opatrení prichádza do úvahy farmakoterapia a po jej zlyhaní chirurgická liečba (7).

Všeobecné diétne odporúčania sú: znížiť energetický obsah jedál a tekutín, znížiť veľkosť porcií jedla, jesť tri až štyri jedlá denne, vyhýbať sa konzumácii medzi jedlami, vyhýbať sa chvatným raňajkám a jedlám v nočných hodinách, viesť pacienta k zníženiu počtu epizód straty kontroly nad jedlom resp. chvatného nadmerného príjmu potravy.

Telesná aktivita má aj iné priaznivé účinky okrem prispenia k zvýšenému výdaju energie a zníženiu telesnej hmotnosti: znižuje abdominálny tuk a zvyšuje netukovú telesnú masu (svaly a kosti), môže znížiť redukciou telesnej hmotnosti vyvolané zníženie pokojového výdaja energie, znižuje krvný tlak a zlepšuje toleranciu glukózy, inzulínovú senzitivitu a lipidový profil, zvyšuje trénovanosť, zlepšuje compliance pacienta k diétnym opatreniam a má pozitívny vplyv na dlhodobé udržanie telesnej hmotnosti, má pozitívny vplyv na celkový pocit dobrého zdravia a zvyšuje sebavedomie, znižuje strach a depresívne ladenie pacientov. Pacientom sa odporúča zvýšiť denné aktivity (napr. chodenie alebo bicyklovanie miesto vozenia sa v aute, chôdzu do schodov miesto používania výťahu). Súčasné odporúčania naznačujú, že jedinci všetkých vekových kategórií majú podstúpiť telesnú aktivitu miernej intenzity (ako je napríklad rýchla chôdza) v trvaní aspoň 30-60 minút počas väčšiny dní, prípadne každý deň v týždni.

Kognitívne behaviorálna terapia obsahuje techniky, ktoré majú za cieľ modifikovať jednak pacientove vedomosti, názory a presvedčenia v oblasti regulácie telesnej hmotnosti, obezity a jej následkov, ako aj priamo ovplyvňovať jeho správanie, ktoré vyžaduje zmenu s ohľadom na úspešné zníženie telesnej hmotnosti a zachovanie už redukovanej hmotnosti. Zahrňuje rôzne súčasti ako napr. self-monitoring (napr. diétne záznamy), techniky kontrolujúce proces jedenia, stimulačnú kontrolu ako aj posilňujúce, kognitívne a relaxačné techniky.

Psychologická liečba je súčasťou. manažmentu a v špeciálnych prípadoch (strach, depresia, stres) je nutné pacienta odoslať k špecialistovi.

Farmakologická liečba môže pomôcť pacientovi udržať compliance, znížiť s obezitou spojené zdravotné riziká a zlepšiť kvalitu života. Môže tiež pomôcť predísť vzniku s obezitou spojených zdravotných rizík. V súčasnosti je odporúčaná pre pacientov s BMI ≥ 30, alebo BMI ≥ 27 s k obezite pridruženými komplikáciami (napr. artériová hypertenzia, diabetes mellitus 2. typu). Lieky majú byť striktne používané na základe ich schválených indikácií a obmedzení. V súčasnosti je pre dlhodobý manažment obezity k dispozícii na farmakologickú liečbu už iba jeden liek schválený na používanie v Európskej Únii - *orlistat* (inhibítor lokálnej absorpcie tukov). Donedávna do kategórie antiobezitík používaných pre dlhodobý manažment patrili aj ďalšie dva (rimonabant a sibutramín). Orlistat sa nemá používať pri chronickom malabsorbčnom syndróme a cholestáze (8).

Chirurgická liečba je najúčinnejšia liečba morbídnej obezity v zmysle dlhodobého zníženia telesnej hmotnosti, zlepšuje komorbidity, kvalitu života a dlhodobo znižuje mortalitu. Chirurgická liečba je na zváženie pre pacientov vo veku 18-60 rokov s BMI ≥ 40 alebo s BMI medzi 35,0 – 39,9 s pridruženými ochoreniami, u ktorých chirurgicky navodené zníženie telesnej hmotnosti predpokladá zlepšenie ochorenia (ako je diabetes mellitus 2. typu a iné metabolické poruchy, kardiorespiračné ochorenie, ťažké ochorenie kĺbov a s obezitou súvisiace ťažké psychologické problémy). Chirurgické intervencie v liečbe obezity vyžadujú multidisciplinárne skúsenosti v liečbe obezity.

Špecifické kontraindikácie chirurgického výkonu sú:

1. ***Ak nie je možné preukázať žiadnu doterajšiu obezitologickú starostlivosť,***
2. ***Ak pacient nie je schopný účasti v dlhodobom medicínskom sledovaní,***
3. ***Ak má pacient závažné psychiatrické ochorenie,***
4. ***Abúzus alkoholu a/alebo drogová závislosť,***
5. ***Choroby v dohľadom čase ohrozujúce život pacienta,***
6. ***Chýbajúce rodinné a sociálne zázemie.***

Je potrebné si uvedomiť, že chirurgické reštriktívne zákroky prinášajú nutnosť celoživotného sledovania, najmä z hľadiska možných malabsorbčných následkov a nutnosti substitúcie niektorých dôležitých zložiek potravy.Je teda nutná dlhodobá spolupráca pacienta (9, 10).

Alternatívne možnosti liečby.

Liečba obezity býva často neúspešná. Výsledkom toho je často ponúkaná neortodoxná a neosvedčená liečba, ktorá prekvitá. Nie sú dostatočné dôkazy, ktoré by odôvodnili uprednostňovanie rastlinných produktov, výživových doplnkov alebo homeopatie v liečbe obezity. Lekári by mali pacientom ponúkať liečebné postupy založené na dôkazoch, odporúčať iba liečbu, kde je dobre dokázaná účinnosť a bezpečnosť (7).

ZÁVER:

Lekári sú zodpovední za rozpoznanie obezity ako choroby a majú pomôcť obéznym pacientom s primeranou liečbou. Liečba má byť založená na princípoch správnej klinickej praxe (good clinical practice- GCP) a liečbe založenej na dôkazoch (evidence based medicine).

Liečba obezity má byť zameraná na realistické ciele a celoživotný manažment (6).

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Müllerová, D. et al.: Obezita – prevence a léčba. Praha, Mladá fronta 2009, 262 s.
2. World Health Organisation: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland, WHO 2000. WHO Technical Report Series 894. Dostupné z **www: https://apps.who.int/nut/publications.htm**
3. Krahulec, B. et al.: Klinická obezitológia. Brno, Facta Medica 2013, 331 s.
4. Alberti K. G., et al.: The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet 2005; 366: 1059-62.
5. Hainer, V. et al.: Základy klinické obezitrologie. Praha, Grada 2011, 422 s.
6. Krahulec, B.: Patogenéza komplikácií obezity. Vnitř Lék 2010, 56: 1050 – 1052
7. Tsigos, C. et al.: Management of obesity in adults: European Clinical Practice Guidelines. Obesity Facts 2008, 1: 106 – 116
8. Fábryová, Ľ.: Minulosť, prítomnosť a budúcnosť farmakoterapie obezity. Vnitř Lék 2010, 56: 1058 – 1064
9. Fried, M. et al.: Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. Int J Obesity 2007, 31: 569-577
10. Fried, M. et al.: Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. Obes Facts 2013; 6: 449 – 468

Tabuľka 1: **Klasifikácia telesnej hmotnosti dospelých podľa BMI** (Svetová zdravotnícka organizácia, 2000)

Klasifikácia	BMI (kg/m²)	Riziko súvisiacich úmrtí
Podváha	< 18,5	Nízke (narastá však riziko iných zdravotných problémov)
Normálna hmotnosť	18,5 – 24,9	Priemerné
Nadváha	≥ 25,0	
Preobezita	25,0 – 29,9	Zvýšené
Obezita I. stupňa	30,0 – 34,9	Stredné
Obezita II. Stupňa	35,0 – 39,9	Vysoké
Obezita III. Stupňa	≥ 40	Veľmi vysoké

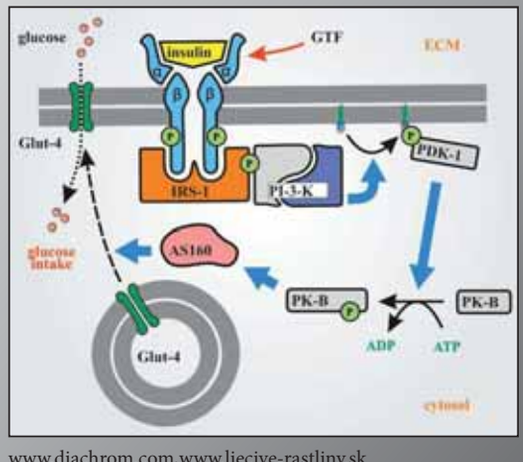
zo sukralozou
zo sladidlom získaným zo stévie

Namiesto cukru - DiaChrom

DiaChrom je nízkokalorické stolové sladidlo, ktorého najväčšou prednosťou je, že popri sladiacej zložke obsahuje naviac biologicky vysoko aktívny glukózotolerančný faktor. Súčasťou tohto faktoru je trojmocný chróm, ktorý prispieva k udržaniu normálnej hladiny glukózy v krvi. Chróm súčasne prispieva k udržaniu normálneho metabolizmu makronutrientov, teda nielen cukrov, ale aj bielkovín a tukov. Inými slovami, pokiaľ sa z akýchkoľvek dôvodov zvýši hladina cukru v krvi, trojmocný chróm prostrednictvom glukózotolerančného faktoru zvýši aktivitu inzulínu, ktorého pôsobením dochádza k poklesu koncentrácie glukózy na fyziologickú hodnotu. Z vyššie uvedeného možno odvodiť, že glukózotolerančný faktor obsahujúci chróm se podieľa na znižovaní zvýšenej hladiny cukru v krvi.

DiaChrom má vynikajúcu chuť veľmi podobnú cukru bez nepríjemných pachutí. Je vhodný v rámci diétnych opatrení súvisiacich so zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Nie je však určený len diabetikom, ale aj pre všetkých, ktorí z akýchkoľvek dôvodov obmedzujú príjem cukru v potrave a chcú sladiť zdravo.
DiaChrom spája príjemné s užitočným. Nielen že si osladíte takmer bez kalórií, ale súčasne dostanete do tela aktívny trojmocný chróm, ktorý sa v konečnom dôsledku podieľa na zachovaní normálnej hladiny glukózy v krvi. DiaChrom predstavuje vhodnú alternatívu za repný cukor.

Mechanizmus pôsobenia inzulínu prostredníctvom GTF



www.diachrom.com,www.liecive-rastliny.sk

DIABETES MELLITUS A SYNDRÓM DIABETICKEJ NOHY

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc., MUDr. Andrea Komorníková, doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc., prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD.

II. interná klinika LFUK a UNB, Mickiewiczova 13, Bratislava

ludovitgaspar@gmail.com

Sumár:

Syndróm diabetickej nohy je špecifická klinická entita, ktorá je sprevádzaná i vážnymi následkami, ako sú ulcerácie, gangréna a časté amputácie. Pri podozrení na ochorenie artérií dolných končatín je indikované palpačné vyšetrenie pulzácií a stanovenie členkovo-ramenového tlakového indexu (ABPI) k posúdeniu prítomnosti ischémie. Pacienti s mediokalcinózou majú taktiež zvýšené riziko kardiovaskulárnych komplikácií, vrátane náhlej srdcovej smrti. Preto komplexná starostlivosť o pacientov so syndrómom diabetickej nohy si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu s dobrou metabolickou kontrolou diabetu, ovplyvňovaním ostatných rizikových faktorov, optimálnym ošetrovaním rán, liečbou infekcie a rehabilitáciou. Pri neúspešnej konzevatívnej liečbe treba včas zvážiť revaskularizačnú terapiu, či už endovaskulárnu alebo chirurgickú. Osobitne to platí pre kritickú končatinovú ischémiu.

Kľúčové slová: *Syndróm diabetickej nohy, členkovo-ramenový tlakový index, mediokalcinóza, kritická končatinová ischémia, kardiovaskulárne riziko*

Summary:

The diabetic foot syndrome is a specific clinical entity, accompanied by serious consequences like ulceration, gangrene and high rates of amputation. When arterial disease is suspected, clinical examination of pulses with measurement of ankle-brachial pressure index (ABPI) is indicated to assess ischaemia. Patients with medial calcinosis are also in serious risk of cardiovascular complications, including sudden cardiac death. Comprehensive management of patient with diabetic foot syndrome requires therefore multidisciplinary care with glycaemic and other risk factors control, optimization of wound care, treatment of infection and rehabilitation. If conservative therapy is unsuccessful, revaskularization therapy, whether endovascular or surgical, should be considered. This is particularly true for critical limb ischaemia.

Key words: *Diabetic foot syndrome, ankle-brachial pressure index, medial calcinosis, critical limb ischaemia, cardiovascular risk*

Úvod:

Diabetes mellitus je komplexná metabolická porucha, ktorá sa môže prejaviť variabilným klinickým obrazom. Pri dlhodobom pretrvávaní a predovšetkým pri nedostatočnej kompenzácii ochorenia vznikajú chronické komplikácie, pričom jednou z nich je syndróm diabetickej nohy (SDN). Syndróm diabetickej nohy je podľa WHO definovaný ako ulcerácia, alebo deštrukcia tkanív distálne od členka, vrátane členkového kĺbu, spojená s rôznym stupňom ischémie a neuropatie u pacientov s DM, pričom je tento proces často spojený s infekciou. Pri SDN môže preto dôjsť ku kumulácii diabetickej angiopatie, neuropatie, osteoartropatie a zápalových (infekčných) komplikácií. SDN sa vyvinie približne u 15 – 25 % diabetikov, z ktorých až 15 – 25 % podstupuje amputáciu (1), čo svedčí o mimoriadnej závažnosti tohto ochorenia nielen z medicínskeho, ale i celospoločenského a ekonomického hľadiska.

Hlavnými faktormi, ktoré prispievajú ku vzniku SDN sú diabetická polyneuropatia (distálna symetrická senzitívno-motorická a autonómna), rôzny stupeň periférneho artériového okluzívneho ochorenia, znížená pohyblivosť kĺbov (cheiroartropatia) a spoluúčasť infekcie.

Predisponujúcim terénom zvyšujúcim riziko vzniku SDN sú vrodené alebo získané deformity nôh a poruchy biomechaniky chôdze. Ďalším patofyziologickým faktorom vedúcim k ulceráciam, sú reologické a hemokoagulačné zmeny, zníženie tkanivovej oxygenácie, biomechanický stres a rôzne traumatické podnety (2).

Podľa hlavných patogenetických mechanizmov vývoja diabetických ulcerácií, možno SDN rozdeliť do **3 typov**:

neuropatický (45 – 62 %)

ischemický (7 – 13 %)

zmiešaný neuroischemický (25 – 45 %).

Základný rozdiel medzi ischemickým a neuropatickým postihnutím je nielen v etiológii vzniku, ale aj v lokalizácii ulcerácií. Ischemické defekty sa typicky vyskytujú na akrálnych častiach nohy, kým neuropatické defekty sú charakteristicky lokalizované na plante pod hlavicami metatarzov.

Najčastejšou formou diabetickej polyneuropatie (až v dvoch tretinách prípadov) je distálna symetrická senzitívne- motorická polyneuropatia (DSMN). Ide o difúzny proces postihujúci senzitívne, motorické i autonómne nervové vlákna. Základnými znakmi diabetickej neuropatie sú pomalý a postupný vývoj príznakov, symetrické poškodenie a šírenie procesu z distálnych častí proximálne. Ako prvé bývajú postihnuté najmä dlhé nervy dolných končatín. Príznaky sa najskôr objavujú na palcoch a postupne dochádza k ich šíreniu na predkolenia. Iniciálnym príznakom môže byť nočná bolesť, častejšie sú však rôzne poruchy citlivosti. Následkom postihnutia proprioceptívnych nervových vlákien z kĺbov, svalov a šliach sa pridružuje pocit neistoty pri chôdzi – ataktická neuropatia. Poškodenie autonómnych sympatikových vlákien inervujúcich potné žľazy spôsobuje poruchu potenia a zvýšenie vulnerability kože (3). Vazomotorické abnormality aktivujú osteoklasty s urýchlením rezorpcie kostí, zhoršením tkanivovej hypoxie a následnou poruchou

trofiky kĺbov, čo vedie k ich následným deformitám - diabetickej osteoartropatii.

DSMN spolu s ischémiou patria medzi základné rizikové faktory vzniku SDN. Ischémia vzniká na základe aterosklerotického poškodenia periférnych ciev. Diabetická makro- a mikroangiopatia je najdôležitejším faktorom ovplyvňujúcim prognózu tkanivového defektu a hlavným rizikovým faktorom budúcej amputácie (4). Diabetická makroangiopatia je súhrnný názov aterosklerotického postihnutia (AS) veľkých a stredných tepien diabetikov. Aterosklerotický proces pri DM sa morfologicky podstatne neodlišuje od aterosklerotických zmien u nediabetikov, má však svoje špecifiká. Vyskytuje sa častejšie, má akcelerovaný priebeh, je difúznejší, s väčším multisegmentovým postihnutím a potlačenou kolaterálnou cirkuláciou (5). Na DK je aterosklerotický proces spravidla obojstranný a postihnutie sa vyskytuje periférnejšie (distálne od a. poplitea). Podstatný je častejší výskyt klinicky závažnejších foriem – 5-krát častejší výskyt kritickej končatinovej ischémie (6). Prítomnosť periférneho artériového obliterujúceho ochorenia (PAOO) má závažný dopad na ďalšiu prognózu diabetika, keďže významne stúpa i riziko pridružených kardiovaskulárnych príhod s 20 % výskytom nonfatálnej príhody a s 30 % mortalitou počas nasledujúcich 5 rokov (7).

Mediokalcinóza (Mönckebergova skleróza) postihuje asi 5 - 10 % diabetikov, ale až 50 % diabetikov so syndrómom diabetickej nohy. Podmienená je nálezom kalcifikácií tunica media tepien, čo vedie ku rigidite cievnej steny. Vysoký členkovo-ramenový tlakový index (ABPI) >1,3 sa považuje za prediktor vyššej celkovej mortality (8).

Histologický obraz mediokalcinózy je na **obrázku 1.**

Endotelová dysfunkcia je komplexná porucha funkcie endotelových buniek a má rozhodujúcu úlohu pri rozvoji, progresii a klinickej manifestácii aterosklerózy. Cievny endotel tvorí aktívny, parakrinný, endokrinný a autokrinný orgán, ktorý reguluje cievny tonus, udržuje cievnu homeostázu, podieľa sa na termoregulácií a hemokoagulácii. Nález endotelovej dysfunkcie sa považuje za vynikajúci marker zmien funkčnosti a reaktibility cievnej steny, keďže dochádza ku poruche rovnováhy medzi vazokonstrikčnými a vazodilatačnými faktormi (9). Endotelová dysfunkcia vzniká vo včasných štádiach aterosklerózy, kedy porucha v cievnej reaktibilite predchádza štrukturálne zmeny v cievnej stene. Klasické rizikové faktory procesu aterosklerózy, ako sú dyslipoproteinémia (najmä vysoká koncentrácia aterogénnych LDL), artériová hypertenzia, diabetes mellitus, fajčenie, obezita, vek) sú priamo spojené s endotelovou dysfunkciou. Zvýšený hemodynamický stres, ktorý vzniká v mieste vetvenia artérií, aktivuje endotelové bunky oveľa skôr ako sa zistí prítomnosť aterosklerotického poškodenia. Kardiovaskulárne rizikové faktory aktivujú množstvo prooxidačných génov v bunkách cievnej steny, takisto sa aktivuje aj tkanivový renín-angiotenzínový systém. Z endotelu sa uvoľňujú rastové faktory, chemotaktické a adhezívne molekuly, na základe ktorých dochádza k uvoľneniu prozápalových cytokínov. Koronárna i periférna endotelová dysfunkcia sa významnou mierou uplatňuje pri modulácii progresie srdcovej a cievnej remodelácie a má dominantné postavenie pri rozvoji periférneho artériového obliterujúceho ochorenia (10).

Kombinácia endotelovej dysfunkcie a zápalu má dôležitú úlohu vo všetkých štádiach aterosklerotického procesu. Zápalové mediátory a prozápalové cytokíny sa podieľajú na progresii aterosklerotického plaku, podporujú jeho instabilitu, čím sa zvyšuje riziko jeho ruptúry. Zápalové ukazovatele, ako sú C-reaktívny proteín (CRP), interleukín-6 (IL-6) a tumor nekrotizujúci faktor-α (TNF-α) sa používajú ako prognostické markery kardiovaskulárnych príhod. CRP patrí medzi klasické reaktanty akútnej fázy, aktivuje endotelové bunky a cestou endotelovej syntázy znižuje produkciu monoxidu dusíka (NO). Stimuluje uvoľnenie adhezívnych molekúl, podporuje apoptózu endotelových buniek a inhibuje angiogenézu (11). CRP sa nachádza aj v aterosklerotických plakoch, kde spolu s ostatnými zápalovými elementmi podporuje nestabilitu plaku a zvyšuje riziko jeho ruptúry. Keďže štandardné testy neumožňujú hodnotiť nízke hladiny CRP, na určenie kardiovaskulárneho rizika sa odporúča stanoviť CRP metódou s vysokou senzitivitou (hs-CRP). Zvýšené hladiny hs-CRP sú spojené s dvojnásobne zvýšeným rizikom vzniku cievnej mozgovej príhody a periférneho artériového obliteratívneho ochorenia a trojnásobne zvýšeným rizikom vzniku infarktu myokardu (12).

Endotelová dysfunkcia u pacientov s diabetes mellitus 2. typu je dôsledkom chronickej hyperglykémie v kombinácii s inzulínovou rezistenciou. Zároveň sa na jej vzniku podieľajú i aktuálne fluktuácie glykémie (glykemická variabilita), porušená lipolýza, zvýšený obsah voľných mastných kyselín, protrahovaný zápal s následnou produkciou nadmerného množstva cytokínov tukovým tkanivom (13). Postupne dochádza k porušeniu dostupnosti NO. Strata funkcie NO spôsobuje kaskádu biochemických procesov smerujúcich k akcelerovanej ateroskleróze a komplikáciám s ňou súvisiacich. Hyperglykémia blokuje funkciu endoteliálnej NO syntázy (eNOS), zvyšuje produkciu reaktívnych metabolitov kyslíka a tým prispieva k narušeniu vazodilatačnej funkcie NO. Krvné doštičky majú taktiež veľmi významnú úlohu v patogenéze aterosklerózy, spolupodieľajú sa na ruptúre plaku a následnej aterotrombóze. V prostredí hyperglykémie dochádza ku zvýšenému vychytávaniu glukózy krvnými doštičkami a k nadmernému oxidačnému stresu. DM vedie ku hyperkoagulačnému stavu v organizme, kedy sa zvyšuje produkcia faktora VII, znižuje sa koncentrácia antitrombínu a proteínu C. Zároveň je poškodená fibrinolytická funkcia, zvyšuje sa produkcia inhibítora aktivátora plazminogénu, čím dochádza ku zvýšeniu viskozity plazmy a zvýšeniu hodnôt fibrinogénu.

Diabetická mikroangiopatia je jednou z najzávažnejších porúch pri diabetes mellitus. Ide o generalizovanú komplexnú poruchu mikrocirkulácie, ktorá poškodzuje arterioly, kapiláry a venuly v dôsledku dlhodobej hyperglykémie. Porucha glycidového metabolizmu sa neodrazí len

v akcelerácii okluzívneho aterosklerotického postihnutia veľkých a stredných tepien (makroangiopatia), ale postihuje aj funkčné a neokluzívne morfologické zmeny na úrovni terminálneho úseku cievneho riečiska (mikroangiopatia). Najdôležitejšou morfologickou zmenou mikroangiopatie je ukladanie PAS pozitívnych látok (Period-Acid-Schiff) do steny kapilár, arteriol, venúl a lymfatických ciev s poškodením cievneho endotelu. Hrubšia bazálna membrána stráca svoju fyziologickú funkciu, je menej prestupná pre rôzne substancie a kyslík, prispieva k obmedzeniu vazodilatácie a ku vzniku kapilárnej hypertenzie. Mikroangiopatiu je preto možné charakterizovať morfologickými a funkčnými abnormalitami v mikrocirkulácii, ktoré tiež úzko súvisia s diabetickou neuropatiou. Mikrocirkulácia kože je riadená centrálnou aj periférnou zložkou autonómneho nervového systému (ANS), pričom jeho poruchy spôsobujú zníženie prietoku cez nutritívne kapiláry na základe steel efektu v dôsledku zvýšeného prietoku artériovenóznymi anastomózami. Aj tieto zmeny v mikrocirkulácii potencujú ischemickú etiológiu diabetických komplikácií. Hlavnými mechanizmami vzniku komplikácií diabetu sú predovšetkým nadmerná glykácia proteínov a aktivácia oxidačného stresu.

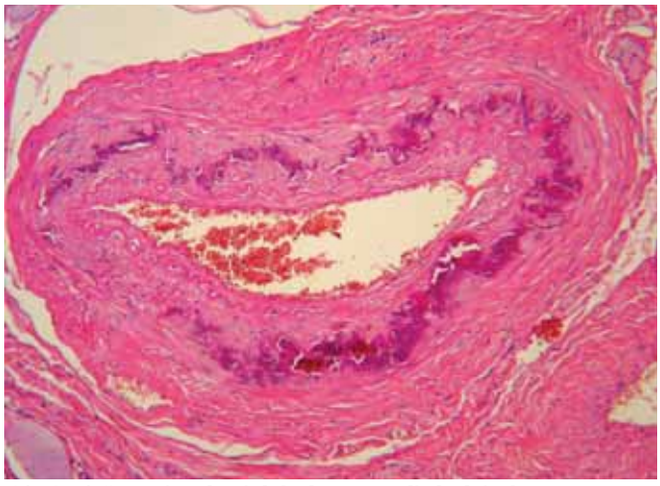
Klaudikačná bolesť je charakterizovaná typickou bolesťou, objavujúcou sa počas chôdze, ktorá prinúti pacienta spomaliť, krívať až zastaviť, pričom bolesť spontánne ustúpi po zastavení do niekoľko minút. Túto bolesť vystihuje latinský termín *claudicatio intermittens*, teda prerušované krívanie. Lokalizácia bolesti nám umožňuje zistiť približné anatomické miesto stenózy či oklúzie, lebo bolesť sa objavuje spravidla vždy o etáž nižšie, ako je uzáver tepny. Pri bolestiach v nohe býva zasiahnuté riečisko v oblasti predkolenia, čo je typické práve u diabetikov, keď pulzácie periférnych artérií nenahmatáme. Avšak v prípade diabetických pacientov s PAOO môže byť klinický obraz do veľkej miery modifikovaný súčasne prítomnou somatickou i autonómnou diabetickou polyneuropatiou. Ťažký stupeň neuropatie tak môže spôsobiť, že pacienti nepociťujú typické klaudikačné ani pokojové bolesti, a to aj napriek závažnej až kritickej ischémii. Samotná neuropatia môže zas spôsobovať niektoré príznaky podobné ischémii (nočné bolesti nôh) aj pri priechodných artériách.

Základnou prístrojovou diagnostickou vyšetrovacou metódou pri PAOO je odmeranie systolického tlaku v oblasti členka Dopplerovým ultrazvukovým meračom.

Príklad tohto vyšetrenia je na **obrázku 2.**

Posudzujeme nielen absolútne hodnoty tlaku na oboch dolných končatinách, ale aj členkovo-ramenový tlakový index (ABPI), čo je pomer medzi systolickým tlakom nameraným na členku a na ramene. V klaudikačnom štádiu PAOO je tento index obyčajne medzi 0,6 – 0,9, pri kritickej končatinovej ischémii býva 0,5 i menej. U diabetikov však často meranie distálneho tlaku zlyháva vinou mediokalcinózy. Tepna je pri nej rigidná, nie je možné ju komprimovať manžetou tlakomeru a hodnoty distálnych tlakov sú potom falošne vysoké. Prognostický význam hodnoty ABPI vyplýva z charakteru aterosklerózy ako systémového ochorenia, postihujúce súbežne viacej tepnových oblastí. Čím závažnejšie je postihnutie končatinových tepien, tým je vyššia pravdepodobnosť úmrtia na koronárnu príhodu alebo inú kardiovaskulárnu príčinu. Relatívne riziko asymptomatických osôb s abnormálnymi hodnotami ABI je obdobné ako u symptomatických pacientov a je dôvodom k uplatneniu postupov, týkajúcich sa sekundárnej prevencie aterosklerózy. Prediktívna hodnota ABPI ostáva v platnosti i u pacientov s mediokalcinózou, kde hodnoty ABPI nad 1,3 predstavujú rovnaké riziko úmrtia alebo straty končatiny, ako je tomu pri nízkych hodnotách ABPI.(8). Toto konštatovanie potvrdzujú i naše vlastné výsledky, keď pri Holterovskom EKG sledovaní súboru pacientov s mediokalcinózou, malo normálny EKG záznam iba 9 % súboru (14). Nálezy komplexnej formy srdcovej dysrytmie a ischémie myokardu u pacientov s mediokalcinózou predstavujú riziko i závažných kardiálnych komplikácií, vrátane náhlej srdcovej smrti.

Stanovovanie ABPI predstavuje v súčasnosti v klinickej praxi veľmi cenný parameter, ktorý poskytuje informácie o ischémii v oblasti končatín, ale i o stupni kardiovaskulárneho rizika vyšetrovaných osôb. V rámci medzinárodne prijatých odporúčaní, týkajúcich sa starostlivosti o pacientov s chorobným postihnutím periférnych tepien, boli formulované hlavné skupiny pacientov, u ktorých je vyšetrenie ABPI indikované ako skríningové vyšetrenie. Okrem osôb s bolesťami DK charakteru klaudikácií, sú to všetci pacienti s rizikovými



Obrázok č.1: ***Histologický obraz mediokalcinózy***

Obrázok č.2:
Dopplerometrické meranie tlaku nad art. dorsalis pedis

faktormi (obzvlášť diabetici a fajčiari) nad 50 rokov, osoby nad 70 rokov bez ohľadu na ich rizikové faktory a všetky osoby s rizikovým skóre nad 10 %.

Metódou duplexnej sonografie (DUS), ktorá je dnes najdôležitejšou neinvazívnou zobrazovacou vyšetrovacou metódou, je možné odhaliť ischémiu DK aj tým pacientom, kde je ABPI falošne normálny. Podľa slovenských odporúčaní pre diagnostiku a liečbu PAOO sa má každému diabetikovi s klinickým podozrením na PAOO alebo s trvaním DM viac ako 5 rokov realizovať aj duplexná sonografia. U pacientov s mediokalcinózou je výhodnou vyšetrovacou metódou i transkutánna oxymetria, ktorej výsledky nie sú prítomnosťou mediokalcinózy ovplyvnené. Táto vyšetrovacia metóda sa s úspechom využíva i pri stanovení amputačnej výšky a odhadu priebehu hojenia amputačného kýpťa (15).

Medzi všeobecné zásady konzervatívnej liečby periférnych artériových ochorení u diabetikov patrí: liečba bolesti, liečba trofických defektov, starostlivosť o nohy (predovšetkým ochrana pred poranením), fyzikálna liečba (predovšetkým kinezioterapia), kontrola a liečba rizikových faktorov ako i terapia život ohrozujúcich koexistujúcich ochorení.

Záver:

Viaceré štúdie poukázali na to, že znížený členkovo-ramenový tlakový index (ABPI) je spoľahlivým varovným znakom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika, avšak i hodnoty ABPI nad 1,3 pri náleze mediokalcinózy sú spojené so zvýšenou mortalitou. Práve pacienti s diabetom predstavujú skupinu osôb so zvýšeným výskytom klinicky závažných foriem PAOO ako i nálezom mediokalcinózy. Tieto osoby sú častejšie ohrozené i závažnými kardiálnymi komplikáciami a preto je nevyhnutná interdisciplinárna spolupráca, pri ktorej má nezastupiteľné miesto i praktický lekár. Dôsledná anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, funkčné a laboratórne testy, ako i neinvazívne vyšetrovacie metodiky, kam stanovenie členkovo-ramenového tlakového indexu patrí, umožňujú včas odhaliť osoby so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Iversen, M.M., Tell, G.S., Riise, T. et al.: History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes. Diabetes Care, 2009, 32, s. 2193-2199.
2. Štvrtinová, V., Ambrózy, E., Gašpar, Ľ.: Syndróm diabetickej nohy z pohľadu angiológa, in: Krahulec, B., Gašpar, Ľ., Štvrtinová , V. a kol.: Manažment pacienta so syndrómom diabetickej nohy. Veda, Bratislava, 2013, s. 120-140.
3. Kučera, P.: Syndróm diabetickej nohy z pohľadu neurológa, in: Krahulec, B., Gašpar, Ľ., Štvrtinová, V. a kol.: Manažment pacienta so syndrómom diabetickej nohy. Veda, Bratislava, 2013, s. 187-219.
4. American Diabetes Association: Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care, 2003, 26: s. 3333-3341.
5. Mokáň, M., Martinka, E., Galajda,P.: Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M, 2008: 1003 s.
6. Faglia, E., Clerici, G., Clerissi, J. et al.: Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia. Diabetes Care, 2009, 32: s 822-827.
7. Sarwar, N., Seshasai, S,R., Gobin, R. et al.: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. Lancet, 2010, 375: 2215-2222.
8. Criqui, M.H., Ninomiya, J.K., Wingard, D.L. et al.: Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. JACC, 2008, 52: s. 1736-1742.
9. Diehm, C., Lange, S., Darius, H. et al.: Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. Eur. Heart. J., 2006, 27: s. 1743-1749.
10. La Fontaine, J., Harkless, L.B., Davis, C.E. et al.: Current concepts in diabetic microvascular dysfunction. J. Am Podiatr Med Assoc., 2006, 96: s. 245-252.
11. Yeh, E.T.H., Willerson, J.T.: Coming of age of C-reactive protein, using inflammation markers in cardiology. Circulation, 2003, 107: s. 370-372.
12. Nalysnyk, L., Hernandez-Medina, M., Krishnarajah, G.: Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. Diabetes Obes Metab, 2010, 12: s. 288-298.
13. Galajda, P.: Metabolický syndróm, kardiovaskulárne a metabolické riziká. Via pract., 2007, 4: s. 5-9.
14. Gaspar, L., Gasparova, I., Makovnik, M. et al.: Holter ECG findings in patients with medial arterial calcinosis. Electrocardiology 2014 – Proceedings of the 41st International Congress on Electrocardiology, Bratislava, 2014: s. 203-206.
15. Štvrtinová, V., Šefránek, V., Murín, J. et al.: Odporúčania pre diagnostiku a liečbu periférneho artériového ochorenia končatín (PAO). Vnitř Lék, 2008, 54: s. 195-202.

DIABETES MELLITUS A ARTÉRIOVÁ HYPERTENZIA

prof. Andrej Dukát, CSc, FRCP

II. interná klinika LFUK a UNB, Mickiewiczova 13, Bratislava

andrej.dukat@sm.unb.sk

Sumár:

Vysoký krvný tlak a cukrovka v súčasnosti predstavujú celosvetovú epidémiu, ktorá sa po-dieľa na veľmi vysokej úmrtnosti z kardiovaskulárnych príčin miliónov ľudí každoročne. Podľa AHA (Americká kardiologická spoločnosť) pacient s diabetes mellitus má až štvornásobne vyššie riziko ochorenia srdca, než dospelá osoba bez tohto ochorenia. Z tohto dôvodu sa čas-to uvedené komorbidity označujú aj ako tzv.letálne duo. U pacienta s diabetes mellitus sú vedúcou príčinou ich úmrtia ochorenie srdca a mozgovocievna príhoda. Je skutočnosťou, že najmenej 65% pacientov s diabetes mellitus zomrie na niektorú z foriem ochorenia srdca, alebo na cievnu mozgovú príhodu.

Kľúčové slová: *diabetes mellitus, artériová hypertenzia, kardiovaskulárna mortalita*

Summary:

High blood pressure and diabetes, currently represent a worldwide epidemic, which is in-volved in the very high cardiovascular deaths of millions of people each year. According to the AHA (American

Society of Cardiology) patients with diabetes mellitus have four times higher risk of heart disease than adults without this disease. From this reason often these comorbidities are called as so called lethal duo. Among patients with diabetes mellitus the leading cause of death are heart disease and stroke. The reality is that at least 65% of pa-tients with diabetes mellitus die of some form of heart disease or stroke.

Key words: *diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiovascular mortality*

Vysoký krvný tlak sa už dávnejšie (Framinghamská štúdia) rozpoznal ako hlavný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení. Hypertenzia a diabetes mellitus sú veľmi časté komorbidity, ktoré sa vyskytujú v kombinácii u daných pacientov súčasne a v tejto situácii sa riziko kardiovaskulárnych ochorení u nich zdvojnásobuje. Z tohto dôvodu sa niekedy označujú aj ako tzv. „letálne duo". Diabetes a hypertenzia sú additívnymi rizikovými faktormi, kardiovaskulárne riziko sa následne u mužov zdvojnásobuje a u žien strojnásobuje. A hypertenzia potom spôsobuje štvornásobné zvýšenie kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2.typu (1). Hyperglykémia predikuje u pacienta vznik hypertenzie a hypertenzia predikuje u pacienta vznik dysglykémie.

Diabetes mellitus a hypertenzia významne zvyšujú aj riziko poškodenia mozgu a vedú k poklesu kognitívnych funkcií, výsledkom ktorých je demencia, vrátane demencie Alzheimerovho typu. Ak sa u pacienta diabetes mellitus a hypertenzia vyskytnú už v strednom veku života, jeho priemerný objem mozgu klesá o 3% a hyppokampu o 4%. Následne majú dvojnásobne vyšší výskyt porúch pamäti s porovnateľnou skupinou osôb, ktoré tieto komorbidity nemajú. Dobrá kontrola krvného tlaku a glukózy v krvi v strednom veku života môže znížiť výskyt demencie vo vyššom veku až o celú polovicu.

Odporúčaný prístup ku pacientovi s diabetes mellitus a hypertenziou.

Prevalencia hypertenzie u pacientov s diabetes mellitus 1.typu je asi do 49% a u pacientov s diabetes mellitus 2.typu viac než 60%. V našej každodennej klinickej praxi je však prevalencia hypertenzie dokonca podstatne vyššia. Vysoký krvný tlak sa patofyziologicky vysvetľuje hyperinzulinémiou so zvýšenou renálnou reabsorpciou sodíka, zvýšením tonusu sympatikového nervového systému a aktiváciou systému renín-angio-tenzín-aldosteronového systému. Ďalšie zvýšenie prevalencie hypertenzie u diabetu znamenajú komorbidity, ako sú obezita, vek a poškodenie obličiek.

I keď nám Európske i naše národné odporúčania prinášajú presné cieľové hodnoty krvného tlaku, kam by mala sledovať naša antihypertenzívna liečba, predsa len v každodennej klinickej praxi je užitočnejšie túto realizovať na individuálnom prístupe (personalizovanej medicíny). Komplexný liečebný prístup potom bude zohľadňovať komorbidity pacienta, jeho vek, liekové interakcie a znaky cievneho postihnutia (1).

Odporúčané hodnoty krvného tlaku u pacientov s diabetes mellitus sa viackrát menili. Vo všeobecnosti však mieru zníženia hodnôt krvného tlaku je potrebná u všetkých pacientov s diabetes mellitus na dosiahnutie zníženia už spomenutého veľmi vysokého kardiovaskulárneho rizika. V medicíne dôkazov máme doklady o priaznivom ovplyvnení kardiovaskulárneho rizika znížením hodnôt krvného tlaku prinajmenej na hodnoty 140/85 mmHg (1).

V medicíne dôkazov štúdia HOT (Hypertension Optimal Treatment) ukázala na zníženie rizika, ak došlo ku zníženiu diastolického krvného tlaku pod 80 mmHg. Avšak v štúdii dosiahnutý priemerný diastolický krvný tlak bol i tak nad túto hodnotu a priemerný systolický krvný tlak bol 144 mmHg (2). Štúdia UKPDS ukázala, že dosiahnutie lepšej kontroly krvného tlaku (144/82 mmHg) v porovnaní s horšou kontrolou (154/87 mm Hg) viedlo k poklesu makrovaskulárnych príhod o 24%. V post-hoc analýze štúdie UKPDS sa preukázal pokles mortality o 15 % na poklese o každých 10 mmHg ku 120 mmHg systolického krvného tlaku a bez preukázania určitej presnej hranice(3). Nedávno v štúdii ACCORD bola sledovaná intenzívna liečba hypertenzie (dosiahnutý systolický krvný tlak 119 mmHg) oproti dosiahnutým štandardným hodnotám (systolický krvný tlak 134 mmHg) počas sledovania 4,7 roka u viac než 4700 pacientov. Hodnotil sa tzv. združený ukazovateľ (nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgovo-cievna príhoda, alebo úmrtie na kardiovaskulárnu príčinu). V intenzívne liečenej skupine sa liečbou nedosiahlo jeho štatisticky významné ovplyvnenie oproti štandardným dosiahnutým hodnotám krvného tlaku. Teda zníženie systolického tlaku na nižšie hodnoty už neprináša pre pacienta benefit z hľadiska ďalšieho ovplyvnenia kardiovaskulárneho rizika. Priemerný počet antihypertenzív v intenzívne liečenej skupine bol 3,5 a v štandardne liečenej skupine 2,1. Výskyt závažných vedľajších nežiaducich účinkov liečby, ako hypotenzia a pokles obličkových funkcií bol 3,3% v intenzívne liečenej skupine oproti 1,3% v štandardne liečenej skupine. Štúdia nepodporila predpoklad o benefite poklesu systolického krvného tlaku liečbou pod 130 mmHg (4).

V následne realizovanej metaanlýze z 13 randomizovaných kontrolných štúdií na 37 736 pacientoch s diabetes mellitus a prediabetes (IFG, alebo IGT) boli porovnané výsledky liečby v dvoch skupinách: intenzívne liečenej skupine (systolický krvný tlak ≤ 135 mmHg) a štandardne liečenej skupine pacientov (systolický krvný tlak ≤ 140 mmHg). Intenzívnejšie liečená skupina pacientov viedla ku 10% poklesu mortality na všetky príčiny (95% CI 0,83-0,98) a 17% poklesu cievnej mozgovej príhody, ale mala o 20% vyšší výskyt závažných vedľajších nežiaducich príhod. Pokles systolického krvného tlaku < 130 mmHg viedol k vyššiemu poklesu vo výskyte mozgovocievnej príhody, ale bez ďalšieho ovplyvnenia ostatných kardiovaskulárnych príhod (5).

Záverom je teda možné uviesť, že je potrebné liečbou dosiahnuť hodnoty krvného tlaku u pacientov s diabetes mellitus na ≤ 140/≤ 85 mmHg. Ďalší pokles týchto hodnôt môže byť spojený s vyšším výskytom vedľajších nežiaducich účinkov, zvlášť u pacientov vo vyššom veku a s dlhším trvaním

diabetes mellitus. Hodnotenie pomeru riziko a benefit liečby spadá teda do princípov personalizovanej medicíny.

Na dosiahnutie odporúčaných cieľových hodnôt krvného tlaku budú pacienti s hypertenziou a diabetes mellitus potrebovať kombinovanú antihypertenzívnu liečbu. U pacientov s diabetes mellitus a nefropatiou s významnou proteinúriou je možné i nižšie zníženie systolického krvného tlaku liečbou (< 130 mmHg), ak túto liečbu pacient dobre toleruje. Pri liečbe pacienta s proteinúriou je možné použiť všetky dostupné antihypertenzíva s preferenciou liečiv ovplyvňujúcich systém renín-angiotenzín-aldosteron. Ukázalo sa však, že napriek kombinovanej liečbe mnoho pacientov s diabetes mellitus a hypertenziou v klinickej praxi nedosahuje požadované cieľové hodnoty krvného tlaku.

LIEČBA VYSOKÉHO KRVNÉHO TLAKU:

Nefarmakologická liečba.

Základným prístupom v celkovom manažmente pacienta s hypertenziou a diabetom je celková intervencia zameraná na zmenu štýlu života daného pacienta. Reštrikcia soli, dosiahnutie optimálnej telesnej hmotnosti, pravidelný telesný tréning a nefajčenie predstavujú neoddeliteľnú súčasť farmakologickej liečby. Dlhodobé výsledky na dosiahnutie adekvátnej kontroly krvného tlaku sa však v klinickej praxi vo všetkých vyspelých krajinách nepodarilo týmto spôsobom intervencie dosiahnuť.

Farmakologická liečba.

Hoci máme pomerne dostatočnú medicínu dôkazov v otázke liečby hypertenzie, špecifických štúdií zameraných na pacientov s diabetes mellitus nemáme potrebný dostatok (1). Určité informácie teda máme iba z analýz podskupín pacientov, ktorí mali prítomné ochorenie diabetes mellitus.

Zvláštnu výhodu v liečbe pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus s prítomným vysokým pripočítateľným kardiovaskulárnym rizikom predstavuje skupina liečiv blokujúcich systém renín-angiotenzín-aldosteron. Klinické skúsenosti ukázali, že zahájenie liečby inhibíciou RAAS je výhodnejšie oproti blokáde kalciových kanálov vo vzťahu ku mikroalbuminúrii. Dvojitá blokáda RAAS (angiotenzín konvertujúceho enzýmu a blokátora AT-1 receptora) nepriniesla dodatočný benefit avšak sa prejavil vyšší výskyt vedľajších účinkov liečby (štúdia ONTARGET) (6). V štúdii ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Using Cardio-Renal Endpoints) pridanie aliskirenu v ďalšej kombinovanej blokáde systému renín-angiotenzín-aldosteron u pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárnych a renálnych príhod neviedol ku ich priaznivému ovplyvneniu (7).

Keďže pacienti s hypertenziou a diabetes mellitus majú porušený diurnálny znak krvného tlaku, v klinickej praxi je užitočné realizovať u tejto skupiny pacientov vyšetrenie 24-hodinového krvného tlaku. Podľa výsledku potom rozložiť antihypertenzívnu liečbu na dve dávky počas dňa tak, aby časť bola podaná vo večernej dobe s cieľom ovplyvnenia inverzného diurnálneho znaku u tejto skupiny pacientov s diabetes mellitus.

Predmetom častých diskusií v poslednom čase bol vplyv antihypertenzív na metabolické parametre (metabolizmus cukrov, tukov a kyseliny močovej) s ohľadom na dlhodobú liečbu tejto skupiny pacientov. Už dlhšiu dobu sa popisoval vplyv diuretík a betablokátorov s ohľadom na zvýšenie rizika vzniku nového diabetes mellitus v porovnaní s benefitom liečby s blokátormi RAAS a antagonistami kalcia. V už spomenutej štúdii UKPDS z hľadiska kontroly hyperurikémie oproti kontrole hypertenzie negatívne metabolické vplyvy uvedenými druhmi liekov boli menej významné z hľadiska makrovaskulárneho postihnutia. Nie je známe, či rôzne typy diuretík (thiazidy,furosemid,indapamid či chlortalidon) a betablokátorov (tri triedy) sa líšia v účinkoch z hľadiska ovplyvnenia kardiovaskulárneho rizika pri ich použití v dlhodobej liečbe. Liečba betablokátormi (okrem kardiovaskulárnych komorbidít) sa u týchto pacientov nepovažuje za liečbu prvej línie. Urýchlenie manifestácie nového diabetes mellitus pri dlhodobej liečbe statínmi je už dlhšiu dobu známa (8). Nedávna opakovaná analýza štúdie NAVIGATOR sledovala 5-ročnú liečbu pacientov z hľadiska novozisteného diabetes mellitus. Sledovaná bola veľká vzorka doposiaľ neliečených pacientov následne liečených betablokátormi (5640 pacientov), diuretikami (6346), antagonistami kalcia (6146) a statínmi (6146). Ak sa po 12 mesiacoch liečby objavila hyperglykémia nalačno, bol realizovaný glukózotolerančný test na potvrdenie diagnózy nového diabetes mellitus. Liečba diuretikami viedla ku zvýšenému výskytu nového diabetes mellitus (HR=1,23 (95% CI: 1,06-1,44) a statínmi (HR: 1,32 (95% CI: 1,14-1,48). Liečba betablokátormi bola z uvedeného ohľadu negatívna (HR=1,10 (95% CI: 0,92-1,31), ako aj liečba antagonistami kalcia (HR=0,95 (95% CI: 0,79-1,13). Tieto výsledky poukazujú na potrebu pozorného výberu antihypertenzívnej liečby, zvlášť v skupine pacientov s metabolickým syndrómom a prediabetom (9).

ZÁVER:

Väčšina pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus bude vyžadovať kombinovanú antihypertenzívnu liečbu. Kombinácia diuretika s betablokátorom, ako iniciálna liečba je málo výhodná. Štúdia ACCOMPLISH (The Avioding Cardiovascu-lar Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) preukázala výhodu kombinácie liečbou antagonistom kalcia s blokátorom RAAS oproti kombinácii blokátora RAAS s diuretikom na ovplyvnenie závažných kardiovaskulárnych príhod (10).

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013: 34: 3035-3087.

2) Hansson L, Zanchetti A, Camuthers SG et al.: Effects of intensive blood- pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the

Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomi-sed trial. HOT Study Group. Lancet 1998:351:1755-1762.

3) Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) prospective observational study. Brit Med J 2000:321:412-419.

4) Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl j Med 2010:362:1575-1585.

5) Bangalore S, Kumar S, Lobach I et al.: Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomised trials. Circulation 2011:123:2799-2810.

6) Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008:358:1547-1559.

7) Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al.: Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl.J.Med 2012:367:2204-2213.

8) Sattar N, Preiss D, Murray HM et al.: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010:375:735-742.

9) Shen S, Shah J, Reyes JJ: Role of diuretics, betablockers, and statins in in-creasing the risk of diabetes in patients with IGT: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. Brit Med J 2013: 347: 1-10.

10) Weber MA, Bakris GL, Jamerson K et al.: Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2010:56:77-85.

DIABETICKÁ RETINOPATIA

prof. MUDr. Peter Strmeň, CSc.
Klinika oftalmológie LFUK, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
strmen@ruzinov.fnspba.sk

Súhrn:

Základné poznatky o epidemiológii a patogenéze diabetickej retinopatie. V prehľade sú uvedené možné príznaky diabetickej retinopatie, možnosti diagnostiky a súčasnej liečby.

Kľúčové slová: *diabetická retinopatia, príznaky, skríning, diagnostika, liečba*

Summary:

Basic knowledges on epidemiology and patogeny of diabetic retinopathy. Short survey. on symptoms and therapeutic possibilities of diabetic retinopathy

Key words: *diabetic retinopathy, symptoms, screening, diagnostic, treatment.*

ÚVOD

Diabetická retinopatia je jednou z najčastejších príčin poklesu zraku v dospelej populácii. Je zapríčinená poruchou mikrocirkulácie v sietnici oka. Ak sú optické prostredia oka priehľadné, tak je zo všetkých mikroangiopatií najľahšie prístupná objektívnemu vyšetreniu.

V USA sa predpokladá, že medzi rokmi 2005-2050 sa počet Američanov, vo veku nad 40 rokov s diabetickou retinopatiou, zvýši z 5,5 na 16 miliónov a vo veku nad 65 rokov sa zvýši z 2,5 na 9,9 miliónov. Pritom zrak ohrozujúca retinopatia sa zvýši v prvej skupine z 1,2 na 3,4 milióna a v druhej skupine z 0,5 na 1,9 milióna obyvateľov (Saaddine a spol.: Arch. Ophhalmol., 2008, 126(12):1740-1747.

Na Slovensku sa zvýšil počet diabetikov od roku 1995 z 201.315 na 336.552 v roku 2011. Bol to nárast cez 50%. Počet diabetikov s očnými komplikáciami dosiahol v roku 2011 číslo 66.275.

EPIDEMIOLÓGIA

U chorých s diabetom 1. typu je interval medzi vznikom diabetu a vznikom diabetickej retinopatie dlhší. Títo pacienti sú ohrození najmä proliferatívnou formou diabetickej retinopatie (PDR). Riziko rozvoja ťažkej retinopatie u diabetika s 1. typom diabetu klesá so zvyšujúcim sa vekom pri zistení diabetu. Ak sa zistí diabetes 1. typu pacientovi vo veku 45 rokov, tak mu hrozí len 50 % nebezpečenstvo vzniku preproliferatívnej diabetickej retinopatie (PPDR) alebo PDR v porovnaní s pacientom, u ktorého sa zistí diabetes 1. typu vo veku do 35 rokov (Klein a spol.,3).

U chorých s diabetom 2. typu je celkový výskyt oftalmologických komplikácií vyšší. Trvanie diabetu do vzniku retinopatie býva kratšie a zraková ostrosť u týchto pacientov je najviac ohrozená vznikom edému makuly. Ak títo diabetici vyžadujú liečbu inzulínom, častejšie sa u nich vyskytuje PPDR a PDR.

Floridná diabetická retinopatia je zriedkavou formou PDR, ktorá je charakterizovaná obojstrannou rýchlou progresiou s vysokým rizikom obojstranného oslepnutia. Extrémne vzácne sa môže rozvinúť aj po krátkom trvaní diabetu typu 1 – v priebehu niekoľko málo mesiacov. Najčastejšie sa vyskytuje u osôb ženského pohlavia mladšieho veku, do 30-35 rokov.

PATOGENÉZA

Pri diabete 1. aj 2. typu pri určitom stupni vývoja angiopatie dochádza k poškodeniu anatomickej stavby a funkcie sietnicových kapilár. Protrahovaná hyperglykémia spôsobuje akumuláciu sorbitolu v pericytoch, čo zapríčiňuje ich rýchlu deštrukciu. Skôr ako sa poškodia pericyty, môže zhrubnúť bazálna membrána endotelu kapilár, čím sa stráca kontakt medzi pericytmi a endotelom a znižuje sa brzdiaci vplyv pericytov na rozmnožovanie buniek endotelu. Kombinácia histopatologických zmien v cievnej stene a reologických zmien v lumene ciev vedie k uzáveru kapilár. Následkom uzáveru kapilár vznikajú okrsky sietnice bez perfúzie. Tieto sa u pacientov s DM 2 najčastejšie vyskytujú v oblasti zadného pólu oka, v dôsledku čoho vzniká edém makuly. U pacientov s DM 1 sa tieto zmeny dejú najmä v oblasti strednej periférie sietnice, vzniká ischémia sietnice, produkujú sa vazoproliferatívne látky a nakoniec dochádza k novotvorbe

ciev. Boulton a spol. (1997) zistili v sklovci pacientov s DR priemerne vyššie hladiny rôznych rastových faktorov než u nediabetikov. Najvyššie hladiny rastových faktorov sa zistili u pacientov s aktívnymi fibrovaskulárnymi proliferáciami. Neovaskularizácia mimo terča zrakového nervu vzniká najčastejšie z retinálnych vén na okrajoch okrskov bez perfúzie. Spočiatku ležia novo tvorené cievy na povrchu sietnice. Po odlúpení zadnej sklovcovej kôry, cievy rastú po nej ako po rebríku do priestoru sklovcovej dutiny. Ak je nedokrvený približne celý kvadrant sietnice, neovaskularizácie vznikajú na terči zrakového nervu. Súčasne s proliferáciou ciev dochádza aj k proliferácii sprievodného väziva. Novo tvorené krvné cievy sú fragilnejšie a často dochádza ku krvácaniu do dutiny sklovca. V konečnej fáze môže vplyvom ťahu fibrózneho tkaniva dôjsť k vzniku odlúpenia sietnice. Výsledný tvar a rozsah trakčného odlúpenia sietnice závisí od množstva fibrovaskulárnych proliferácií, od lokalizácie pevných zrastov zadnej sklovcovej kôry s veľkými sietnicovými cievami a od smeru ťahu fibrovaskulárnych pruhov.

Na patogenézu edému makuly má vplyv aj stav zadnej sklovcovej kôry a významnú úlohu majú aj látky, ktoré zvyšujú priepustnosť hematoretinálnej bariéry (interleukin 6, vaskulárny endoteliálny rastový faktor a angiotenzín II). Rozsah tvrdých exsudátov v makule u pacientov s diabetom typu 2 ovplyvňujú pravdepodobne aj genetické faktory.

PRÍZNAKY

Dilatácia vén je prvým príznakom funkčnej mikroangiopatie. Táto zmena predstavuje predklinické štádium DR a môže byť spôsobená zvýšeným prietokom krvi cez sietnicu.

Mikroaneuryzmy sú prvými oftalmoskopickými príznakmi DR. Najčastejšie vznikajú v oblasti makuly, alebo temporálne od nej. Dosahujú veľkosť 20-200 µm. Oftalmoskopicky ich možno zistiť vtedy, ak majú priemer väčší ako 70 µm. Menšie z nich sa dajú zistiť len pri fluoroangiografickom vyšetrení. Majú tvar červených bodiek, ale v štádiu hyalinizácie môžu byť aj biele. Tvorba a miznutie MA môže byť citlivejším indikátorom progresie DR než samotné zmeny ich počtu.

Krvácania. Podľa tvaru krvácaní sa usudzuje o ich lokalizácii. Bodkovité krvácania sa niekedy ťažko odlišujú od väčších MA, pričom nemajú väčší priemer ako 200 µm. Ležia väčšinou vo vrstve povrchového sietnicového kapilárneho plexu, ale niekedy aj vo vrstve hlbokého plexu. Plamienkovité krvácania ležia vo vrstve nervových vlákien a môžu indikovať prítomnosť arteriálnej hypertenzie. Ich množstvo a rozsah odrážajú závažnosť zvýšeného krvného tlaku. Vznikajú pravdepodobne v dôsledku zvýšeného arteriálneho tlaku na povrchové kapiláry sietnice. Vstrebajú sa približne v priebehu troch mesiacov. Na okrajoch okrskov bez perfúzie sa môžu vyskytovať strapcovité krvácania uložené vo vnútorných vrstvách sietnice. Tieto už môžu byť znamením počínajúcej neovaskularizácie. Preretinálne krvácania môžu byť uložené buď medzi sietnicou a zadnou sklovcovou kôrou a vtedy majú tvar loďky alebo sa môžu šíriť do sklovca. Väčšie množstvo krvi v dutine sklovca znemožňuje pohľad na očné pozadie. Preretinálne krvácania vznikajú z novovytvorených ciev na terči zrakového nervu alebo inde na sietnici.

Tvrdé exsudáty sú uloženiny lipidov a/alebo bielkovín vo vonkajšej plexiformnej vrstve sietnice. Môžu sa vyskytovať vo forme bodkovitých útvarov (sú to makrofágy naplnené lipidmi alebo bielkovinami), ako páperovité tvrdé exsudáty ktoré súvisia so vstrebávaním sa opuchu sietnice a plákovité tvrdé exusdáty ktoré vznikajú v dôsledku difúznej akumulácie lipidov a bielkovín v sietnici. Difúzne tvrdé exudáty po vstrebaní zanechávajú jazvy v pigmentovom epitele (PE) sietnice, čo znamená v danom mieste zhoršenie zrakovej ostrosti. Na angiograme sa zobrazujú ako body alebo ložiská hypofluorescencie.

Mäkké exsudáty sú ischemické infarkty vo vrstve nervových vlákien a sú výrazom prerušenia axoplazmatického toku v miestach blízkych k oblastiam bez perfúzie. Vyskytujú sa na zadnom póle v blízkosti väčších ciev. Na angiograme sa znázornia ako malé oblasti bez perfúzie v okolí s rozšírenými kapilárami a MA.

Intraretinálne mikrovaskulárne abnormality (IRMA). Sú to rozšírené sietnicové kapiláry medzi perfundovanými a neperfundovanými časťami sietnice. Tvoria skraty medzi arteriolami a venulami. Sú príznakom PPDR a sú prekurzorom PDR. Bežne prepúšťajú fluoresceín.

Zmeny artérií. Ateroskleróza u diabetikov sa môže manifestovať skôr ako u nediabetikov. Oftalmoskopicky vyzerajú okludované cievy ako belavé nitky, výnimočne sa môžu oftalmoskopicky zistiť aj okrsky sietnice bez viditeľných ciev.

Okrsky sietnice bez perfúzie vznikajú častejšie u mladších pacientov s DM 1. Dlhý čas môže byť miestom patologických zmien stredná periféria sietnice. Oftalmoskopicky možno takúto oblasť predpokladať v tých miestach, ktoré sú obkrúžené početnými MA, IRMA alebo tvrdými exsudátami. Fluoroangiografický nález z takejto oblasti je veľmi typický – vidieť rozsiahle, rôzne veľké okrsky bez perfúzie.

Novotvorba ciev a trakčné odlúpenie sietnice. Intraretinálne novovytvorené cievy sa vyskytujú v okrskoch bez perfúzie. Vyrastajú z vén, alebo venúl v podobe púčku. Intraretinálne novo tvorené cievy neohrozujú videnie a nie sú indikáciou pre laserovú koaguláciu. Z terča zrakového nervu vyrastajú novo tvorené cievy ak je veľká časť sietnice (minimálne jeden kvadrant) ischemická. Novovytvorené cievy môžu pochádzať z retinálnej, ale aj z choroideálnej cievnej pletene. Neovaskularizácia mimo terča zrakového nervu vzniká na okrajoch zón bez perfúzie a novovytvorené cievy vyrastajú zo žíl sietnice, ale príležitostne môžu vyrastať aj zo sietnicových artérií. Tie, ktoré vyrástli z artérií, možno podstatne ťažšie ovplyvniť koagulačnou liečbou než cievy vyrastajúce z vén.

Choroidálna neovaskularizácia vzniká z choroidálnej cirkulácie v miestach, kde bola aplikovaná nadmerná laserkoagulácia tak, že bola poškodená Bruchova membrána. Choroidálnu neovaskularizáciu treba vždy včas diagnostikovať, pretože pri liečbe koaguláciou si vyžaduje priamu koaguláciu novo tvorených ciev.

Diabetický edém makuly môže byť fokálny a difúzny. Fokálny edém makuly charakterizujú ložiská presakovania fluoresceínu z MA a segmentov dilatovaných kapilár. Edém a exsudát môžu byť zapríčinené aj zníženým vstrebávaním cez pigmentový epitel sietnice. Difúzny edém makuly je charakterizovaný difúznym presakovaním z kapilár na zadnom póle. Dysfunkcia pigmentového epitelu sietnice zvýrazňuje difúzny edém makuly. Ak porucha trvá veľmi dlho, môžu vzniknúť cystoidné zmeny. Ak zhrubnutie sietnice alebo tvrdé exudáty siahajú do vzdialenosti 500 µm od foveoly, jedná sa o signifikantný edém makuly a tento by sa mal liečiť po predchádzajúcej fluoroangiografii.

Ischemická diabetická makulopatia diagnostikovaná fluorescenčnou aniografiou vo všetkých svojich formách vedie k podstatnému zhoršeniu zrakovej ostrosti.

PRIEBEH A RIZIKOVÉ FAKTORY

Všetky spomenuté klinické príznaky DR môžu vzácne spontánne regredovať. Častejšie však progredujú. U DM I. typu je progresia najčastejšie pomalá. Naopak u DM II. typu môžu oftalmologické príznaky viesť k diagnóze DM. Klein a spol. (1998) zistili, že v priebehu 14-ročného sledovania došlo k progresii retinopatie u 86 % diabetikov. Progresia do PDR sa zistila u 37 % a incidencia edému makuly u 26 % pacientov.

Rizikové faktory ktoré môžu ovplyvniť priebeh DR: trvanie diabetu, kompenzácia diabetu, vysoký krvný tlak, fajčenie, konzumácia alkoholu, hormonálna antikoncepcia a aspirín. Čím v nižšom veku sa diabetes zistí, tým dlhšie je obdobie do vzniku DR a s trvaním diabetu sa zvyšuje výskyt DR. Striktná metabolická kompenzácia môže oddialiť vznik a spomaliť progresiu neproliferatívnej retinopatie ale už nemôže ovplyvniť progresiu PDR. Nepriaznivo pôsobí aj hypercholesterolémia u chorých s diabetom 2. typu. V tehotenstve môže dôjsť k urýchlenému vývoju DR.

KLASIFIKÁCIA:

Najjednoduchšia klasifikácia diabetickej retinopatie:

Bez DR
DR simplex
Preproliferatívna DR
Proliferatívna DR
DR s edémom makuly

Pri ***neproliferatívnej*** *DR* sú na sietnici prítomné MA, krvácania, tvrdé a mäkké exsudáty. Pri ***preproliferatívnej*** *DR* sú prítomné abnormality v priebehu retinálnych vén, početné krvácania, početné mäkké exsudáty a IRMA. Pri ***proliferatívnej diabetickej retinopatii*** sú prítomné novotvorené cievy na terči zrakového nervu, alebo inde; krvácania do sklovca, trakčné odlúpenie sietnice. Diabetický edém makuly sa môže vyskytnúť v ktoromkoľvek štádiu DR. Zložitejšia klasifikácia aj s odporúčaním sledovania a liečby je v tabuľke 1.

DIAGNOSTIKA A SKRÍNING

Priama a nepriama oftalmoskopia. Farebná retinofotografia. V poslednom období sa uprednostňuje ultraširokouhlá fotografia očného pozadia (Kiss a Berenbrg, 2014). Fluoresceínová angiografia retinálnych ciev. Na diagnostiku zmien makuly optická koherentná tomografia.Pri nepriehľadných optických prostrediach hrá dôležitú rolu ultrazvuková diagnostika.

Skríning diabetickej retinopatie sa na Slovensku v prevažnej miere ešte robí oftalmoskopiou. Výhodnejší a presnejší je skríning pomocou ultraširokouhlej fotografie. Zhotovené fotografie sa posielajú do hodnotiaceho centra, ktoré následne odporučí odborné vyšetrenie.

Skríning má byť aktívny, nemá sa spoliehať na údaje pacientov. Vo Veľkej Británii bola PDR zistená pri oftalmologickom vyšetrení: 46,8% - pri systematickom screeningu a pre subjektívne ťažkosti len v 28,7%. Edém makuly bol pri systematickom skríningu zistený v 65,2% a pre subjektívne ťažkosti len v 12,3%(Bailey a spol., 1998). Americká oftalmologická akadémia v r.1989 odporučila vyšetriť pacientov s počínajúcou DR alebo bez DR 1x ročne. Podľa prejavov diabetickej retinopatie sa potom kontroly vykonávali každé 2-3 mesiace – viď tabuľka (1). Na Slovensku bolo v r.2011 336552 diabetikov, z nich malo očné komplikácie 66.275. Na jedného ambulujúceho oftalmológa by ročne pripadlo vyšetriť cca 980 diabetikov, z toho 193 s očnými komplikáciami (10). Je to veľmi veľké číslo. Hľadali sa riešenia, ktoré by odbúrali niektoré zbytočné vyšetrenia. Na Univerzitnej očnej klinike v Aarhuse v Dánsku na základe 20-ročného sledovania 5199 pacientov vypracovali algoritmus ktorý odporúča kontrolné vyšetrenia v intervale od 6 do 60 mesiacov (stred 29 mesiacov) na základe údajov: trvanie a typ diabetu, hladina glykolyzovaného hemoglobínu, priemerná glykémia, krvný tlak, prítomnosť a štádium retinopatie (Aspelund a spol., 2011). Program je verejne (za úhradu) dostupný na webovej stránke **www.risk.is.**

LIEČBA

Diéta, metabolická kompenzácia (glykémia, lipidy), stabilizácia krvného tlaku sú základným predpokladom akejkoľvek liečby diabetickej retinopatie.

Konzervatívna liečba

Dlhodobé podávania dicynonu alebo kalcium dobesilátu môže znížiť výskyt sklovcových krvácaní.

Chirurgická liečba

Pri chirurgickej liečbe DR sa používa koagulácia, vnútrosklovcové injekcie a pars plana vitrektómia (PPV).

Laserová koagulácia sietnice

Prvé laserové koagulátory sa začali používať v roku 1968. Po fotokoagulácii ischemickej časti sietnice sa zvyšuje parciálny tlak kyslíka nad sietnicou a zlepšením jej okysličenia sa zníži jej patologické prekrvenie, predĺži sa sietnicový obehový čas, zúžia sa rozšírené cievy a dosiahne sa remisia typických znakov DR ako je hyperpermeabilita, exsudáty a neovaskularizácia.

Pri NPDR bez signifikantného edému makuly sa fotokoagulácia neodporúča, nemôže sa však odkladať vtedy, ak má tendenciu prejsť do PPDR.

Podľa rozsahu proliferácií sa pri PDR volí buď ložisková alebo panretinálna fotokoagulácia. Ako panretinálna koagulácia sa hodnotí koagulácia so stopou 500 mikrónov a počtom aplikácií 1200. Medzi jednotlivými zásahmi by mala zostať medzera aspoň v šírke použitej stopy. Pacienti vyžadujú dlhodobé sledovanie a pri každej prípadnej recidíve neovaskularizácie na terči zrakového nervu, alebo na sietnici, sa musí vykonať doplňujúca fotokoagulácia. Floridná diabetická retinopatia vyžaduje agresívnejšiu laserovú koaguláciu. Ak je to potrebné, musí sa urobiť konfluujúca panretinálna koagulácia, na ktorú je potrebné až cez 11.000 zásahov.

Pri panretinálnej laserovej koagulácii sietnice má absolútnu prednosť zachovanie funkcie žltej škvrny sietnice pred zachovaním zorného pola.

Základným predpokladom úspešnej fotokoagulácie je dobrá spolupráca pacienta, lokálne znecitlivenie oka, dostatočná šírka zrenice a priehľadnosť optických prostredí oka.

Pri liečbe fokálneho edému makuly sa odporúča fokálna fotokoagulácia miest presakovania zistených pri fluorescínovej angiografii. Na liečenie rozsiahlejších oblastí presakovania sa používa nepriama fotokoagulácia v podobe mriežky na oblasť makuly.

Vnútrosklovcové injekcie:

Tramcinolón acetonid pri edéme makuly. Steroidové implantáty ktoré udržujú potrebnú hladinu cca pol roka.

Injekcie inhibítorov rastových faktorov (pegaptanid, ranibizumab, aflibercept) sa používajú v liečbe diabetického edému makuly. Bevacizumab (off label) sa podáva za účelom zamedzenia krvácaní do vnútra oka.

Injekcie sa podávajú ambulantne, v lokálnom znecitlivení.

Pars plana vitrektómia je mikrochirurgická technika pri ktorej sa cez plochú časť vráskovca dostáva chirurg do dutiny sklovca a jemnými inštrumentmi odstraňuje všetky patologické štruktúry z dutiny sklovca, povrchu sietnice a spod sietnice. Pri vitrektómii sa vždy musí dokonale odstrániť všetok patologicky zmenený sklovec a všetky fibrovaskulárne proliferácie. Peroperačne sa vykoná endolaserkoagulácia a na periférii sietnice sa doplní transsklerálna kryopexia. Pri komplikovaných stavoch sa pred skončením operácie môže oko vyplniť silikónovým olejom, ktorý tampónuje sietnicu. Silikónový olej zamedzuje recidíve krvácaní a stabilizuje stav sietnice. Operácia sa vykonáva v analgosedácii alebo celkovom znecitlivení.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. American Academy of Ophthalmology: Diabetes 2000. Eliminating preventable blindness. 1989, s. 1-7.
2. Aspelund T., Thornorisdotir O., Olafsdottir E. a spol.: Individual risk assesment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. Diabetologia 54 2525-32,2011
3. Bailey CC, Sparrow JM, Grey RDE a spol: The national diabetic retinopathy laser treatment audit. I. Maculopathy. Eye 12: 69-76, 1998a
4. Bailey CC, Sparrow JM, Grey RDE a spol: The national diabetic retinopathy laser treatment audit. II. Proliferative retinopathy. Eye 12: 77-84, 1998b
5. Boulton M, Gregor Z, McLeod D a spol: Intravitreal growth factors in proliferative diabetic retinopathy: correlation with neovascular activity and glycaemic management. Br J Ophthalmol 81:228-233, 1997
6. Kiss S, Berenberg T.L.: Ultra widefield fundus imaging for diabetic retinopathy. Curr Diab Rep. 14:514,2014
7. Klein R, Palta M, Allen C a spol: Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. Arch Ophthalmol 115:351-356, 1997
8. Saaddine J.B., Honeycutt A.A., Narayan K.M. a spol.: Projection of diabetic retinopathy and other major eye deseases among people with diabetes mellitus: United States. Arch. ophthalmol., 126, 12: 1740-47, 2008.-
9. Strmeň P., Brósková D.: Diabetická retinopatia v.: Vozár J., Kreze A., Klimeš I.: Diabetes mellitus, SAP Bratislava, 1998:178-185.- .
10. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2011. Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava, 2012.

Tabuľka 1:

Klasifikácia , schéma sledovania a liečby diabetickej retinopatie (AAO, 1989).

Štádium DR	Kontroly (mesiace)	Laser	FA	FF
1. Normálny nález, minimálna NPDR	12	nie	nie	nie
2. NPDR bez edému makuly	6 - 12	nie	nie	výnimočne
3. NPDR s nesign. edémom makuly	4 - 12	nie	príležitostne	príležitostne
4. NPDR s kl. sign. edémom makuly	3 - 4	áno +	áno	áno
5. PPDR	3 - 4	možné ++	príležitostne	príležitostne
6. PDR bez vysokého rizika	2 - 3 +++	možné ++	príležitostne	príležitostne
7. PDR bez vys. rizika so sign. ed. makuly	2 - 3 +++	možné ++	áno	áno
8. PDR s vysokým rizikom	3 - 4	áno	príležitostne	áno
9. PDR s vys. rizikom, nevhodná na koag.	1 - 6	možné ++++	nie	príležitostne

+	- výnimky sú možné
++	- liečenie je indikované v niektorých prípadoch
+++	- ak sa liečenie odkladá, ak sa koaguluje, kontroly o 3 - 4 mesiace
++++	- vo vybraných prípadoch je indikovaná vitrektómia
DR	- diabetická retinopatia
NPDR	- neproliferatívna DR
PPDR	- preproliferatívna DR
PDR	- proliferatívna DR
FA	- fluoresceínová angiografia
FF	- farebná fotografia

DIABETICKÁ NEUROPATIA

doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.
II. interná klinika UNB a LFUK, Mickiewiczova 13, Bratislava
Katedra diabetológie, porúch látkovej premeny a výživy LF SZU, Bratislava
boris.krahulec@sm.unb.sk

Súhrn:
V práci je popísaný význam diabetickej neuropatie v klinickej praxi, etiológia, klasifikácia a klinický obraz jednotlivých jej foriem. Veľmi dôležité je v ambulantnej praxi zisťovať riziko vzniku syndrómu diabetickej nohy, k čomu prispieva aj sudomotorická autonómna neuropatia. V ambulantnej praxi sa používajú jednoduché diagnostické metódy. Vzhľadom na nepriaznivú prognózu pacientov je dôležité zisťovať prítomnosť autonómnej kardiovaskulárnej neuropatie. Liečba neuropatie sa delí na kauzálnu (metabolickú), patogenetickú a symptomatickú.
Kľúčové slová: diabetická neuropatia, autonómna neuropatia, syndróm diabetickej nohy
Summary:
We describe importance of diabetic neuropathy in clinical practice, etiology, classification and clinical picture of individual forms of disease. It is very important to evaluate risk of diabetic foot in clinical practice. Sudomotoric autonomic neuropathy contribute to this entity. In clinical practice simple diagnostic tools are used. To evaluate cardiovascular autonomic neuropathy have also importance because of it bad prognosis. Therapy of diabetic neuropathy is divided to causal (metabolic), pathogenetic and symptomatic.
Key words: diabetic neuropathy, autonomic neuropathy, diabetic foot

ÚVOD

Diabetická neuropatia je skupinou klinických a subklinických syndrómov vyznačujúcich sa rôznorodosťou etiológie, klinických aj laboratórnych prejavov. Ide o difúzne alebo fokálne poškodenie periférnych somatických, alebo autonómnych nervových vlákien následkom diabetickej metabolickej poruchy. Zasahuje veľmi významne do chorobnosti najmä svojimi prejavmi na končatinách, ale zasahuje aj do úmrtnosti diabetikov. Diabetickú neuropatiu možno definovať ako „prítomnosť subjektívnych a/alebo objektívnych príznakov poruchy funkcie periférneho nervu u pacientov s diabetes mellitus, po vylúčení iných príčin". Nie každá neuropatia u diabetika je však podmienená diabetom (1).

EPIDEMIOLÓGIA A ETIOLÓGIA:

Diabetická neuropatia postihuje približne 50% pacientov, klinicky ju možno diagnostikovať približne u tretiny pacientov, ale hlásenia slovenských diabetológov hovoria o 25% výskyte neuropatie v bežnej praxi diabetologických ambulancií na Slovensku (2).

Vyvolávajúce faktory diabetickej neuropatie sú metabolické, vaskulárne, autoimúnne a neurohormonálne poruchy, pričom najdôležitejším faktorom je dlhotrvajúca hyperglykémia. Je známe, že dobrá metabolická kompenzácia diabetu vedie k významnému klinickému zlepšeniu diabetickej neuropatie a dobrou metabolickou kompenzáciou možno aj vznik neuropatie oddialiť (3). Hyperglykémia spolu s dyslipidémiou a poruchou metabolizmu esenciálnych mastných kyselín spôsobuje početné vaskulárne zmeny s následnou endoneurálnou ischémiou a konečným poškodením nervových štruktúr.

KLASIFIKÁCIA A KLINICKÝ OBRAZ:

Je viac klasifikácií, ktoré sa snažia rozdeliť diabetické neuropatie. Dobré delenie sa javí byť podľa Simu (1997) Tab. 1 (4). Z praktického klinického hľadiska sa dnes delí neuropatia na typickú a atypické. Typická neuropatia je skôr chronická, progredujúca, kým atypické sú menej časté, postihujú izolované nervy, ich nástup je akútny alebo subakútny, priebeh zväčša dočasný (5).

1. Distálna symetrická senzitívne-motorická polyneuropatia

Neurologický deficit sa prejaví symetricky, na začiatku zvyčajne na prstoch nôh, a rozširuje sa smerom nahor do obidvoch dolných, ale aj horných končatín. Hovorí sa o *ponožkovom* alebo *rukavicovom* postihnutí. Príznaky neuropatie bývajú najčastejšie relatívne mierne, ale môžu sa stupňovať až do neznesiteľných bolestí. Postihnuté tenké vlákna sa prejavia spontánne vznikajúcimi nepríjemnými pocitmi parestézií, hyperalgéziou a neuropatickou bolesťou. Bolesť môže byť tupá, kŕčovitá, pálivá, bodavá, alebo zdrvujúca, charakteristicky sa zhoršujúca v pokoji, najmä v noci. Niekedy extrémne pálenie núti pacientov chodiť a pohyb im prináša úľavu (*syndróm nepokojných nôh*), prípadne pomôže ponorenie nôh do studenej vody. Parestézie sa prejavujú mravčením, trvalým chladom, brnením alebo pálením. Prítomný môže byť aj pocit mŕtvych nôh pri ktorom sa pacientovi zdá, že chodí po vate alebo vzduchu. Postihnutie hrubých vlákien prebieha zväčša bez bolestí, asymptomaticky. Prejavuje sa zníženým pociťovaním vibrácií, stratou polohocitu, poruchou pociťovania ľahkého dotyku, svalovou slabosťou až svalovou atrofiou a zníženou výbavnosťou šľachovo-okosticových reflexov (6).

1.1 Postihnutie tenkých vlákien.

Typické sú spontánne vznikajúce nepríjemné pocity parestézií, hyperalgézia a *neuropatická bolesť*. Zdá sa, že uvedené bolesti sa vyskytujú približne u 3/5 diabetikov postihnutých poškodením tenkých vlákien. Postupne dochádza k poruche

tepelnej citlivosti a zníženému pociťovaniu ľahkých dotykov a bolestivých podnetov. Niekedy je koža na končatinách tak citlivá, že pacient neznesie na sebe ani pyžamo (7).

1.2. Postihnutie hrubých vlákien.

Táto forma neuropatie prebieha zväčša bez bolestí. Býva prítomné poškodenie senzitívnych, ale aj motorických nervov. Prejavuje sa zníženým pociťovaním vibrácií, čo môže byť často prvým objektívnym dôkazom diabetickej neuropatie, stratou polohocitu, poruchou pociťovania ľahkého dotyku, svalovou slabosťou až svalovou atrofiou a zníženou výbavnosťou šľachovo-okosticových reflexov. U týchto pacientov sa neuropatia môže prejaviť až vtedy, keď sa zjavia komplikácie. Ak v klinickom obraze dominuje porucha hlbokej citlivosti, prejaví sa to ataxiou chôdze pri minimálnej svalovej slabosti. Tento obraz pripomína *tabes dorsalis* a nazýva sa preto „pseudo-tabetická" forma diabetickej neuropatie.

1.3. Komplikácie distálnej symetrickej senzitívne-motorickej polyneuropatie.

Trofické zmeny kože (*neuropatický ulkus*) a kostných štruktúr (*neuropatická osteoartropatia*) sú hlavnými komplikáciami neuropatie a vedú k vzniku tzv. *syndrómu diabetickej nohy*. Vznik týchto komplikácií je veľkým predpokladom pre komplikované hojenie s častou potrebou amputácie končatiny u diabetika (8).

2. Autonómna neuropatia.

Keďže autonómny nervový systém inervuje hladké svaly vnútorných orgánov, arteriol a niektorých endokrinných a exokrinných žliaz, jeho poškodenie sa prejaví poruchou motorickej, senzorickej a reflexnej funkcie rôznych systémov. Autonómna neuropatia znižuje kvalitu života diabetikov, môže zhoršiť ich metabolickú situáciu, často sťažuje liečbu iných komplikácií (artériovej hypertenzie, srdcových dysrytmií), môže zakryť príznaky ochorení (bezbolestný infarkt myokardu), vyžaduje opatrnosť pri podávaní mnohých liekov (vazodilatanciá) a určuje prognózu diabetikov (8). Komplexný pohľad na postihnutie jednotlivých systémov dáva Tab. 2**.**

2.1. Kardiovaskulárna autonómna neuropatia.

Najčastejším prejavom je pokojová tachykardia, často asymptomatická, niekedy pociťovaná ako búšenie srdca. Menej častá býva ortostatická hypotenzia, ktorá sa prejavuje závratmi po náhlom postavení sa, zriedkavo býva zahmlenie zraku, celková slabosť, pocit neistoty pri chôdzi, nausea až synkopa následkom hypoxie mozgu. Početné prospektívne štúdie jasne ukázali, že diabetici s kardiovaskulárnou autonómnou neuropatiou dokázanou pomocou zníženej variácie frekvencie srdca majú významne horšie prežívanie ako tí, čo túto komplikáciu diabetu nemajú (9).

*2.1.1 Syndróm kardiálnej denervácie***.** Prejavuje sa zrýchlenou akciou srdca už v pokoji a v najťažších prípadoch až tzv. fixovanou, nemennou frekvenciou srdca. Ojedinele sa popisuje až 130 úderov srdca za minútu. Súčasne býva prítomná aj porušená diurnálna variácia frekvencie srdca s vyššími hodnotami v nočných hodinách. Opakovane bolo dokázané, že diabetici s autonómnou neuropatiou majú predĺžený QT interval na pokojovom EKG, zvýšenú QT disperziu, čo môže znamenať zvýšenú arytmogenicitu myokardu, najmä pri súčasnej hypertrofii ľavej komory. Náhle úmrtia, ktoré sa popisujú častejšie u týchto pacientov, možno vysvetliť okrem uvedeného aj poruchou regulácie ventilácie, prejavujúcou sa napr. aj pri úvode do celkovej anestézy, kedy môže dôjsť ku kardiorespiračnej zástave. Je preto vhodné vyšetriť autonómny nervový systém u diabetikov pred plánovanou operáciou v celkovej anestéze. K zlej prognóze týchto pacientov môže prispievať aj asymptomatická ischémia, vyúsťujúca do asymptomatického infarktu myokardu (7, 9).

2.1.2 Ortostatická hypotenzia. Charakterizuje ju pokles systolického krvného tlaku o 20-30 mmHg pri zmene polohy tela z ľahu do stoja. Za normálnych okolností sa zvyšuje periférna rezistencia, zvyšuje sa výdaj i frekvencia srdca, čo je spôsobené zvýšeným uvoľňovaním katecholamínov. Autonómna neuropatia je však spojená so zníženým uvoľňovaním noradrenalínu a poruchou periférnej vazokonstrikcie po postavení. Porucha môže byť aj niekoľko rokov asymptomatická. Príznaky môžu byť slabosť, točenie hlavy, poruchy zraku až synkopy. Je potrebné rozlišovať medzi dvomi typmi ortostatickej hypotenzie. **Hypoadrenergný** typ je typickou poruchou spojenou s autonómnou neuropatiou spôsobená sympatikovou denerváciou a títo pacienti nereagujú na postavenie adekvátnym zvýšením pulzovej frekvencie. **Hyperadrenergný** typ je charakterizovaný normálnou alebo až zvýšenou reakciou noradrenalínu na postavenie, prejavuje sa tachykardiou a môže ísť o kompenzatórnu reakciu na zníženie intravaskulárneho objemu (zníženie počtu červených krviniek, veľké varixy dolných končatín) (8).

*2.1.3 Abnormálna kardiovaskulárna reakcia na telesné cvičenie***.** Typická je znížená tolerancia telesnej záťaže so zníženou spotrebou kyslíka pri telesnej záťaži u pacientov s autonómnou neuropatiou bez evidentného ochorenia srdca. Znižovanie tolerancie telesnej záťaže sa zhoršuje so stupňom poruchy. Najhoršia je pri ortostatickej hypotenzii. Preto je vyšetrovanie autonómneho nervového systému veľmi dobrým ukazovateľom schopnosti diabetikov pre zaradenie do tréningových programov telesného cvičenia (8).

*2.1.4 Vazomotorické abnormality***.** Tieto poruchy tiež významne ovplyvňujú patogenézu syndrómu diabetickej nohy. Spočiatku býva abnormálna vazokonstrikcia arteriol spojená s pocitom chladu a bolestivosti v nohách najmä v chladnom prostredí. Sympatiková denervácia neskôr zapríčiňuje vznik arterio-venóznych shuntov, čím sa znižuje prietok krvi v nohe a okysličenie tkanív. Rozširujú sa žily, tvoria sa edémy. Sympatiková denervácia má úzky vzťah ku vzniku Mönckebergovej mediokalcinózy.

2.2 Gastrointestinálna autonómna neuropatia.

Dysfunkcia gastrointestinálneho traktu sa často sa podceňuje aj keď je pomerne častá. Vyskytuje sa až u 60% diabetikov.

*2.2.1 Funkčné poruchy ezofágu***.** Pri tejto pomerne častej poruche subjektívne ťažkosti pacientov bývajú zriedkavé (dysfágia, odynofágia) pri zníženej peristaltike ezofágu.

2.2.2 Atónia žalúdka (gastroparesis diabeticorum). Táto komplikácia je veľmi častá, postihuje viac ako 50% diabetikov. Okrem autonómnej neuropatie dôležitú úlohu mávajú aj poruchy sekrécie niektorých gastrointestinálnych hormónov, zúčastňujúcich sa na regulácii motility žalúdka. Dôležitá je však aj aktuálna hodnota glykémie, pretože pretrvávajúca hyperglykémia spomaľuje motilitu žalúdka. Počas hyperglykémie je pociťovanie roztiahnutia žalúdka väčšie ako pri euglykémii. Akútna hyperglykémia výrazne redukuje eferentnú aktivitu blúdivého nervu. Diabetická ketoacidóza sa často prejaví anorexiou, nauseou a vracaním pri akútnej stáze v žalúdku. Pri autonómnej neuropatii je u diabetikov znížené uvoľňovanie motilínu, ktorý má prokinetické vlastnosti, i zvýšené hodnoty gastrínu nalačno, i po jedle. Zvýšené hodnoty gastrínu vedú až k diabetickému pseudo-Zollinger-Ellisonovmu syndrómu, ktorý je však charakteristický malým množstvom žalúdočnej kyseliny. Porucha vyprázdňovania žalúdka u diabetikov prebieha najčastejšie úplne asymptomaticky. Môže sa však prejaviť pocitom plnosti žalúdka, bolesťou v bruchu, celkovou nevoľnosťou a vracaním (bývajú ranné vracania). Niekedy môže byť prítomná anorexia, nafúknutosť. Hlavným príznakom gastroparézy však môže byť nevysvetliteľné kolísanie glykémií s častými hypoglykémiami a nevysvetliteľnou stratou telesnej hmotnosti. Hypoglykémie vznikajú následkom spomalenia transportu potravy a vystriedané sú kontraregulačnou hyperglykémiou. Stabilizácia poruchy pomocou prokinetík v týchto prípadoch môže pomôcť zlepšiť metabolickú kompenzáciu. Vždy je nutné vylúčiť peptický vred, vred duodena, gastritídu a rakovinu žalúdka

*2.2.3 Atónia žlčníka***.** Typické je zväčšenie žlčníka až na trojnásobok a jeho slabá kontraktilita, čo môže byť príčinou častejšieho výskytu cholecystolitiázy.

2.2.4 Diabetická hnačka (enteropatia). Postihnutých býva približne 20% diabetikov. Príčinou býva stáza črevného obsahu so súčasným premnožením črevných baktérií, zvýšenie črevnej motility pri nadprodukcii žlčových kyselín, ale aj zníženie exokrinnej sekrécie pankreasu. Stolice bývajú vodnaté, hnedej farby, homogénne a bez prímesí krvi či hlienu, bez bolestí. Počet stolíc býva 10-30 za 24 hodín, zvyšuje sa po jedle a v noci. Často býva prítomná aj inkontinencia stolice pri znížení tonusu análneho sfinktera a tenezmy. Typické sú intermitentné epizódy hnačiek, trvajúce dni až týždne. Niekedy sa strieda hnačka s obstipáciou, môže vzniknúť až megakolon.

*2.2.5 Diabetická obstipácia***.** Je považovaná za najčastejšiu poruchu motility gastrointestinálneho traktu s výskytom až u 60% diabetikov. Príčinou je atónia hrubého čreva s hypomotilitou a predĺženým časom priechodnosti čreva. Komplikáciou býva megakolon, ale aj ulcerácia alebo perforácia čreva. Vždy je nutné vylúčiť striktúru čreva, alebo neoplazmu (8).

2.3. Urogenitálna autonómna neuropatia.

*Dysfunkcia močového mechúra***.** Pacienti s neurogénnym mechúrom necítia, že ho majú plný. Porucha sa začína asymptomaticky, bez subjektívnych ťažkostí. Postupne sa predĺžujú intervaly medzi močením. Typické je, že pacienti v noci nepotrebujú močiť, ráno však majú zvýšené množstvo moču, cez deň močia 1-2 krát spočiatku so zvýšeným úsilím a slabým prúdom, neskôr môžu vyprázdňovať močový mechúr len pomocou tlaku na brucho. V pokročilých štádiách sa reziduálny objem zvyšuje, preplnený močový mechúr je hmatný a najmä pri stresových situáciách dochádza k inkontinencii moču. Stav sa komplikuje častejšími infekciami močových ciest. Vzácne môže neurogénny mechúr zapríčiniť hydroureter a hydronefrózu, čo sme aj my v jednom prípade pozorovali ako *dysfunkciu obličkovej panvičky* (10).

*Sexuálne poruchy***.** Sympatikový nervový systém sa zúčastňuje na orgazme a ejakulácii, parasympatikový spôsobuje erekciu a vaginálnu lubrikáciu. *Impotencia* je najčastejšou sexuálnou poruchou u diabetikov. Vyskytuje sa vo viac ako 50% pacientov a diabetes mellitus, je najfrekventovanejšia organická príčina erektilnej dysfunkcie. Ide o degeneráciu hladkej svaloviny, depozíciu abnormálneho kolagénu a dysfunkciu endotelových buniek. Niektorí pacienti mávajú skoré ochabovanie penisu počas koitu. Úplne chýbajú spontánne erekcie, neskôr sa znižuje aj libido. *Retrográdna ejakulácia* je zriedkavá, spojená s poruchou sympatikovej inervácie vnútorného zvierača močového mechúra. Pocit ejakulácie býva zachovaný, výsledkom je však infertilita. Úplná nemožnosť ejakulácie pravdepodobne signalizuje rozsiahle postihnutie panvového sympatiku a podobne ako retrográdna ejakulácia spôsobuje neplodnosť. *Zníženie vaginálnej lubrikácie* je pravdepodobne najčastejšou príčinou sexuálnych porúch u žien.

2.4. Sudomotorická dysfunkcia.

Táto porucha významne zasahuje do patogenézy syndrómu diabetickej nohy. Poškodenie sympatikových vlákien, ktoré inervujú potné žlazy, vedie k ich atrofii, čím dochádza k *anhidróze* na nohách. Suchá koža môže byť príčinou zvýšenej tvorby otlakov a je aj zraniteľnejšia, teda uľahčuje vznik ulkusov. Neskôr sa pacienti značne potia na hornej polovici tela, táto kompenzačná *hyperhidróza* je hlavne na tvári, šiji a rukách. Môže byť prítomné aj nočné potenie, alebo potenie po jedle.

2.5. Asymptomatická hypoglykémia.

Pacienti mávajú slabšie vnímanie varovných príznakov hypoglykémie a v extrémnych prípadoch upadajú pri hypoglykémii do bezvedomia bez príznakov. Príčinou je znížená reakcia hormónov, najmä adrenalínu, na hypoglykémiu (10).

3. Fokálne a multifokálne neuropatie.

Ich typickou charakteristikou je asymetria symptomatológie. Vznikajú na podklade ischémie (mikroangiopatia, vaskulitídy), alebo chronickej kompresie.

3.1. Kraniálne neuropatie.

Najčastejšie sa vyskytuje poškodenie n. oculomotorius (III. hlavový nerv) s typickým prejavom *diabetickej bolestivej oftalmoplégie*. Manifestuje sa náhle vznikom diplopie, ptózy a divergentného strabizmu. Býva prítomná aj bolesť. Menej často býva postihnutý *n. abducens* (VI. hlavový nerv) a *n. facialis* (VII. hlavový nerv).

3.2. Periférne mononeuropatie.
Vyskytujú sa ako veľmi zriedkavé izolované postihnutie ktoréhokoľvek periférneho končatinového nervu, najčastejšie *n. medianeus*, prípadne *n. ulnaris, n. radialis* na horných končatinách a *n. peroneus, n. femoralis, n. ischiadicus, n. tibialis posterior* na dolných končatinách. Pri postihnutí n. medianus ide o typický obraz *syndrómu karpálneho tunela*, ktorý sa prejavuje spočiatku parestéziami a dysetéziami, prípadne bolesťou na dlaňovej strane palca, ukazováka a stredného prsta, v pokročilých prípadoch je prítomná aj svalová slabosť až atrofie svalov tenaru. Pri potihnutí n. tibialis posterior vzniká *syndróm tarzálneho tunela* s dysestéziami a hypestézou na mediálnej strane chodidla. Neuropatia n. ischiadicus sa manifestuje bolesťou a slabosťou ischiadikom inervovaných svalov (5).

3.3 Proximálna (pelvifemorálna) diabetická amyotrofia. Táto klinická jednotka postupne dostala rôzne názvy (diabetická myelopatia, femorálna neuropatia, proximálna diabetická neuropatia, lumbosakrálna plexopatia) a niekedy sa označuje aj ako amyotrofický pelvifemorálny syndróm (APF syndróm). Vyskytuje sa častejšie u starších diabetikov často len s miernou poruchou tolerancie glukózy. Manifestuje sa ako akútna, alebo subakútna forma. Akútna forma je charakterizovaná náhlou jednostrannou lumbosakrálnou bolesťou, ku ktorej sa pridružuje výrazná ipsilaterálna slabosť svalov panvového pletenca s rýchlym vývojom svalových atrofií, poruchou hybnosti končatín. Subakútna forma sa manifestuje postupne, trvá dlhšie (mesiace) a u niektorých pacientov zanecháva mierny motorický deficit. Zriedkavé sú aj chronické formy, niekedy s až symetrickým postihnutím (*proximálna symetrická diabetická neuropatia*) (8).

3.4. Torakoabdominálna neuropatia.
Manifestuje sa postupne narastajúcou neuralgickou bolesťou na prednej strane dolnej časti hrudníka a hornej časti brucha a to buď jednostranne, alebo zriedkavo aj obojstranne a môže sa rozširovať. Zvyknú byť prítomné aj poruchy citlivosti a ochabnutie paravertebrálnych svalov, ale aj brušných svalov až s lokálnym vyklenutím brušnej steny. Neuropatia spravidla zaniká spontánne do dvoch rokov (8).

DIAGNOSTIKA

Vzhľadom na veľký význam diabetickej neuropatie pri vzniku syndrómu diabetickej nohy vyplýva dôležitosť vyhľadávania – skríningu rizikových nôh a diagnostiky diabetickej periférnej neuropatie.

Základom diagnostiky diabetickej neuropatie je starostlivá *anamnéza*, ktorá sa opiera o pokojové nepríjemné pocity (mravenčenie, brnenie), až bolesti (rôzneho charakteru) na predkoleniach a nohách, ktoré sa zväčša pri chôdzi zmierňujú a sú časté najmä v noci. Menej častá je svalová slabosť pri diabetickej amyotrofii (prevažne motorická neuropatia). *Objektívne vyšetrenie* odhalí suchú, často olupujúcu sa kožu, hyperkeratózy až otlaky, praskliny najmä na pätách, deformácie prstov (kladivkové prsty), alebo aj celej nohy (Charcotova noha), atrofiu svalov a nezriedka aj ulcerácie. *Jednoduché neurologické vyšetrenie môže byť vykonané aj diabetológom, resp. praktickým lekárom.* Používa sa **monofilamentum** priložené na plosku nohy **(tlaková citlivosť)** a kalibrovaná **ladička (vibračná citlivosť),** ktorá sa prikladá na nechtové lôžko palcov na nohách. Iné využiteľné metódy sú vyšetrenie **bolestivej citlivosti** pomocou nezahroteného špicatého predmetu na predkoleniach a nohách, vyšetrenie **ľahkého dotyku** pomocou vaty, vyšetrenie **tepelnej citlivosti** pomocou rozlišovania pocitov po priložení skúmaviek naplnených rozdielne teplou vodou, vyšetrenie **šľachovo-okosticových reflexov** (Achillovej šlachy, patelárne)
Neuropatia je teda veľmi ľahko diagnostikuje v bežnej diabetologickej praxi a podľa jej prítomnosti/neprítomnosti zaraďujeme pacienta do kategórie rizika. **Stupeň rizika 1** je u tých pacientov, ktorí majú prítomnú diabetickú neuropatiu a vyžadujú vyšetrenie nôh každých 6 mesiacov. **Stupeň rizika 2** je u tých pacientov, ktorí majú okrem neuropatie aj poruchu prekrvenia končatín, deformity nôh a vyžadujú kontrolu stavu nohy každé 3 mesiace. **Najvyšší stupeň rizika 3** majú tí pacienti, ktorí už v minulosti mali ulcerácie na nohách. U týchto pacientov je nutná kontrola nôh pri každej návšteve. V prípade, že si lekár nie je istý diagnózou diabetickej neuropatie, alebo sa stav pacienta zhoršuje, indikuje neurologické vyšetrenie. Neurológ overuje diagnózu, klasifikuje neuropatiu, robí diferenciálnu diagnostiku a indikuje v prípade potreby elektromyografické vyšetrenie (8).
V klinickej praxi internistu, diabetológa, či praktického lekára je ešte z hľadiska významu dôležitá diagnostika sudomotorickej autonómnej **neuropatie** (dnes dobre dostupná testovacia náplasť NEUROTEST®) a diagnostika kardiovaskulárnej autonómnej neuropatie pomocou vyšetrovania kardiovaskulárnych reflexov najlepšie spolu so spektrálnou analýzou variácie frekvencie srdca (11).

LIEČBA:

Dôležitá je najmä prevencia vzniku ulcerácií, ktorú možno dosiahnuť pomocou tzv. *kauzálnej liečby* diabetickej neuropatie, čo v praxi znamená dobrú metabolickú kompenzáciu cukrovky s čo najnižšími hodnotami HbA1c. Nie je dôležité, či sa kompenzácia dosiahne perorálnymi antidiabetikami, alebo inzulínom, prípadne ich kombináciou. Dobre akceptovaná je aj *patogenetická liečba* pomocou kyseliny alfa-lipoovej, ktorú je možné podať najprv v trojtýždennej intravenóznej infúzii, potom pokračovať a to aj vyššími dávkami (do 1800 mg) perorálne. V prípade bolestí podávame *symptomatickú liečbu* neuropatie analgetiká (paracetamol, tramadol), prípadne tricyklické antidepresíva (amitriptylin, imipramin) a novšie antidepresíva (duloxetin), antikonvulzíva (gabapentín, pregabalín) (5).

neurotest

„Absencia dôkazu nie je dôkazom absencie.“
William Cowper

Diagnostický test

pre sudomotorickú dysfunkciu a včasnú detekciu syndrómu diabetickej nohy, diabetickej neuropatie

Zahrnuté v najnovších odporúčaniach Toronto Consensus Panel pre diabetickú neuropatiu.

NTINZ0315

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Freeman, R.: Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. Curr Diab Rep 2009, 9: 423-431.
2. Fedele, D. et al.: A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Diabetes Care 1997, 20: 836 – 843.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998, 352: 837 – 853.
4. Kučera, P. et al.: Bolestivé formy diabetickej neuropatie. In: Krahulec, B. et al. Diabetická polyneuropatia II. Bratislava, Arimes 2003: 18 – 35.
5. Kučera, P.: Syndróm diabetickej nohy z pohľadu neurológa. In: Krahulec, B. et al.: Manažment pacienta so syndrómom diabetickej nohy. Bratislava, Veda 2013: 187 – 219.
6. Žúži, M.: Klinický obraz a praktická diagnostika diabetických neuropatií. In: Krahulec, B. et al.: Diabetická polyneuropatia. Bratislava, Lufema 1999: 19 – 53.
7. Krahulec, B.: Diabetická neuropatia. In: Ponťuch, P. et al. Diabetická nefropatia, retinopatia, neuropatia. Martin, Osveta 1993: 96-132.
8. Krahulec, B.: Diabetická neuropatia. In: Mokáň, M. et al.: Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin, Vyd. P+M 2008: 588 – 608.
9. Ziegler, D.: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. In: Boulton, A. et al. Diabetic neuropathy. Aventis Pharma Inc. 2001: 140 – 169.
10. Krahulec, B.: Autonómna neuropatia – klinický význam. In: Krahulec, B. et al.: Diabetická polyneuropatia. Bratislava, Lufema 1999: 73 – 100.
11. Krahulec, B. Význam a možnosti vyšetrovania autonómneho nervového systému u pacientov s diabetes mellitus. Časť 1. Nonivas Cardiol 1995, 4: 154 – 164.

Tabuľka 1

1. Rýchlo reverzibilné neuropatie
1.1. Hyperglykemická neuropatia
2. Perzistujúce symetrické neuropatie
2.1. Distálne senzitívne – motorické neuropatie s prevažným postihntútín hrubých vlákien
2.2. Autonómna neuropatia
2.3. Neuropatia tenkých vlákien
3. Fokálne/multifokálne neuropatie
3.1. Kraniálne neuropatie
3.2. Torakoabdominálne neuropatie
3.3. Fokálne neuropatie končatín
3.4. Proximálne neuropatie
3.5. Kompresívne a úžinové neuropatie

Tabuľka 2

1. Kardiovaskulárna autonómna neuropatia
1.1. Syndróm kardiálnej denervácie
1.1.1. Asymptopatická ischémia myokardu
1.1.2. Predĺžený QT interval
1.2. Ortostatická hypotenzia
1.2.1. Rezistentná polohová artériová hypertenzia
1.3. Abnormálna záťažová reakcia
1.4. Vazomotorické abnormality
2. Gastrointestinálna autonómna neuropatia
2.1. Ezofageálne poruchy
2.2. Gastroparéza
2.3. Atónia žlčníka
2.4. Diabetická hnačka (enteropathia)
2.5. Diabetická obstipácia a inkontinencia stolice
3. Urogenitálna autonómna neuropatia
3.1. Dysfunkcia močového mechúra
3.2. Dysfunkcia obličkovej panvičky
3.3. Sexuálna dysfunkcia
3.3.1. Impotencia
3.3.2. Retrográdna ejakulácia
4. Sudomotorická dysfunkcia
4.1. Anhidróza
4.2. Zvýšené potenie po jedle
4.3. Nočné potenie
5. Pupilárna dysfunkcia
5.1. Porucha pupilárneho reflexu
6. Endokrinné abnormality
6.1. Asymptomatická hypoglykémia
6.2. Porucha hormonálnej kontraregulácie

ZÁSADY LIEČBY DIABETES MELLITUS INZULÍNOM

doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

SchronerMED s.r.o., interná a diabetologická ambulancia, Košice

zbynek.schroner@gmail.com

Súhrn:

Liečba inzulínom je základným pilierom komplexnej starostlivosti o pacientov s DM 1. typu, keďže pacienti s týmto typom DM sú životne závislí na exogénnom podávaní inzulínu. Čo sa týka inzulínovej liečby u diabetikov 2. typu, v dôsledku progresívnej dysfunkcie B- buniek pankreasu, ktorá charakterizuje DM 2. typu, je často potrebná liečba inzulínom aj u týchto pacientov. V súvislosti s liečbou inzulínom sú v súčasnosti diskutované viaceré otázky a to najmä: najvhodnejší iniciálny inzulínový režim predovšetkým u diabetikov 2. typu, kombinácia inzulínu s inými antidiabetikami, onkologická a kardiovaskulárna bezpečnosť inzulínu. Výskum v oblasti predovšetkým nových inzulínových analógov, ktoré lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu, stále pokračuje. Perspektívou inzulínovej liečby sú aj neinjekčné liekové formy inzulínu.

Kľúčové slová: *inzulínová liečba, DM 1. typ, DM 2. typ, onkologická a kardiovaskulárna bezpečnosť, nové inzulínové analógy*

Summary:

Insulin treatment is a basic pillar of complex care of patients with type 1 diabetes mellitus. Patients with type 1 diabetes mellitus are life-dependent from exogenous insulin administration. Due to progressive dysfunction of B-cells of pancreas, which is a key feature of type 2 diabetes, insulin therapy is often necessary in these patients. In relation to insulin therapy, at present there are discussed some questions mainly: the most suitable initial insulin regimen mainly in type 2 diabetics, insulin combination with other antidiabetics, oncologic and cardiovascular safety of insulin. Research, in area especially of new insulin analogues which more closely match normal physiologic insulin secretion, continues. Non- injectable forms of insulin are also perspectives of insulin treatment.

Key words: *insulin treatment, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, oncologic and cardiovascular safety, new insulin analogues*

ÚVOD

Zlomový okamžik pre liečbu diabetes mellitus (DM) predstavuje rok 1921, kedy bol objavený inzulín. Liečba inzulínom podstatne znížila výskyt a ovplyvnila priebeh akútnych hyperglykemických komplikácií, ktoré boli hlavnou príčinou mortality diabetikov v predinzulínovom období. Liečba inzulínom je základným pilierom komplexnej starostlivosti o pacientov s DM 1. typu, keďže pacienti s týmto typom DM sú životne závislí na exogénnom podávaní inzulínu. Čo sa týka inzulínovej liečby u diabetikov 2. typu, v dôsledku progresívnej dysfunkcie B- buniek pankreasu, ktorá charakterizuje DM 2. typu, je často potrebná liečba inzulínom aj u týchto pacientov. Inzulín je indikovaný aj pri gestačnom type DM a to vtedy, keď tento typ DM nie je kompenzovateľný len diétou a tiež za niektorých okolností je nutné jeho podávanie aj pri iných nešpecifických typoch DM (napr. stavy po pankreatektómii).

PÔVOD INZULÍNOV

1.Humánne inzulíny

V súčasnosti v Slovenskej republike (SR) používame iba humánne inzulíny. Vyrábajú sa buď semisynteticky z bravčového inzulínu zámenou jednej aminokyseliny (alanín za treonín v B-reťazci inzulínu) alebo biosynteticky – génovou technológiou, pomocou prenosu rekombinantnej DNA do bunky Escherichia coli alebo Saccharomyces cerevisiae.

2. Inzulínové analógy

Úpravami prirodzenej molekuly inzulínu (zmeny v poradí a/alebo druhu aminokyselinových jednotiek) možno dosiahnuť urýchlenie aj spomalenie jeho resorbcie. Takto sú pripravené jednak rýchlejšie a kratšie účinkujúce prandiálne inzulínové analógy (lispro, aspart, glulisin), jednak stredne dlho a dlhoúčinkujúce bazálne inzulínové analógy (detemir, glargín). Z hľadiska kinetiky inzulínové analógy lepšie napodobňujú fyziologickú postprandiálnu (lispro, aspart, glulisin) alebo bazálnu (glargín, detemir, degludek) sekréciu inzulínu.

TECHNIKA PODÁVANIA, APLIKÁCIA INZULÍNOV

Na podanie inzulínu sa používajú jednorazové inzulínové striekačky, inzulínové perá, príp. inzulínové pumpy.

Inzulínové perá (predplnené, perá na opakované použitie) umožňujú aplikovať inzulín rýchlo, presne a nenápadne, výhodou je aj ľahká manipulovateľnosť a jednoduché nastavenie dávky.

Inzulínovou pumpou (CSII-continuous subcutaneous insulin infusion) trvale podávame tzv. mikrodávky podľa algoritmu, ktorým napodobňujeme bazálnu a prandiálnu inzulínovú sekréciu. Tento spôsob podávania inzulínu treba zvážiť u pacientov, u ktorých podávanie inzulínu obvyklým spôsobom nevedie k žiaducej glykemickej kompenzácii. Indikovaní sú najmä labilní diabetici hlavne 1.typu, ale niekedy aj 2. typu s častými a závažnými hypoglykémiami, diabetici s rozvojom syndrómu neuvedomenia si hypoglykémie, dlhodobo zle kompenzovaní pacienti napriek

intenzifikovanému inzulínovému režimu s použitím prandiálnych a bazálnych inzulínových analógov (rezistentné ranné hyperglykémie, hyperglykémie pred večerou a pred spaním), diabetici s progredujúcimi závažnými orgánovými komplikáciami, diabetičky 1. typu počas gravidity alebo v predkoncepčnom období, diabetici po transplantácii obličky, diabetici s náročným pracovným režimom vyžadujúcim vysoký stupeň flexibility.

Inzulín obvykle aplikujeme subkutánne (iba za niektorých akútnych okolností intravenózne alebo intramuskulárne, a to len krátkoúčinkujúci inzulín). Inzulín najčastejšie aplikujeme do podkožného tkaniva brucha, stehien alebo ramien (1).

ROZDELENIE INZULÍNOV PODĽA KINETIKY ÚČINKU

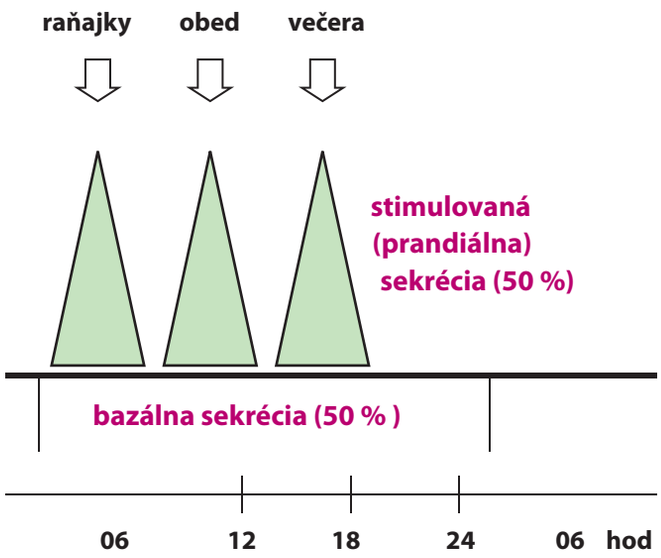
V **tabuľke 1** je rozdelenie inzulínových prípravkov podľa kinetiky účinku.

	Doba účinku	Názov
Prandiálne inzulíny		
➢ humánne ➢ nemodifikované („regular“) inzulíny	nástup: 30 –60min. vrchol: 2-4 hod. trvanie:5-8 hod.	humánny solubilný inzulín
➢ prandiálne inzulínové analógy	nástup: 10-15 min. vrchol: 60-90 min. trvanie: 4-5 hod	lispro aspart glulizín
Bazálne inzulíny		
➢ stredne dlho pôsobiace inzulíny	nástup: 1-3 hod. vrchol:5-8 hod. trvanie : do 18 hod.	biosyntetický humánny NPH inzulín
➢ dlhodobo pôsobiace inzulínové analógy	vyrovnaný, bezvrcholový dlhodobý účinok trvajúci cca 24 hod.	detemir glargín
➢ ultra dlhodobo pôsobiace inzulínové analógy	vyrovnaný, bezvrcholový dlhodobý účinok trvajúci cca 42 hod..	degludek
Kombinované(mixované) inzulíny		
➢ humánne (klasické)	závislé od fixného pomeru (% krátkoúčinkujúcej zložky-regular inzulín k % stredne dlho pôsobiacej zložky-NPH inzulín)	inzulín mix 25, inzulín mix 30
➢ kombinované (premixované) inzulínové analógy	závislé od fixného pomeru (% rýchlopôsobiacej zložky-prandiálny analóg k % stredne dlho pôsobiacej zložky – prandiálny analóg naviazaný na protamín)	lispro mix 25, lispro mix 50, aspart mix 30

FYZIOLOGICKÉ PRINCÍPY INZULÍNOVEJ LIEČBY

Cieľom liečby je čo najlepšie napodobnenie fyziologickej sekrécie inzulínu a dosiahnutie metabolickej kompenzácie podobnej zdravým jedincom. Celková denná produkcia inzulínu je u zdravého človeka asi 20-40 jednotiek. Z toho asi polovica pripadne na bazálnu sekréciu a druhá polovica na stimulovanú sekréciu inzulínu. Na **obrázku 1** je znázornená sekrécia inzulínu za fyziologických podmienok počas 24 hodín.

Obrázok 1. Sekrécia inzulínu za fyziologických podmienok počas 24 hodín



Bazálna sekrécia inzulínu sa u zdravého človeka pohybuje medzi 0,25-1,5 jednotiek za 1 hodinu. Inzulín sa uvoľňuje neustále vo dne aj v noci, v malých dávkach, v 5-15 minútových intervaloch, t.j. pulzne. Z hľadiska časovej dynamiky pozorujeme diurnálny rytmus bazálnej sekrécie inzulínu: t.j. od 4:00 hod. ráno začína produkcia inzulínu stúpať až do obdobia prebudenia resp. 9:00 hod. (denné maximum). Následne dochádza k znižovaniu produkcie inzulínu v období obeda. V období večere sa produkcia inzulínu zvyšuje a potom postupne klesá (denné minimum je medzi polnocou až 3:00 hod. ráno).Význam bazálnej sekrécie inzulínu spočíva predovšetkým v blokáde nadmernej tvorby glukózy v pečeni a v zabezpečení normálnej glykémie v podmienkach nalačno. *Stimulovanou (prandiálnou) sekréciou* sa uvoľňuje inzulín, ktorý sa vyplavuje pri príjme potravy a má kľúčový význam v regulácii postprandiálnej glykémie. Na každých 10-15 gramov sacharidov (1 až 1,5 sacharidovej jednotky) sa uvoľňuje približne 1 jednotka (U) inzulínu.

Podľa stimulačných vplyvov prandiálnu (stimulovanú) sekréciu inzulínu rozdeľujeme do troch období: 1. obdobie: nervová „cefalická“ sekrečná časť, 2. obdobie: gastroenterálna časť (následok uvoľňovania pôsobkov- inkretínov zo žalúdka a tenkého čreva pri trávení potravy), 3. obdobie: vlastná nutričná časť (stimulácia B- buniek Langerhansových ostrovčekov glukózou, niektorými aminokyselinami alebo mastnými kyselinami).

Podľa charakteru vyplavovaného inzulínu v čase hodnotíme počas perorálneho (p.o.) podania glukózy včasnú a neskorú fázu prandiálnej sekrécie inzulínu. Pod včasnou fázou prandiálnej sekrécie inzulínu rozumieme sekréciu inzulínu počas prvých 30 minút po podaní glukózy, táto fáza odpovedá vyplaveniu zásobného inzulínu v sekrečných granulách. Počas neskorej fázy prandiálnej sekrécie inzulínu je vyplavovaný predovšetým novo- syntetizovaný inzulín a jej trvanie sa riadi predovšetkým trvaním hyperglykémie. Do 120 minút po jedle sa hladina inzulínu obvykle normalizuje (1).

V SÚČASNOSTI DISKUTOVANÉ OTÁZKY INZULÍNOVEJ LIEČBY

V súvislosti s liečbou inzulínom sú v súčasnosti diskutované viaceré otázky a to najmä:

1. Najvhodnejší iniciálny inzulínový režim predovšetkým u diabetikov 2. typu

U diabetikov 1. typu od začiatku ochorenia je nevyhnutná kompletná substitúcia inzulínu (substitúcia bazálnej aj prandiálnej inzulínovej sekrécie). Najoptimálnejším spôsobom substitučnej inzulínovej liečby je intenzifikovaný inzulínový režim (IIR)- režim bazálnej dávky a bolusov, ktorý najlepšie napodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu. Jedinú výnimku môže predstavovať obdobie postiniciálnej remisie DM 1. typu (honeymoon period), kedy za určitých okolností situácia dovoľuje iba parciálnu substitúciu inzulínu a to buď iba náhradu bazálnej alebo prandiálnej sekrécie inzulínu. U diabetikov 1. typu, u ktorých sa pomocou IIR nedarí dosiahnuť uspokojivá kompenzácia DM je indikované podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (1).

U pacientov s DM 2. typu výber iniciálneho inzulínového režimu by mal byť individuálny a mal by vychádzať z klinických a laboratórnych charakteristík pacienta. Každý z týchto režimov má svoje zdôvodnenie, prednosti, nároky, ale aj nevýhody. Pri výbere iniciálneho inzulínového režimu je nutné vždy zohľadniť aj vek, sociálne zázemie pacienta, prítomné komorbidity. Dôležité je tiež zvážiť aj možné riziko hypoglykémie pri jednotlivých inzulínových režimoch, ktoré hlavne u starších polymorbídnych pacientov môžu mať závažné následky.

V **tabuľke 2** sú uvedené možnosti zahájenia inzulínovej liečbe pri DM 2. typu

Tabuľka 2.

Možnosti zahájenia inzulínovej liečby pri DM 2. typu

➢ Prandiálny inzulín podávaný pred hlavnými jedlami
➢ Bazálny inzulín 1-krát denne
➢ Kombinované (mixované) inzulíny
➢ Intenzifikovaný inzulínový režim (koncepcia bazálnej dávky a prandiálnych bolusov)

Dôvody pre začatie liečby *prandiálnymi bolusmi inzulínu* vychádzajú z patofyziológie DM 2. typu. V ranných fázach DM sa deficit sekrécie inzulínu prejavuje hlavne vo včasnej postprandiálnej fáze to znamená, že organizmus sa ťažšie vyrovnáva s glykémiou po jedle. Keďže postprandiálne hyperglykémie sú hlavne dôsledkom straty včasnej fázy prandiálnej (stimulovanej1) sekrécie inzulínu, je predpoklad, že prandiálne bolusy inzulínu môžu tento defekt riešiť efektívnejšie ako bazálne inzulíny. Výhodou prandiálnych bolusov inzulínu je tiež, že umožňujú flexibilitu a jednotlivé dávky sa ľahko titrujú. Pri režime prandiálnych bolusov sa ako výhodnejšie ukazujú prandiálne inzulínové analógy oproti bežným humánnym nemodifikovaným ("regular") inzulínom. V **tabuľke 3** sú výhody použitia prandiálnych inzulínových analógov oproti bežným humánnym nemodifikovaným („regular") inzulínom.

Tabuľka 3. Výhody použitia prandiálnych inzulínových analógov oproti bežným humánnym nemodifikovaným („regular") inzulínom

Lepšie napodobňujú fyziologickú prandiálnu odpoveď ➢ podanie tesne pred jedlom (prípadne po jedle) ➢ lepšie spracovanie postprandiálnych glykémií ➢ nižšie riziko hypoglykémií ➢ redukcia vnútrodenných oscilácií glykémií
Konštantnejšie vstrebávanie inzulínu redukcia medzidenných variácií
Nižšia interprandiálna inzulinémia ➢ menší prírastok na hmotnosti ➢ nižšie riziko retencie tekutín
Väčšia flexibilita pohodlnosť, viac osobného a pracovného času

Nevýhodou tohto režimu je častejší počet aplikácií inzulínu, čo mnohí pacienti odmietajú. Režim podávania prandiálneho inzulínu pred hlavnými jedlami je ako iniciálny inzulínový režim vhodný najmä u edukovaných a motivovaných pacientov s potrebou flexibility a u ktorých dominujú postprandiálne hyperglykémie. Tento režim je efektívny pri nižších iniciálnych hodnotách glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}.). S progresiou ochorenia je nutná aj substitúcia bazálnej sekrécie pomocou pridania bazálneho inzulínu.

Režim podávania bazálneho inzulínu 1-krát denne je najpohodlnejší režim, podávame ho obvykle s orálnymi antidiabetikami (OAD) podľa pacientovho denného režimu a glykemického profilu. Vhodný je u pacientov s nižšou vstupnou hodnotou HbA_{1c} a u ktorých dominujú preprandiálne hyperglykémie. Bazálne inzulínové analógy (glargín, detemir) majú v porovnaní s NPH inzulínom nižší výskyt nočnej hypoglykémie a nižší prírastok na hmotnosti (detemir). Po približne 1-3 rokov na udržanie dobrej kompenzácie vrátane uspokojivej postprandiálnej glykémie (PPG) je nutná intenzifikácia liečby v zmysle korekcie postprandiálnych vzostupov glykémie (2,3).

Inzulínový režim pomocou premixovaných inzulínov, vzhľadom k tomu, že je menej flexibilný, je vhodný u pacientov s pravidelným režimom dňa, pravidelným príjmom rovnakého množstva sacharidov bez potreby úpravy dávok inzulínu. Tento režim je efektívny hlavne u pacientov s horšou vstupnou glykemickou kompenzáciou. Mnohé z nevýhod klasických humánnych mixovaných inzulínov odstránilo zavedenie premixovaných inzulínových analógov do klinickej praxe. Kombinované (premixované) inzulínové analógy (lispro mix 25, lispro mix 50, bifázický inzulín aspart) majú oproti klasickým humánnym mixovaným inzulínom priaznivejší farmakokinetický profil, majú rýchlejší nástup účinku, teda ich podávanie je spojené s nižšími postprandiálnymi glykémiami. Premixované analógy umožňujú pohodlnú aplikáciu injekcií bezprostredne pred jedlom a vyznačujú sa

tiež menšou variabilitou v nástupe aj v trvaní účinku oproti klasickým mixovaným inzulínom (4).

Intenzifikovaný inzulínový režim (kompletná substitúcia inzulínu v režime bazálnej dávky a prandiálnych bolusov) je ako iniciálny inzulínový režim režim väčšinou nutný len u pacientov so zlou vstupnou glykemickou kompenzáciou (HbA_{1c} > 10 %) a súčasne prítomnými klinickými prejavmi (polyúria, polydipsia, chudnutie).

V súčasnosti sa však liečba inzulínom u pacientov s DM 2. typu začína zvyčajne veľmi neskoro. Tkáč a spol. v prieskume, ktorý bol vykonaný v ambulanciách 29 praktických diabetológov v SR zistili, že liečba inzulínom v sledovanom súbore 635 diabetikov 2. typu bola začatá v priemere po 10,2 ± 7,2 roka od stanovenia diagnózy DM, priemerná hodnota HbA1c pri ktorej bola nasadená liečba inzulínom bola 9,2± 1, 6 % (5). Príčinou tejto situácie je jednak odmietanie liečby inzulínom zo strany pacienta (hlavne strach z aplikácie injekcií, obava, že nasadenie inzulínu znamená už konečné štádium jeho ochorenia), jednak sú to prekážky na strane lekára (obava z náročnosti inzulínového režimu, nedostatok času a zdrojov na edukáciu pacienta a monitorovanie liečby, obava z prírastku na hmotnosti a obava z výskytu hypoglykémií pri inzulínovej liečbe). Mnohé z týchto obáv však dnes už možno prekonať vďaka moderným inzulínovým prípravkom a precíznej aplikačnej technike (6).

V **tabuľke 4** sú hlavné výhody včasnej liečby inzulínom u pacientov s DM 2. typu (7).

Tabuľka 4. Hlavné výhody včasnej liečby inzulínom u pacientov s DM2. typu

➢ Rýchle zlepšenie glykemickej kompenzácie
➢ Výraznejší účinok na glykémie v porovnaní s orálnymi antidiabetikami (inzulín je najúčinnejším liekom na zníženie hyperglykémie)
➢ Včasné zahájenie inzulínovej liečby môže pomôcť výrazne znížiť riziko rozvoja chronických komplikácií DM 2. typu
➢ Možnosť individualizovaného nastavenia inzulínového režimu a úpravy dávok inzulínu
➢ Minimum kontraindikácií

2. Kombinácia inzulínu s inými antidiabetikami

Vzhľadom k možnému zníženiu celkovej dávky inzulínu a redukcii prírastku na hmotnosti je u diabetikov 2. typu dlhoročne najčastejšie kombinovaná liečba inzulínu s metformínom. Podľa niektorých rozsahom menších štúdií je vhodná kombinácia inzulínu spolu s metformínom aj u diabetikov 1. typu, ktorí majú nadhmotnosť alebo sú obézni, majú vysokú dennú dávku inzulínu a neuspokojivú metabolickú kompenzáciu. V súčasnosti na Slovensku však použitie metformínu v uvedenej indikácii (DM 1 typ) nie je v klinickej praxi povolené (8).

Možná, aj keď menej častá je pri DM 2. typu kombinácia inzulínu s inzulínovými sekretagogami (SU deriváty, deriváty meglitinidu). Pri pridaní bazálneho inzulínu pokračovanie v liečbe inzulínovými sekretagogami môže minimalizovať iniciálne zhoršenie glykemickej kompenzácie. Ak však začneme liečbu prandiálnym alebom premixovaným inzulínom vtedy je vhodné sekretagogum vynechať.

Kombinácia inzulínu s tiazolidíndiónmi (TZD), aj keď je v SR povolená, je predovšetkým pre zvýšené riziko edémov, srdcového zlyhávania a prírastku na hmotnosti dosť riziková a preto relatívne zriedkavá.

V súčasnosti sa dostáva do popredia kombinácia inzulínu s liekmi založenými na účinku inkretínov (DPP-4 inhibítory a agonisty GLP-1 receptorov). Od 1. 7. 2013 je v SR možné použitie kombinácie DPP4-inhibítorov s inzulínom. Výhodou tejto kombinácie nie je len zlepšenie glykemickej kompenzácie, ale aj možné zníženie dávky inzulínu, nižší výskyt hypoglykémie bez prírastku na hmotnosti v porovnaní so stratégiou zvyšovania dávky inzulínu. Kombinácia GLP-1 agonistov s bazálnym inzulínom má aditívny účinok na zníženie glykemických parametrov (bazálny inzulín ovplyvňuje hlavne glykémie nalačno a GLP-1 agonista PPG), pri nižšej dávke inzulínu, bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Minimalizovaný je tiež vzostup hmotnosti pri tejto kombinácii. Európska lieková agentúra (EMA) už túto kombináciu schválila, v súčasnosti platné indikačné obmedzenie v SR zatiaľ túto kombináciu neumožňuje (9).

EMA nedávno schválila aj použitie kombinácie inzulínu s SGLT2 inhibítormi. Príchod tejto novej skupiny OAD na Slovensko sa očakáva v blízkej budúcnosti (10).

3. Inzulín a kardiovaskulárna bezpečnosť

Vzhľadom k tomu, že pacienti s DM majú zvýšenú kardiovaskulárnu (KV) morbiditu aj mortalitu, cieľom ich liečby by nemalo byť iba zlepšenie kompenzácie DM, ale predovšetkým zníženie ich celkového KV rizika. Z tohto dôvodu je v súčasnosti veľká pozornosť zameraná aj na KV bezpečnosť inzulínovej, ale aj celej antidiabetickej liečby. Potenciálny KV prínos inzulínu z výsledkov experimentálnych a preklinických prác spočíva v jeho protizápalovom, antioxidačnom, antitrombotikcom účinku. Podávanie inzulínu vedie tiež k zlepšeniu endoteliálnej dysfunkcie, významné sú tiež priame účinky inzulínu v myokarde, kde jeho vazodilatačný vplyv na koronárne artérie zvyšuje myokardiálnu perfúziu. Inzulín zvyšuje aj kontraktilitu myokardu a má tiež antiapoptotické účinky na kardiomyocyty. Má tiež pozitívny vplyv na sérové koncentrácie lipidov. Samozrejme nezanedbateľnú úlohu v jeho potenciálnom KV prínose má tiež jeho účinok na zníženie glykémie, či už lačnej alebo PPG, a tiež glykemickej variability (11).

Extenzia štúdie DCCT (DCCT-EDIC) u diabetikov 1. typu dokázala signifikantné zníženie KV komplikácií v skupine inzulínom intenzívnejšie liečených pacientov (12).

U diabetikov 2. typu je z hľadiska zníženia KV komplikácií dôležité správne načasovanie inzulínovej liečby, optimálny

inzulínový režim prinášajúci uspokojivú kompenzáciu s minimálnym rizikom hypoglykémie. Štúdie dokazujú, že tento cieľ je možno lepšie dosiahnuť s použitím inzulínových analógov v porovnaní s humánnymi inzulínmi. Z dostupných inzulínových analógov má najpodrobnejšie doklady o KV bezpečnosti bazálny inzulínový analóg glargín vďaka nedávno ukončenej štúdii ORIGIN, ktorá preukázala neutrálny vplyv včasnej liečby týmto inzulínom na incidenciu KV komplikácií (13). Všeobecne možno predpokladať, že aj liečba ostatnými inzulínovými analógmi bude pravdepodobne KV bezpečnejšia než liečba humánnymi inzulínmi v dôsledku nižšieho výskytu hypoglykémií a menšej intraindividuálnej variabilite ich pôsobenia.

4. Inzulín a onkologická bezpečnosť

Medzi najdiskutovanejšie problémy súčasnej diabetológie patrí otázka možného zvýšeného onkologického rizika pri niektorých hlavne bazálnych inzulínových analógoch s dlhodobým účinkom. Pri týchto preparátoch existuje teoretický predpoklad zvýšeného onkologického rizika v dôsledku modifikácie molekuly inzulínu v oblasti reziduí B26-B30 a B10), ktorá môže potencovať jeho rastový účinok predlžením väzby na inzulínový receptor a zvýšením väzby na receptor IGF-1. Diskusiu vyvolali predovšetkým v roku 2009 publikované výsledky nemeckého registra, ktoré ukázali vyšší výskyt nádorov u pacientov liečených inzulínom glargín. Klinické údaje z iných randomizovaných štúdií, analýz švédskeho, britského, francúzskeho registra tento nález však nepotvrdili. Štúdia ORIGIN, ktorá sledovala viac ako 12 000 pacientov po dobu 7 rokov dokázala onkologickú bezpečnosť inzulínu glargín (13). Čiže v súčasnosti platí, že neexistuje relevantný dôkaz o zvýšenom riziku karcinómov pri inzulínových analógoch v porovnaní s humánnymi inzulínmi, vrátane inzulínu glargín 14).

PERSPEKTÍVY INZULÍNOVEJ LIEČBY

Výskum v oblasti predovšetkým nových inzulínových analógov, ktoré lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu, stále pokračuje. V roku 2013 EMA schválila použitie nového ultra-dlho účinkujúceho bazálneho inzulínového analógu - *degludeku* v klinickej praxi. Do klinickej praxe v SR prišiel v júli 2014. Degludek ma dlhú dobu účinku presahujúcu 24 hodín a veľmi stabilný a predikovateľný účinok s nízkou variabilitou, umožňujúcou jeho podávanie 1-krát denne, a to aj v rôznu dennú dobu (15-17).

V štádiu klinického testovania sú aj iné dlhodobo a krátkodobo pôsobiace inzulíny (pegylovaný inzulín lispro, inzulín glargín s koncentráciou 300j/ml, koncentrovaný analóg inzulínu lispro U-200 a ďalšie). Zatiaľ však tieto inzulíny nie sú schválené na použitie v bežnej klinickej praxi (18, 19).

Vo vývoji je aj ultrakrátko pôsobiaci inzulín (linjeta), ktorý má o 18 minút rýchlejší nástup účinku ako inzulín lispro a o 33 minút ako regulárny humánny inzulín, čiže má potenciál lepšie korigovať včasné PPG (6).

Keďže v súčasnosti len jedine možná injekčná aplikácia inzulínu je často pacientmi vnímaná ako zaťažujúca, vedci neustále hľadajú alternatívne (neinjekčné) spôsoby jeho aplikácie. Všetky doteraz uskutočnené štúdie s neinjekčne (inhalačne, bukálne, orálne, transdermálne) podávaným inzulínom sa zhodujú v tom, že pacienti v psychologických dotazníkoch dávajú prednosť tejto liečbe. Najbližšie k uvedeniu do praxe bol projekt inhalačného inzulínu, avšak pre rôzne komplikácie, finančnú náročnosť, nutnosť podávania vysokej dávky a nevýrazný klinický prínos v porovnaní s prandiálnymi inzulínovými analógmi bola väčšina výskumu s týmto typom inzulínu zastavená (20).

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Schroner Z. Súčasnosť a perspektívy inzulínovej liečby. Interná med., 2007, 7, 1: 7-15.
2. Inzuchci SE., Bergenstal RM., Buse JB. et.al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia, 55, 2012: 1577-1596.
3. Uličiansky V, Schroner Z. Čo prináša najnovšie stanovisko (Position Statement) Americkej diabetologickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) pre klinickú prax? Interná Med, 2012, 4, 12: 154-161.
4. Schroner Z, Uličiansky V. Dôvody iniciácie inzulínovej liečby pomocou premixovaných inzulínových analógov u pacientov s diabetes melliltus 2. typu. Diabetes a obezita, suppl. 2013: 7-11.
5. Tkáč I, Lacka J. Glykemická kompenzácia diabetikov 2. typu pri začatí liečby inzulínom. Diabetes a obezita, 2005, 10: 25-31.
6. Donner T, Muñoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 1405-1413.
7. Perušičová J. Léčba inzulínem. Postgraduální medicina, 2011, 13, 4: 434-440.
8. Schroner Z, Uličiansky V. Minulosť, súčasnosť a perspektívy liečby metformínom. Diabetes a obezita, 2010, 11, 20: 45-49.
9. Uličiansky V, Schroner Z, Mokáň M, Galajda P. Súčasné trendy v liečbe inzulínom pri diabetes mellitus 2. typu. Diabetes a obezita, 2013, 13, 25: 53-68.
10. Súhrn charakteristických vlastností lieku dapagliflozín (forxiga®), 2012.
11. Haluzík M, Trachta P, Mráz M. Léčba inzulínem a kardiovaskulární komplikace.DMEV, 20134, 16, 3: 138-143.
12. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Diabetes Care, 1999, 22, s. 99-111.
13. The ORIGIN trial investigators. Basal insulin and cardiuovascular and other outcomes in dysglycemia. N. Engl. J. Med., 2012, 367, 4: 319-328.
14. Galajda P. Diabetes mellitus a nádory. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P, Mokáň M. Diabetes mellitus v zrelom veku, Martin 2013, 171s. .
15. Gough SCL, Harris S, Woo V, et.al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long--acting basal insulin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2013, 15: 301-309.
16. Grunberger G. The need for better insulin therapy. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2013, 15, suppl. 1.: 1-5.
17. Súhrn charakteristických vlastností lieku dapagliflozín (forxiga®), 2013.
18. Haluzík M. Inzulín degludek a další novinky z oblasti dlouhodobě pusobících inzulínu. DMEV, 2013, 16: 200-208.
19. Zinman B. Newer insulin analogs: advances in basal insulin replaement. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2013, 15, suppl. 1.: 6-10.
20. Kvapil M. Perorální inzulín: naděje umírá poslední. Kvapil M, et.al. Diabetologie 2013. 2013; Triton, 325s.

Už 25 rokov
prinášame bezpečnosť do Vášho podnikania

PROMPt
tlačiareň cenín, a. s.

Ponúkame Vám:

- chránené tlačoviny
- cenné papiere
- zmenky
- vstupenky
- peňažné poukážky
- šeky
- stieracie žreby
- hologramy
- razba
- stravné lístky
- preukazy
- bežná polygrafia
- číslovanie
- tlač variabilných dát
- čiarové kódy

Pre Vás digitálne a teraz farebne

PROMPt, tlačiareň cenín, a. s. • Jozefa Hagaru 9, 831 51 Bratislava
tel.: 02/32 33 57 02, 32 33 57 03 • e-mail: obchod@prompt.sk

www.prompt.sk

Diabetológia VIP 2015
Súhrn odborných článkov
Ročník I.

Odborný garant publikácie: prof. Mokáň Marián a prof. Galajda Peter
Vydal: Spido s.r.o., Grösslingová 2502/60, 811 09 Bratislava 1, SR, IČO: 35703546, tel+fax: 02/52 92 13 08, www.spido.sk
Jednateľka: Zuzana Honz, zuza.honz@spido.sk, tel: 0903 726 127
Redakcia: Alena Veselá, alena.vesela@spido.sk
Jazyková korektúra: Roman Honz st., romanhonz@gmail.com
Grafická úprava: Eva Malíšková
Tlač: PROMPt, tlačiareň cenín, a.s., Jozefa Hagaru 9, 831 51 Bratislava, www.prompt.sk
ISBN: 978-80-971359-2-8
NEPREDAJNÉ!

Upozornenie: Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých odborných článkov, ktoré sú uvedené v publikácii. Všetky príspevky podliehajú autorským právam. Reprodukcia, kopírovanie a akékoľvek rozširovanie obsahu, textov, grafov a obrázkov je možné len so súhlasom vydavateľa. Reklamné prezentácie sú firemnými necenzurovanými informáciami, za ktoré zodpovedajú ich autori a firmy samotné, nie redakcia.

Prírodné produkty od Dr. AUER® - podpora výživy diabetických a redukčných diét

Dietetické doplnky od Dr.Auera® vo forme kapsulí na báze rastlinných extraktov boli vyvinuté medzinárodnou skupinou odborníkov a ich zloženie využíva dlhoročné poznatky tradičnej indickej prírodnej medicíny (Ájurveda). Základné suroviny sa získavajú extrakciou rastlín pestovaných na plantážach v oblasti Indického oceána (India, Srí Lanka), kde majú tie najlepšie klimatické podmienky pre svoj rast a vysoký obsah účinných látok. Firma Dr. Auer® garantuje, že celý výrobný proces od zberu čistej rastliny až po finalizáciu výroby v Rakúsku je dôsledne kontrolovaný a spĺňa najvyššie požiadavky na čistotu, kvalitu a bezpečnosť produkcie podľa zásad GMP.

Exadipin®

Dietetická potravina pre osobitné medicínske účely (bilančné diéty) pre diétny režim pri diabete 2.typu a pri redukcii hmotnosti

Exadipin® v kapsuliach je kvalitný produkt od **Dr. Auera®** s medzinárodne registrovanou ochrannou známkou a garanciou farmaceutickej kvality, ktorá zaručuje maximálnu bezpečnosť produktu. Obsahuje vyváženú zmes rastlinných extraktov z indickej rastliny Salacia reticulata a vitamínu D3 (cholekalciferol).

Salacia reticulata

Tento druh indickej rastliny je známy svojimi priaznivými účinkami a už po tisícročia sa používa v tradičnej indickej medicíne na znižovanie hladiny krvnej glukózy, k redukcii nadváhy a obezity a na potláčanie pocitu hladu a chuti na sladké. Priaznivé účinky rastliny Salacia reticulata, ktorá je obsiahnutá v prípravku **Exadipin®**, sú dnes potvrdené mnohými vedeckými štúdiami* (viď www.exadipin.sk).

Ako účinkuje Salacia reticulata?

Aktívnymi zložkami rastliny Salacia reticulata sú alfa-glukozidázové inhibítory (Salacinol a Cotalanol), ktoré pôsobia v tenkom čreve, kde brzdia štiepenie vysokosacharidických zložiek potravy na glukózu a tým znižujú glykemický index prijatej potravy. Množstvo vstrebaných krvných cukrov sa tak zminimalizuje a obmedzia sa prudké vykyvy glykémie po jedle. Hladina krvnej glukózy sa stabilizuje, čo je základným predpokladom pre dobrú kompenzáciu cukrovky. Nízka a stabilná hladina glykémie bez výrazných prebytkov krvnej glukózy zároveň minimalizuje príčiny nadváhy a obezity a zabraňuje ukladaniu nežiadúcich tukových zásob.

Kedy a komu sa odporúča prípravok Exadipin?

Exadipin® v kapsuliach sa odporúča užívať ako dietetický doplnok k výžive diabetikov 2.typu bez rizika hypoglykémie. U doposiaľ neliečených pacientov s podozrením na poruchy metabolizmu cukrov môže byť výborným pomocníkom v počiatočnom štádiu diabetu na podporu diétneho režimu. U ľudí s nadváhou a obezitou je Exadipin® doporučený na zvýšenie efektu redukčných diét. Zároveň je určený všetkým, ktorí si chcú udržať primeranú hmotnosť zdravým spôsobom, bez hladovania a nutkavej chuti na jedlo. Vhodný je pre ženy aj mužov všetkých vekových kategórií. Pre lepší efekt sa doporučuje užívať denne minimálne po dobu 3 mesiacov.

Vedľajšie účinky

Užívanie **Exadipinu®** je bezpečné a bez rizika hypoglykémie. Pri jeho užívaní neboli až doposiaľ zaznamenané žiadne vedľajšie účinky. Môže sa užívať súčasne s lekárom predpísanými liekmi.

Exadipin® žiadajte v lekárňach

Coccinia D®

Dietetická potravina pre osobitné medicínske účely (bilančné diety) pre diétny režim pri Diabetes Mellitus 1. aj 2.typu

Coccinia D® v kapsuliach predstavuje unikátnu kombináciu extraktu z indickej rastliny Coccinia indica a vitamínu D3 (cholekalciferol) od **Dr. Auera®** s medzinárodne registrovanou ochrannou známkou a garanciou farmaceutickej kvality, ktorá zaručuje maximálnu bezpečnosť produku.

Coccinia Indica - je po stáročia dôležitou súčasťou tradičnej indickej prírodnej medicíny. Mnoho odborných a vedeckých štúdií* (viď www.coccinia.sk) aj v dnešnej dobe preukázalo efekt tejto rastliny pri znižovaní hladiny krvnej glukózy a krvných tukov. Rastlinné zložky (terpenoidy, flavonoidy), ktoré sú obsiahnuté v rastline Coccinia Indica ovplyvňujú laktátdehydrogenázu v glykolytickom metabolizme, lipoprotein-lipázovú aktivitu v lipolytickom metabolisme a upravujú aktivitu glukózo-6-fosfatázy.

Komu je Coccinia D určená?

Vďaka jedinečnému zloženiu **Coccinia D®** v kapsuliach vyhovuje nutričným požiadavkám diabetikov 1. aj 2.typu, pri inzulínovej rezistencii a na podporu metabolizmu cukrov a tukov. Komplex účinnych rastlinných zložiek pomáha regulovať hladinu glukózy v krvi a zároveň mierne upravuje hladinu krvných tukov. Tým môže priaznivo ovplyvniť kompenzáciu diabetu a pôsobiť pri zmierňovanie diabetických komplikácií.

Vitamín D3 - zlepšuje glykemickú kontrolu u diabetikov a znižuje inzulínovú rezistenciu.

Coccinia D® môže podporovať účinky liekov predpísaných lekárom (včítane inzulínovej liečby), ale nemôže ich plne nahradiť. Okrem správnej výživy je potrebné dbať na primeraný životný štýl, dostatočný pohyb, kontrolu hmotnosti a užívanie lekárom predpísaných liekov. Coccinia D® by sa mala užívať pod lekárskym dohľadom.

Vedľajšie účinky

Pri užívaní **Coccinia D®** neboli až doposiaľ preukázané vedľajšie účinky, pri prípadnom predávkovaní nedochádza hypoglykémií.

Nákup je možný len cez e-shop

Objednávky a bližšie informácie na www.coccinia.sk

Viac informácii o produktoch od Dr. AUER® na indica@slovanet.sk a www.indica.sk, www.dobraglykemia.sk