

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

41.

MANAŽMENT A LIEČBA CHRONICKÝCH KOMPLIKÁCIÍ DIABETES MELLITUS

1 Úvod

Diabetes mellitus (DM) patrí medzi časté, medicínsky závažné a vysoko nákladové chronické ochorenia. V dôsledku akútnych a chronických komplikácií sa významnou mierou podieľa na chorobnosti, úmrtnosti a zhoršovaní kvality života u pacientov. Ak sa DM adekvátne nelieči, skracuje očakávanú dĺžku života až o 25 – 30 %. V súčasnosti je DM hlavnou príčinou slepoty, zlyhania obličiek, ako aj amputácií nohy z iných ako pourazových príčin. Nemenej závažná je problematika kardiovaskulárnych ochorení, ktoré sú u diabetikov v porovnaní s bežnou populáciou štyrikrát častejšie, majú horšiu prognózu a náročnejšia je aj liečba. Pacienti s DM majú menšiu možnosť pracovného uplatnenia, sú častejšie práceneschopní a invalidní. V dôsledku choroby sa môžu stať sociálne zraniteľnými, čo ďalej sťažuje spoluprácu s lekárom i samotnú liečbu. Na liečbu pacientov s DM sa v rozvinutých krajinách vynaloží asi 6 až 8 % z celkových nákladov na zdravotníctvo (na liečbu vrátane komplikácií až 15 – 17 %). Pri rastúcom trende výskytu DM ide aj o závažný sociálno-ekonomický a etický problém.

2 Chronické komplikácie DM

Priebeh DM môže komplikovať jednak akútna metabolická dekompenzácia rozličného typu a genézy (liečbe *akútnej komplikácii DM* bol venovaný ME 39/2006), jednak dôsledky dlhodobého morfológického a funkčného poškodzovania tkanív a orgánov organizmu. Tieto komplikácie podstatne zhoršujú prognózu a kvalitu života pacienta s DM.

Chronické komplikácie najčastejšie súvisia s postihnutím ciev. Rozdeľujeme ich na **mikrovaskulárne** (retinopatia, nefropatia, neuropatia) a **makrovaskulárne** (ischemická choroba srdca, mozgu a dolných končatín). Makrovaskulárne komplikácie zvyšujú výskyt kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod, ako aj výskyt gangrény nôh. Pri DM však dochádza k poškodeniu prakticky všetkých tkanív a orgánov tela a k poruchám funkcie viacerých orgánových systémov súčasne.

V tomto metodickom liste sa budeme venovať predovšetkým prevencii a liečbe mikrovaskulárnych komplikácií DM. Z makrovaskulárnych komplikácií tým, ktoré sa týkajú poškodenia dolných končatín (ischemická choroba dolných končatín a diabetická noha).

A. MIKROVASKULÁRNE KOMPLIKÁCIE

DM po rokoch trvania vedie k ireverzibilným zmenám postihujúcim jednotlivé tkanivá organizmu. Z nich najzávažnejšie sú zmeny postihujúce spojivo. Patologický proces je dôsledkom dlhodobo zmeneného metabolizmu tkanív a podieľa sa na ňom

niekoľko mechanizmov: zmeny hemodynamiky, neenzýmová glykácia, polyolová metabolická cesta, oxidačný stres, voľné radikály, proteinkináza C, rastové faktory, imunitné mechanizmy a ďalšie. Predstavujú aktuálne, prípadne potenciálne ciele farmakoterapeutickej intervencie.

Kľúčový faktor v rozvoji mikrovaskulárnych komplikácií predstavuje hyperglykémia. Vzťah hyperglykémie k rozvoju mikrovaskulárnych komplikácií DM bol potvrdený vo viacerých epidemiologických aj intervenčných štúdiách, a to tak u pacientov s DM 1. typu (DM-1) (DCCT) ako aj DM 2. typu (DM-2) (UKPDS). Intenzifikovaná kontrola glykémie (jej priblíženie k normálnym hodnotám) prináša významný pokles výskytu aj progresie jednotlivých komplikácií (tab. 1). Medzi faktory, ktoré akcelerujú vývoj mikrovaskulárnych komplikácií patria arteriálna hypertenzia, nadmerný príjem bielkovín a pravdepodobne aj určitá genetická predispozícia.

Tab. 1. Vplyv intenzívnej glykemickej kontroly na mikrovaskulárne komplikácie

Komplikácia	Prínos intenzívnej glykemickej kontroly	
	DCCT (DM-1)	UKPDS (DM-2)
Retinopatia		
- redukcia výskytu retinopatie	50 %	
- redukcia progresie retinopatie	54 %	
- redukcia rizika preproliferatívnej a proliferatívnej retinopatie	47 %	
- redukcia potreby fotokoagulácie	56 %	27 %
Nefropatia		
- redukcia výskytu mikroalbuminúrie	39 %	33 %
- redukcia progresie albuminúrie	54 %	
- redukcia dvojnásobku kreatinémie		74 %
Neuropatia		
- redukcia výskytu neuropatie	69 %	
- redukcia progresie neuropatie	59 %	

DM-1 – diabetes mellitus 1. typu, DM-2 – diabetes mellitus 2. typu, UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study, DCCT – Diabetes Control and Complications Trial

A.1 Očné komplikácie DM

A.1.1 Diabetická retinopatia (DR) a makulárny edém (ME)

Postihuje pacientov s DM-1 aj DM-2. V prípade DM-1 je však postihnutie častejšie a obvykle aj závažnejšie. DR je v rozvinutých krajinách v súčasnosti najčastejšou príčinou slepoty. Kľúčovú úlohu v patogenéze DR zohráva hyperglykémia. Výskyt DR v závislosti od trvania DM ukazuje tab. 2.

Tab. 2. Výskyt diabetickej retinopatie a proliferatívnej diabetickej retinopatie podľa trvania diabetu

Trvanie ochorenia Typ DM		<5 rokov	5 rokov	10 rokov	15 rokov	20 rokov
DM-1	DR PDR ME	2 – 7 %	23 %	60 %	80 % 26 % cca 30 %	100 % 56 %
DM-2	DR PDR	20 %* 3 – 4 %			60 – 85 % 5 – 20 %	

DR – diabetickej retinopatie, PDR – proliferatívna diabetickej retinopatie, ME – diabetickej edém makuly, *v čase diagnózy

Prevenca a liečba DR z hľadiska diabetológa.

Potrebné je predovšetkým dosiahnuť a dlhodobo udržať čo najlepšiu kontrolu glykémie (prispieva k zníženiu incidencie a spomaleniu progresie DR) a zároveň zabezpečiť odbornú starostlivosť oftalmológa (tab. 3). Zintenzívnenie režimu liečby a dosiahnutie lepšej kontroly glykémie u predtým neuspokojivo liečených pacientov však paradoxne môže viesť k zhoršeniu DR (tzv. Syndróm včasného zhoršenia – angl. early worsening syndrome (EWS)). Súvisí pravdepodobne so vzostupom hladiny IGF-1. Na mieru rizika EWS umožňuje usudzovať hladina HbA1c pred začatím intenzifikovaného režimu. Riziko EWS však nie je dôvodom na odďaľovanie intenzifikácie glykemickej kontroly. Treba však naň pamätať a pred jej začatím indikovať vyšetrenie očného pozadia. Intenzifikácia glykemickej kontroly by mala byť postupná, v priebehu niekoľkých mesiacov. Pri stredne pokročilej NPDR je potrebná oftalmologická kontrola po 3 mesiacoch. Pri pokročilej NPDR a počínajúcej PDR je potrebná panretinálna laserkoagulácia, prípadne iný výkon.

Významným potenciujúcim faktorom pre vývoj DR je aj artériová hypertenzia. Dôsledná kontrola krvného tlaku prispieva ku klinicky významnému spomaleniu progresie DR.

Diagnostika a špeciálna liečba DR je v pôsobnosti oftalmológa, ktorý určuje potrebné intervaly kontrolných vyšetrení a ordinuje špeciálnu liečbu DR v závislosti od nálezu na očnom pozadí (tab. 4 a tab. 5). Za jedinou účinnú špeciálnu liečbu DR sa považuje laserkoagulácia (LK). Znižuje riziko straty zraku o cca 50 %. Popri LK sa ordinuje aj dlhodobá symptomatická a podporná medikamentózna liečba. Najčastejšie používanými farmakami sú: *dobesilat kalcia*, prípravky s obsahom výťažku z *ginko biloba* (pozor na interakciu s warfarínom alebo s kyselínou acetylsalicylovou – môže vyvolať krvácanie), *vazodilatancia (naftidrofuryl)*, *inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI)*, *aescín*, *sulodexín*, *antioxidanty*,

Tab. 4. Diabetickej retinopatie (DR)

Stupeň podľa závažnosti postihnutia	Nález v mydriáze	Frekvencia kontrol /liečba	Dispenzarizácia a vedenie liečby
1. Bez retinopatie	bez abnormalít	1x ročne	diabetológ
2. Mierna neproliferatívna diabetickej retinopatie (NPDR)	len sporadické mikroaneuryzmy	2x ročne	diabetológ oftalmológ riziko prechodu do PDR 5%
3. Stredne závažná neproliferatívna diabetickej retinopatie	viac mikroaneuryziem ale menej ako pri závažnej forme NPDR	3x ročne	diabetológ oftalmológ riziko prechodu do PDR 12 – 24%
4. Ťažká neproliferatívna diabetickej retinopatie = preproliferatívna diabetickej retinopatie pravidlo 4:2:1	- >20 intraretinálnych hemorágií v každom zo štyroch kvadrantov - flebopatie v dvoch kvadrantoch - IRMA aspoň v jednom kvadrante	4x ročne / laserkoagulácia - stredná PRP	diabetológ oftalmológ riziko prechodu do PDR 50%
5. Proliferatívna diabetickej retinopatie (PDR)			
a) začínajúca	- preretinálne alebo sklovcové hemorágie - incipientné neovaskularizácie (NVE, NVD)	každé 3 mesiace / laserkoagulácia - plná PRP	diabetológ oftalmológ
b) vysokoriziková	preretinálne hemorágie rozsiahle NVE a NVD	každé 2 mesiace/ plná PRP event. PPV	
c) pokročilá s komplikáciami	+ hemoftalmus, trakčná amócia sietnice	podľa potreby / PPV + tamponády silikónovým olejom alebo plynom	

IRMA – intraretinálne mikrovaskulárne abnormality, NVE – neovaskularizácia sietnice, NVD – neovaskularizácie disku, PRP – panretinálna foto/laserkoagulácia, PPV – pars plana vitrektómia

hemostyptiká (napr. *etamsylát*) – pri čerstvom krvácaní na sietnici alebo do sklovca (podanie PAMBA je kontraindikované pre podporu fibroproliferácie), intravitreálna aplikácia *triamcinolonu*, *protirastových faktorov* (napr. *anti-VEGF* protilátky). Výber a dávkovanie konkrétneho lieku je v pôsobnosti oftalmológa.

Tab. 3. Frekvencia základných vyšetrení oftalmológom (odosiela diabetológ)

Typ DM	Frekvencia oftalmologických vyšetrení
DM-1	- u pacienta vo veku < 30 rokov najneskôr do 3 – 5 rokov trvania ochorenia a následne v ročných intervaloch, resp. podľa oftalmologického nálezu (tab. 4) - u pacienta vo veku > 30 rokov v čase diagnózy a následne v ročných intervaloch, resp. podľa oftalmologického nálezu (tab. 4)
DM-2	- v čase diagnózy ochorenia a následne v ročných intervaloch, resp. podľa oftalmologického nálezu (tab. 4)
Počas tehotenstva	- počas prvého trimestra, následne každý trimester (resp. podľa oftalmologického nálezu aj častejšie) a 6 – 8 týždňov po pôrode

Pozn.: Ak sa indikuje a uskutočňuje laserkoagulačná liečba sietnice pri DR, ošetrovanie sietnice je každé 2 – 3 týždne až do ukončenia laserkoagulácie celého fundu.

A.1.2 DR a gravidita

Gravidita je významným faktorom progresie DR. Vývoj a prognóza DR u konkrétnej pacientky závisí od nálezu na očnom pozadí pred začiatkom gravidity.

Pacientky, u ktorých sa DM rozvinul v priebehu tehotenstva (*gestačný DM*), nie sú ohrozené vznikom DR. Postačuje jedna kontrola očného pozadia v prvom trimestri gravidity (na vyšetrenie odosiela diabetológ).

U gravidných pacientiek s DM bez DR alebo s miernou NPDR s minimálnym nálezom obvykle nedochádza k progresii DR. Mierna a stredne pokročilá NPDR však progreduje počas gravidity asi u 50 % pacientiek. Vyšetrenie očného pozadia je potrebné zabezpečiť v každom trimestri gravidity (na vyšetrenie odosiela diabetológ, pacientku dispenzarizuje oftalmológ).

V prípadoch s ťažkou NPDR prichádza k progresii u viac ako 50 % pacientiek. Po pôrode však u časti žien môže prísť k určitej regresii nálezu. Vyšetrenie očného pozadia je potrebné v mesačných intervaloch. LK – PRP sa pri progresii do PDR indikuje okamžite.

U pacientok s PDR sa LK odporúča už v období pred zamýšľanou graviditou alebo na jej začiatku (PDR má v gravidite tendenciu k rýchlej progresii, nie je však indikáciou na jej

Tab. 5. Diabetický edém makuly (ME)

Podľa závažnosti	Nález v mydriáze	Frekvencia kontrol/liečba	Dispenzár
Nepřítomný ME alebo subklinický (klinicky nesignifikantný) edém makuly (KNME)	nepřítomné zhrubnutie sietnice ani tvrdé exudáty na zadnom póle	podľa DR	diabetológ oftalmológ
Prítomný ME fokálny alebo difúzny, klinicky signifikantný edém makuly (KSME)	zhrubnutie sietnice alebo tvrdé exudáty na zadnom póle	každé tri mesiace / laser MK	diabetológ oftalmológ
- jemný	zhrubnutie sietnice alebo tvrdé exudáty na zadnom póle s vynechaním centra makuly	fokálna LK MK	
- stredne závažný	zhrubnutie sietnice alebo tvrdé exudáty približujúce sa k centru makuly ale nepostihujúce centrum	fokálna LK MK alebo modifikovaná grid LK MK event. včasná PPV alebo intravitreálna aplikácia triamcinolonu	
- závažný	zhrubnutie sietnice alebo tvrdé exudáty v centre makuly	grid LK MK event. včasná PPV alebo intravitreálna aplikácia triamcinolonu	

Pozn.: Pri vyšetrovaní makuly sa vyžaduje stereoskopické vyšetrenie. Ischemická makulopatia sa laserom neošetruje.
ME – diabetický edém makuly, KNME – klinicky nesignifikantný edém makuly, KSME – klinicky signifikantný edém makuly,
Grid LK MK – mriežková laserkoagulácia makuly

predčasné ukončenie). Vyšetrenie očného pozadia je potrebné v mesačných intervaloch.

Aktívna PDR v čase pôrodu je niekedy indikáciou na ukončenie pôrodu cisárskym rezom pre riziko krvácania do sklovca pri Valsalvovom manévri. Názor na indikáciu cisárskeho rezu medzi pôrodníkmi a oftalmológmi však nie je nateraz jednotný.

Pokiaľ počas gravidity vznikne klinicky významný edém makuly (ME), je indikovaná fokálna alebo mriežková LK.

Vyššie riziko vzniku a progresie DR je u pacientiek s nedostatočne kompenzovaným DM, ďalej u primigravid, u pacientiek s postihnutím obličiek a u pacientiek s arteriálnou hypertenziou. U multigravidných žien je progresia DR zriedkavá. Perorálne kontraceptíva nemajú dokumentovaný vplyv na vznik alebo progresiu DR.

A.1.3 Glaukóm (GL)

DM predstavuje rizikový faktor pre rozvoj glaukómového ochorenia (GL). Spoločnou črtou všetkých typov GL je progresívna neuropatia *nervus opticus* spojená s postupnou stratou zorného poľa. Dôkaz zvýšeného vnútroočného tlaku nie je pre diagnózu GL nevyhnutný. GL môže viesť k úplnej, ireverzibilnej slepote. Môže prebiehať asymptomaticky alebo so symptómami (bolesť oka, bolesť hlavy, červené oko, svetloplachosť, zahmlenie videnia, nevoľnosť a zvracanie – v prípade náhle vzniknutých symptómov je potrebné pacienta odoslať ihneď na oftalmologické vyšetrenie). Klasifikácia glaukómu je uvedená v tab. 6. GL vyžaduje dispenzarizáciu u oftalmológa.

Tab. 6. Stručná klasifikácia glaukómu (podľa European Glaucoma Society, 2003)

I. Kongenitálny glaukóm
II. Glaukóm s otvoreným uhlom a) primárny b) sekundárny
III. Glaukóm so zatvoreným uhlom a) primárny b) sekundárny

Liečba chronického glaukómu môže byť medikamentózna, laserová a chirurgická. Medikamentózna liečba GL sa rozdeľuje na:

- lokálnu (α -agonisty, β -blokátory, inhibitory karboanhydrázy, parasimpatikomimetiká, deriváty prostaglandínov a prostamidy),
- celkovú (neuroprotektíva, inhibitory karboanhydrázy, hyperosmolárne roztoky i.v.).

Pri akútnom glaukóme sa indikuje lokálna liečba (napr. pilokarpín, dorzolamid, β -blokátory), prípadne celková liečba (manitol 10 – 20 % i.v., prípadne furosemid). Liečba patrí do rúk príslušného odborníka – oftalmológa.

A.2 Diabetická nefropatia

Diabetická nefropatia (DNF) sa v rozvinutých krajinách stala najčastejšou príčinou chronického zlyhania obličiek a medzi pacientmi novozaradenými do dialyzačného programu predstavuje 35 – 45% podiel. V Slovenskej republike je spomedzi všetkých pacientov v pravidelnej dialyzačnej liečbe 26 % diabetikov. DNF sa rozvíja postupne, pričom jej úvodné štádiá sú reverzibilné. Po 20 rokoch trvania DM-1 dosahuje prevalencia všetkých štádií DNF 30 – 40 %. Pri DM-1 rozoznávame 5 štádií vývoja obličkových zmien v rámci DNF (tab. 7). U pacientov s DM-2 nie je vývoj jednotlivých štádií DNF taký zrejmy ako v prípade DNF pri DM-1. V čase diagnózy DM-2 býva mikroalbuminúria prítomná asi u 20 % pacientov. Relatívny podiel pacientov, u ktorých DNF progreduje do štádia renálnej insuficiencie je pri DM-2 o niečo nižší ako pri DM-1. Vzhľadom na celkový počet pacientov s DM-2 v porovnaní s DM-1 je však z celkového počtu dialyzovaných diabetikov viac ako 80 % pacientov s DM-2.

Diagnostika. Zásadný význam pre skrining a včasnú diagnostiku DNF má dôkaz albuminúrie, resp. mikroalbuminúrie (tab. 7). Albuminúria sa stanovuje kvantitatívne v 24-hodinovom alebo 8-hodinovom nočnom zbieranom moči. Pre skrining DNF možno použiť aj časovo nezbieranú náhodnú vzorku moču a v nej určiť pomer albumín/kreatinín. Mikroalbuminúriu možno vyšetriť semikvantitatívne aj pomocou testovacích prúžkov.

Zvýšenú albuminúriu je potrebné potvrdiť aspoň v dvoch z troch vzoriek moču vyšetrených v období 3 až 6 mesiacov a až potom stanoviť štádium DNF. Albuminúria môže byť zvýšená aj pri nedostatočnej glykemickej kontrole, po veľkej telesnej záťaži, pri neliečenej artériovej hypertenzii, pri srdcovom zlyhaní alebo pri celkovej zápalovej reakcii organizmu. V diferenciálnej diagnostike DNF je potrebné odlišiť nediabetickú nefropatiu, ktorá býva častejšia u pacientov s DM-2. Skrining DNF: u pacientov s DM-1 s trvaním diabetu viac ako 5 rokov vyšetrenie mikroalbuminúrie raz ročne; u pacientov s DM-2 v čase diagnózy diabetu, a potom raz ročne. Kvantitatívne vyšetrenie albuminúrie sa využíva aj na sledovanie progresie DNF a na kontrolu účinnosti realizovanej liečby.

Štádiá DNF a ich kľúčové znaky sú uvedené v tab. 7. Diagnostickým kritériom incipientnej (začínajúcej) DNF je pretrvávajúca mikroalbuminúria. Glomerulová filtrácia (GF) je ešte normálna alebo mierne zvýšená. Stredný artériový krvný tlak sa bez liečby zvyšuje medziročne asi o 3 mm Hg. Nález mikroalbuminúrie je súčasne ukazovateľom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika. Pri progresii do klinicky manifestnej DNF sa GF znižuje medziročne asi o 0,15 ml/s. Účinnou liečbou však možno rýchlosť poklesu GF spomaliť až o polovicu. V tomto štádiu je už prítomná klinická albuminúria (makroalbuminúria), čo približne zodpovedá celkovej proteínúrii nad 0,5 g/24 h. Bez antihypertenzívnej liečby stúpa stredný krvný tlak medziročne asi o 5 mm Hg. Diabetika s manifestnou nefropatiou a sérovým kreatinínom > 160 μ mol/l (GF < 1 ml/s) by mali pravidelne sledovať diabetológ aj nefrológ. U niektorých diabetikov sa vyvinie nefrotický syndróm

Tab. 7. Klasifikácia štádií vývoja obličkových zmien a diabetickej nefropatie (podľa Mogensena)

Štádium	Albuminúria	Glomerulová filtrácia	Krvný tlak	Reverzibilita a liečba
Normoalbuminurické	– normálna < 30 mg/24hod (< 20 µg/min) – pomer A/K < 2,5 (u žien < 3,5) mg/mmol	normálna (zvyšuje sa pri zlej glykemickej kompenzácii)	normálny	reverzibilné glykemická kontrola kontrola TK
Incipientná nefropatia	– mikroalbuminúria 30 – 300 mg/24 h (20 – 200 µg/min) – pomer A/K 2,5 – 35 (u žien 3,5 – 35) mg/mmol	zvýšená (neskôr pri progresii klesá k norme)	stredný TK stúpa ročne o 3 mm Hg	reverzibilné glykemická kontrola kontrola TK (ACEI, ARB aj bez prítomnosti hypertenzie) mikroalbuminúria stúpa bez liečby ročne o 10 – 20 %
Manifestná nefropatia	makroalbuminúria > 300 mg/24 h (> 200 µg/min)	znižuje sa ročne o 0,15 ml/s (rýchlejšie u neliečených hypertonikov)	artériová hyper- tenzia (bez liečby stúpa stredný TK ročne o 5 mm Hg)	ireverzibilné, možno však spomaliť progresiu glykemická kontrola kontrola TK (ACEI, ARB) nízkobielkovinová diéta 0,8 g/kg hmotnosti/deň
Chronické zlyhanie obličiek	makroalbuminúria t. j. klinická proteinúria	< 0,25 ml/s	artériová hyper- tenzia	ireverzibilné glykemická kontrola kontrola TK komplexná liečba CHZO, dialýza, transplantácia

A/K – pomer koncentrácie albumínu a kreatinínu v moči, ACEI – inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, TK – krvný tlak, ARB – blokátory angiotenzínových receptorov, CHZO – chronické zlyhanie obličiek

s ťažkou proteinúriou (nad 3,5 g/24 h), hypoalbuminómiou a hypercholesterolémiou. V konečnom štádiu chronického zlyhanie obličiek (GF nižšia ako 0,25 ml/s) prichádza do úvahy zaradenie pacienta do chronického dialyzačného programu (hemodialýza, peritoneálna dialýza, transplantácia obličky).

Liečba DNF je komplexná. Zahŕňa nasledovné opatrenia:

1. *Kompenzácia DM.* Dosiachnutie a udržanie požadovanej kontroly glykémie (napr. intenzifikovaným liečebným režimom) znižuje incidenciu mikroalbuminúrie u pacientov s DM-1 ako aj DM-2 (tab. 1) a je nevyhnutnou požiadavkou primárnej prevencie DNF. Pri incipientnej DNF s mikroalbuminúriou prispieva intenzifikovaná glykemická kontrola k spomaleniu progresie DNF. Pri pokročilej DNF však význam glykemickej kompenzácie vo vzťahu k ovplyvneniu progresie DNF klesá (menší vplyv na zníženie proteinúrie a spomalenie poklesu GF).

2. *Kontrola krvného tlaku.* Účinná antihypertenzívna liečba má zásadný význam pri liečbe DNF. *Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI)* spomaľujú u pacientov s DM-1 progresiu manifestnej DNF viac, ako by sa očakávalo len zo samotného antihypertenzívneho účinku a vo väčšej miere než iné antihypertenzíva. Podobne *blokátory angiotenzínových receptorov (ARB)* spomaľia progresiu DNF u pacientov s DM-2 s hypertenziou a manifestnou DNF, ako aj u pacientov s DM-2 s hypertenziou a mikroalbuminúriou účinnejšie než iné antihypertenzíva. Navyše, tieto liečivá majú priaznivý účinok na progresiu DNF aj u normotenzných pacientov.

Odporúčania antihypertenzívnej liečby pri DNF (podľa Americkej diabetologickej asociácie (ADA) z roku 2005). U hypertenzných pacientov s DM-1 s akýmkoľvek stupňom albuminúrie ACEI spomaľujú progresiu nefropatie. U hypertenzných pacientov s DM-2 s mikroalbuminúriou ACEI a ARB spomaľujú progresiu do klinickej albuminúrie (> 300 mg/24 h), t.j. do makroalbuminúrie. U hypertenzných pacientov s DM-2 s klinickou albuminúriou (> 300 mg/24 h) alebo renálnou insuficienciou ARB spomaľujú progresiu nefropatie.

Pri zistení systolického tlaku 130 – 139 mmHg alebo diastolického tlaku 80 – 89 mm Hg by sa u pacienta mala najskôr dosiahnuť úprava životného štýlu (zvýšenie pohybovej aktivity, redukcia telesnej hmotnosti, znížený príjem soli, alkoholu atď.). Ak sa týmito opatreniami po 3 mesiacoch krvný tlak neznižuje pod 130/80 mm Hg, je potrebné začať medikamentóznou liečbou. U pacientov s viacerými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych alebo cerebrovaskulárnych ochorení možno podľa klinickej úvahy lekára medikamentóznou liečbu začať súčasne s úpravami životného štýlu.

U diabetikov s hypertenziou (systolický tlak > 140 mm Hg alebo diastolický tlak > 90 mm Hg) je indikovaná medikamentózna liečba. Uprednostňujú sa tie liečivá, ktoré u diabetika súčasne znižujú riziko kardiovaskulárnych chorôb aj progresiu DNF, t. j. ACEI alebo ARB. Ak sa po 4 – 6 týždňoch takejto liečby u pacienta

nedosiahnu cieľové hodnoty krvného tlaku (tab. 8), možno pridať *tiazidové diuretikum* v malej dávke, *nedihydropyridínový blokátor kalciového kanála (CaB)* alebo *β-blokátor*. CaB by sa nemal diabetikom podávať ako iniciálna liečba, ale len ako prídavná liečba k ACEI alebo ARB. Pri liečbe ACEI a ARB je potrebné monitorovať hladiny kálie a kreatinínu v sére.

Tab. 8. Cieľové hodnoty krvného tlaku u diabetikov

	Cieľové hodnoty krvného tlaku
U diabetikov mladého a stredného veku	< 130/80 mm Hg
Pri proteinúrii nad 1 g/24 h	< 125/75 mm Hg
U starších diabetikov	< 140/90 mm Hg Pri dlhotrvajúcej fixovanej systolickej hypertenzii znižovať tlak postupne, rýchle znižovanie môže mať nepriaznivé účinky.

3. *Nízkobielkovinová diéta.* Obmedzenie príjmu bielkovín spomaľuje progresiu poškodenia obličiek. Na začiatku manifestnej DNF sa odporúča znížiť denný príjem bielkovín na 0,8 g/kg hmotnosti, čo zodpovedá približne 10 % celkového energetického príjmu. Diabetikom s výrazne zníženou GF, ktorí ešte nie sú dialyzovaní, sa odporúča zníženie denného príjmu bielkovín na 0,6 g/kg hmotnosti. Na zachovanie dobrého stavu výživy je potrebné udržať celkový denný energetický príjem na úrovni 150 KJ (35 kcal)/kg hmotnosti. Prítomnosť diéty má obsahovať aspoň 50 % podielu bielkovín s vysokou biologickou hodnotou.

Pri nefrotickom syndróme sa má denný príjem bielkovín udržiavať v rozmedzí 0,7 – 0,8 g/kg hmotnosti, k čomu je potrebné pridať 1 g bielkoviny s vysokou biologickou hodnotou na gram bielkoviny vylúčenej močom. Pre pacientov liečených hemodialýzou sa odporúča denný príjem bielkovín 1,2 g/kg hmotnosti a pri peritoneálnej dialýze 1,3 g/kg hmotnosti.

4. *Iná liečba.* Pri výraznej proteinúrii býva pravidelným nálezom hypercholesterolémia, ktorá je nezávislým rizikovým faktorom vyššej úmrtnosti diabetikov 1. typu s nefropatiou. Liečba *statínami* môže prispieť k stabilizácii funkcie obličiek. Hypolipidemicкую liečbu treba začať čo najskôr. Priaznivý účinok na zníženie klinickej albuminúrie môže mať aj *sulodexin*.

A.3 Diabetická polyneuropatia

Diabetická polyneuropatia (DPN) postihuje periférny aj autonómny nervový systém. Jej najčastejšími formami sú: *symetrická distálna senzitivno-motorická forma* (predstavuje hlavný rizikový faktor vývoja diabetickej nohy) a *kardiálna*

autonómna neuropatia (s rizikom tichej ischémie myokardu, posturálnej hypotenzie a náhlej srdcovej smrti). Klinické prejavy DPN sa zisťujú u 30 – 40 % pacientov s DM. Subklinické štádium však vďaka moderným vyšetrovacím metódam (elektromyografia, kvantitatívne testy autonómneho nervového systému) možno zistiť viac než u 80 % diabetikov. Prítomnosť DPN treba predpokladať u každého pacienta s DM-2 bez ohľadu na trvanie ochorenia a u každého pacienta s DM-1 pri trvaní ochorenia viac než 5 rokov. Výnimkou však nie je pozitívny náález DPN už aj v začiatkových štádiách DM-1.

Diagnostika DPN sa opiera o anamnestické údaje, fyzikálne vyšetrenie (jeho súčasťou je vyšetrenie dotykovej, tlakovej a vibračnej citlivosti) a pomocné vyšetrenia (napr. elektromyografia, elektroneurografia, kvantitatívne testovanie senzitivity, pedografia, Ewingove testy, spektrálna analýza variability frekvencie srdcového rytmu). Klasifikácia DPN je uvedená v tab. 9, štádiá DPN v tab. 10.

Liečba periférnej DPN

Základným predpokladom je čo najlepšia metabolická kompenzácia diabetu, pričom v klinickom štádiu DPN aj u pacientov s DM-2 častejšie pristupujeme k liečbe inzulínom. Zároveň sa usilujeme o odstránenie známych potencujúcich faktorov (alkohol, fajčenie, práca s herbicidmi, pesticidmi či organickými rozpúšťadlami,

neodôvodnená polypragmázia a pod.). Nevyhnutná je eliminácia dôsledkov priamych rizikových faktorov (ortopedické vady, držanie tela, ortopedická obuv). K zlepšeniu prispieva aj pravidelné precvičovanie nôh. Nutné je správne lokálne ošetrovanie dolných končatín, a to samotným pacientom po predchádzajúcej edukácii.

Etiopatogenetická liečba predstavuje podávanie *kyseľiny thioktovej (α-lipoovej)* a vitamínmi zo skupiny B vo forme rozpustnej v tukoch (benfotiamín, cyanokobalamin). Ich účinnosť bola dokladovaná v klinických sledovaniach (EBM).

Symptomatická liečba sa zameriava na **ovplyvnenie bolesti**. Podávajú sa analgetiká, prípadne v kombinácii s adjuvantnými látkami. Pri miernej intenzite bolesti podávame *neopioidné analgetiká (paracetamol, metamizol)*, pri intenzívnejšej bolesti sú liekom voľby niektoré *antiepileptiká (karbamazepín, gabapentín, lamotrigín, topiramát, pregabalín)*. Podľa potreby ich možno kombinovať so *slabými opioidmi* (napr. *tramadol, oxycodon*) a *antidepresívami* (napr. *amitryptilín, duloxetín*).

Podávanie *vazoaktívnych látok* (napr. *naftidrofuryl, pentoxyfyllín*) sa zdôvodňuje ich predpokladaným účinkom na *vasa nervorum* a následným zlepšením trofiky nervu.

Liečba autonómnej neuropatie

Aj pri liečbe autonómnej neuropatie je základom dobrá metabolická kompenzácia diabetu (intenzifikovaný režim

Tab. 9. Klasifikácia diabetickej polyneuropatie

Klinické formy diabetickej polyneuropatie		
Typické formy	Symetrická distálna senzitivná a senzitivno-motorická polyneuropatia	Ide o symetrické postihnutie s distálnym maximom. Pravidlom je redukcia citlivosti prstov a chodidiel a rôzne lokalizované parestézie. Hoci poznáme aj čisto senzitivne formy polyneuropatie, častejšia je senzitivno-motorická polyneuropatia. Charakterizuje ju súčasna slabosť dolných končatín v kombinácii so zvýšenou únavnosťou a nočnými kŕčmi svalov. Poškodenie autonómnych vlákien sa prejavuje trofickými zmenami kože a kožných adnex.
	Symetrická proximálna motorická neuropatia	Je menej častá. Postihuje stehenné svaly.
Bolestivé formy	Bolestivá senzitivná a senzitivno-motorická polyneuropatia	Okrem príznakov uvedených pri senzitivnej a senzitivno-motorickej neuropatii sa objavuje relatívne silná bolesť páľivého charakteru s distálnym maximom („burning feet – horiace nohy“).
	Funkčná hyperglykemická neuropatia	Parestézie alebo bolesti pri zvýšených hodnotách glykémie. Po úprave glykémie bolesti spontánne ustúpia.
	Akútna bolestivá diabetickej neuropatia (diabetickej neuropatickej kachexia)	Rýchly a výrazný úbytok hmotnosti spojený so silnými bolesťami lokalizovanými najmä akrálne na dolných končatinách, bolesti však môžu postihovať aj hrudnú a brušnú oblasť. Hypotrofia svalov dolných končatín.
	Inzulínová neuritída	Parestézie až silné bolesti dolných končatín indukované začatím liečby inzulínom u dovtedy neliečených alebo zle liečených osôb.
Atypické formy	Ataktická neuropatia	Poruchy postoja a chôdze, ataxia (tzv. pseudotabický syndróm).
	Akrodystrofická neuropatia	Poruchy trofiky kože a podkožia. Častý je vznik kožného defektu, ktorý sa zle hojí (malum perforans pedis).
	Neuropatická artropatia	Postihuje autonómne nervové vlákna chodidla s dôsledkom poruchy trofiky kĺbov, rozpadu kĺbových hlavic a zániku kĺbu. Najčastejšie sú postihnuté metatarzofalangeálne kĺby. Súčasna atrofia drobných svalov (poškodenie motorických vlákien) podmieňuje deformáciu nohy a zánik pozdĺžnej aj priečnej klenby.
	Fokálna (multifokálna) neuropatia	Selektívne poškodenie jedného alebo viacerých periférnych nervov hlavy (n. oculomotorius, n. facialis), trupu (n. intercostalis) alebo končatín (n. fibularis, femoralis, radialis, ulnaris). Typická je obrna postihnutého nervu. Môže byť sprevádzaná bolesťou.
	Diabetickej amyotrofia	Výrazná svalová slabosť a hypotrofia stehenného svalstva, môže byť prítomná aj bolesť. Spôsobuje periférnu parézu postihnutej dolnej končatiny a obmedzenie chôdze, najmä do schodov. Obnova funkcie môže trvať 6 – 12 mesiacov. Časté sú recidívy.
Autonómna diabetickej polyneuropatia	Kardiovaskulárna autonómna neuropatia	- poruchy variability srdcového rytmu, kľudová tachykardia, predĺžený QT interval, sklon k arytmiám - ortostatická (posturálna) hypotenzia so sklonom k ortostatickému kolapsu - tichá ischémia, asymptomatický infarkt myokardu - mediokalcinóza - edémy na nohách
	Gastrointestinálna autonómna neuropatia	- dyspeptické ťažkosti (dysfágia, nauzea, gastroparéza, reflux, atónia žlčníka, nočné hnačky, obstipácia, zriedkavejšie inkontinencia) - Diagnostické možnosti a testy: gastroenterologické endoskopické vyšetrenie
	Urogenitálna autonómna neuropatia	- atónia močového mechúra so zvýšením rezídua, inkontinencia – predispozícia k recidivujúcim uroinfektom - poruchy sexuálnych funkcií, erektilná dysfunkcia, retrográdna ejakulácia - Diagnostické možnosti a testy: urologické vyšetrenie (urodynamické vyšetrenie)
	Sudomotorická autonómna neuropatia	- zvýšená potivosť (hyperhidróza) obzvlášť po jedle a v noci na hornej polovici tela (tvár, šija, hrudník), znížená potivosť (hypohidróza až anhidróza) na dolnej polovici tela, obzvlášť na nohách (suchá koža na nohách)
	Pupilárna autonómna neuropatia	- poruchy dilatácie pupily, tzv. fixovaná zrenica (Addieho syndróm), problémy v tme (chýbajúca dilatácia), problémy pri pohľade do blízka - diagnostické možnosti a testy: oftalmologické vyšetrenie

Tab. 10. Klinické štádium neuropatie

1. štádium (bez neuropatie)	Bez subjektívnych a objektívnych príznakov (najviac jedna abnormalita zistená vo vodivostných (EMG) a kvantitatívnych testoch autonómneho systému (QAT))
2. štádium (subklinická neuropatia)	Bez subjektívnych príznakov. Zistujeme objektívne príznaky a 2 alebo viac abnormalít v EMG a QAT
3. štádium (klinická neuropatia)	Subjektívne aj objektívne príznaky neuropatie
4. štádium (zneschopňujúca neuropatia)	Výrazné subjektívne aj objektívne príznaky významne zhoršujúce kvalitu života (napr. periférna paraparéza dolných končatín, ataxia postoja a chôdze, silné bolesti, diabetická noha, posturálna hypotenzia, erektilná dysfunkcia)

EMG – elektromyografia, QAT – kvantitatívne testy autonómneho nervového systému

kontroly glykémie), odstránenie toxických faktorov (etanol, rozpúšťadlá) a liečba prípadných pridružených ochorení, ktoré sa môžu podieľať na vzniku a progresii DPN (napr. choroby štítnej žľazy, renálna alebo hepatálna insuficiencia, anémia). Podobne, ako periférnej DPN, v klinických sledovaniach sa dokumentoval priaznivý účinok podávania *kyseliny thioktovej* (α -lipoovej) a *benfotiamínu* (najmä pri kardiálnej autonómnej neuropatii).

Symptomatická liečba prítomnej funkčnej poruchy sa indikuje po vylúčení organickej príčiny. Postup liečby je individuálny, riadi sa klinickou úvahou lekára na základe hodnotenia celkového zdravotného stavu chorého a prípadných kontraindikácií zamýšľanej liečby.

V prípade *tachykardie* podávame β -blokátor (potrebná opatrnosť vo vzťahu k možným nežiaducim účinkom: hypotenzia, syndróm nevedomovania si hypoglykémie) alebo *verapamil*.

Pri *ortostatickej hypotenzii* okrem úpravy zrejmých potencujúcich príčin (napr. venózna insuficiencia, dehydratácia) je zvyčajne potrebné prehodnotiť dávkovanie alebo zloženie doterajšej medikácie (napr. redukovať dávku liečiv s hypotenzívnym účinkom) a pacienta poučiť o návziku postupných zmien polohy (napr. z ľahu do stoja) a o iných praktických opatreniach (napr. nevhodné je príliš teplé prostredie, sauna, horúci kúpeľ a pod.). Odporúčajú sa elastické pančuchy (zvýšenie venózneho návratu), prípadne opatrné zvýšenie príjmu soli (dosolovanie jedla). Pri nedostatočnom účinku nefarmakologickej liečby sa môže zvážiť podanie *fludrokortizónu* alebo *klonidínu* (α 2-agonista) (pozor, môže viesť aj k hypotenzii), prípadne *midodrinu* (α 1-agonista). Pri ortostatickej hypotenzii refraktérnej na inú liečbu môžeme podať *octreotid* (potrebné adekvátne sledovanie možných nežiaducich účinkov).

Pri *poruchách motility horného gastrointestinálneho traktu* a pri *gastroparéze* sa uplatňujú *prokinetika* (napr. *itoprid*, *domeperidon*), pri *poruchách črevnej motility* možno podať *pinaverín*. Pri hnačkách prichádzajúcich v rámci DPN ordinujeme opatrne *antidiaroidá* (napr. *difenoxylát*, *loperamid*). Pri *poruchách mikcie* a pri *erektilnej dysfunkcii* diagnostiku a liečbu riadi urológ.

B. MAKROVASKULÁRNE KOMPLIKÁCIE

B.1 Diabetická makroangiopatia dolných končatín

Ateroskleróza dolných končatín je u diabetikov v porovnaní s bežnou populáciou až 20-krát častejšia. Má rýchlejší priebeh, pričom postihnutie je viac periférne (najčastejšie distálne od *a. poplitea* – až v 81 %) a klinicky pomerne dlho nemá.

V **diagnostike** a pri posúdení prognózy sa okrem anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia významne uplatňuje meranie krvných tlakov na tepnách nohy Dopplerom (tab. 11), rozhodujúcim vyšetrením je však angiografia. V indikovaných prípadoch spektrum vyšetrení možno rozšíriť o reografiu, transkutánnu oxymetriu, meranie kožnej teploty a i. Na klinické hodnotenie sa najčastejšie používa klasifikácia podľa Fontaina (tab. 12).

Tab. 11. Hodnotenie merania krvných tlakov na tepnách nohy Dopplerom

Meraný parameter	Ochorenie periférnych ciev nohy			
	Nepravdepodobné	Ľahké	Mierne	Ťažké
Členkový tlak (ADP, ATP)	> TKs na a. brachialis	< 80 mm Hg		< 50 mm Hg
Ischemický AB- index (pomer TKs na ADP a/alebo ATP k TKs na a. brachialis)	> 1	0,9 – 0,7	0,7 – 0,4	< 0,4

Pozor: Pri mediokalcinóze sú periférne tlaky aj AB-indexy zvýšené v dôsledku ťažšej stlačiteľnosti artérií, čo komplikuje hodnotenie vyšetrenia. TKs – systolický krvný tlak, ADP – a. dorsalis pedis, ATP – a. tibialis posterior

Liečba ischemie dolných končatín

Základným predpokladom je, podobne ako pri DNP, odľahčenie končatiny, intenzívna glykemická kontrola, normalizácia hladín lipidov, redukcia obezity a úprava krvného tlaku. Nevyhnutnou požiadavkou je správna obuv a zákaz fajčenia. Samozrejmosťou súčasťou liečby je aj adekvátna liečba anémie, úprava stavu výživy a liečba pridružených ochorení, vrátane ochorení obličiek a pečene, ako aj liečba edémov.

V štádiu I – II podľa Fontainovej klasifikácie je metódou voľby konzervatívna liečba. Zahŕňa pravidelné precvičovanie nôh, antiagregačnú liečbu (*kyselina acetylosalicylová*, prípadne *tiklopidín*) a podávanie liečiv na ovplyvnenie mikrocirkulácie (napr. *naftidrofuryl*, *pentoxifylín*, *sulodexid* – prínos tejto liečby je však zatiaľ ešte predmetom diskusie).

V štádiu III a IV (podľa okolností a klinického zväzenia aj v štádiu IIb) sa jednoznačne uprednostňuje revaskularizačná chirurgická liečba (prispieva v 75 – 80 % záchrane končatiny v priebehu 5 rokov). Pri krvnom tlaku na artériách nohy < 90 mm Hg, resp. pri prstovom tlaku < 55 mm Hg je len malá pravdepodobnosť zhojenia defektu bez chirurgickej intervencie. Pri závažnom riziku alebo kontraindikáciách chirurgickej revaskularizácie, alebo ako príprava pred revaskularizačným zákrokom, a tiež ako súčasť liečby gangrény, sa indikuje liečba prostaglandínom (*alprostadil*).

V minulosti často používaná lumbálna sympatektómia sa postupne stáva obsolentnou metódou (môže síce viesť k zmierneniu bolesti, celkový účinok je však sporný, navyše, po výkone sa urýchľuje vývoj mediokalcinózy). Indikuje sa len u pacientov, u ktorých nie je vhodný alebo možný revaskularizačný zákrok, majú kľudové bolesti a reziduálnu sympatikovú aktivitu.

DIABETICKÁ NOHA

Rizikovou skupinou pre vznik tejto komplikácie sú najmä muži, fajčiari, s dlhším trvaním diabetu (> 10 rokov) a pacienti s neuspokojivou glykemickou kontrolou. Riziko ďalej zvyšuje súčasná prítomnosť iných makrovaskulárnych alebo mikrovaskulárnych komplikácií, horšie sociálno-ekonomické postavenie pacienta a pod.

Diagnostika sa opiera o anamnézu, prítomnosť rizikových faktorov alebo už aj o klinický nález rozvinutého neuropatického, ischemického alebo zmiešaného typu defektu (ulkusu). Hlavné charakteristiky defektov prichádzajúcich pri syndróme diabetической nohy sú uvedené v tab. 13, najčastejšie používame klasifikáciu podľa Wagnera (tab. 14). Vychádza z rozsahu prítomného poškodenia.

Liečba defektov na dolných končatinách

Vyžaduje aktívnu spoluprácu diabetológa s chirurgom. *Neuropatický defekt* je častejší a vo včasných štádiách má obvykle lepšiu prognózu. Základnou požiadavkou je odľahčenie končatiny (minimalizácia lokálneho tlaku) správnu obuvou, chôdzou pomocou barlí alebo kľudom na lôžku.

Tab. 12. Klasifikácia angiopatickej nohy podľa Fontaina

I	Štádium latencie: znížený členkový tlak, zmeny periférnych pulzácií, chladná koža, vymiznuté ochlpenie, atrofia kože, patológia nechtov
II	Štádium intermitentných klaudikácií (incipientné): a) interval 100 – 200 m b) interval < 100 m
III	Štádium kľudových bolestí (manifestné)
IV	Štádium nekróz a gangrén: a) členkový tlak > 80 mm Hg (bez mediokalcinózy**) b) členkový tlak < 50 mm Hg

Pozn.: Intenzita klaudikácií môže byť modifikovaná súčasne prítomnou neuropatiou.

V štádiu, keď sú prítomné rizikové faktory, ale ešte neprišlo k porušeniu kožného krytu (*Wagner 0*), sú základom starostlivosti pravidelné vyšetrenia a edukácia zameraná na správne samovyšetrenie a ošetrovanie nôh, liečbu neuropatie alebo ischémie.

Pri *povrchovej ulcerácii (Wagner 1)* je potrebné pravidelné lokálne ošetrovanie, ktoré zahŕňa najmä dôsledné odstraňovanie hyperkeratózneho lemu lekárom alebo vyškolenou podiatrickou sestrou, vyčistenie povrchu defektu s dezinfekciou (napr. H₂O₂) a zabezpečenie sterilného prostredia okolia defektu. Keďže neuropatické defekty majú tendenciu k zasychaniu povrchu aj okrajov, čo spomaľuje hojenie, uprednostňujú sa v súčasnosti metódy vlhkého preväzu – hydrokoloidy, algináty (napr. TenderWet, lokálne infúzie s Dermacynom, Chitoskin navlhčený Dermacynom a pod.). Hospitalizácia a podávanie antibiotík obvykle nie sú nutné.

Pri *defekte klasifikovanom ako Wagner 2 (ulcerácia presahujúca subkutánne tkanivo, penetrujúca ku šľachám, kĺbnuemu puzdru a kostiam)* indikácia na hospitalizáciu závisí od klinickej úvahy lekára. Podávanie antibiotík je potrebné. Ich výber sa riadi podľa výsledku kultivácie, resp. empiricky, pričom je potrebné podanie *antibiotík so širším spektrom* (G+ aj G- baktérie) (tab. 15). Pri ľahších infekciách, neohrozujúcich končatinu, antibiotická liečba trvá asi 2 týždne. Lokálna liečba má byť konzultovaná resp. riadená chirurgom. Okrem dôsledného vyčistenia defektu (až po zdravú spodinu a okraje) je pri znakoch prítomnej infekcie vhodná drenáž obväzovým materiálom s antimikrobiálnymi vlastnosťami (napr. aktívne savý materiál obsahujúci striebro – Actisorb). Prípravky obsahujúce povidon-iodin (napr. Betadine) by sa na neuropatické defekty nemali používať (ranu vysušujú a sú potenciálne toxické). Okrem celkovej antibiotickej liečby je potrebné aj ich lokálne podávanie (napr. gentamycín vo forme suchej peny, prípravok Garamycín). Po ústupe zápalových prejavov a vyčistení defektu pokračujeme vo vlhkej preväzovej technike (napr. pomocou TenderWet) až do kompletného vygranulovania a preepitelizovania defektu. Ako účinné metódy pre podporu granulácie a urýchlenie prirodzeného hojenia sa v poslednej dobe využívajú: liečba pomocou podtlaku (vákua) po naložení špeciálnej prenosnej vákuovej pumpy, rekombinantný ľudský doštičkový rastový faktor becaplermin (Regranex gel) a ďalšie postupy.

Pri *rozsahu postihnutia Wagner 3 (postihnutie hlbších štruktúr vrátane kosti)* ide o postihnutie ohrozujúce končatinu

Tab. 13. Hlavné charakteristiky neuropatických a ischemických defektov nohy

	Neuropatický defekt	Ischemický defekt
Anamnéza	Dlhšie trvajúci a neuspokojivo kontrolovaný diabetes mellitus. Prítomnosť polyneuropatie dolných končatín so stratou ochranných citlivostí a poruchou autonómnych funkcií kože. Vrodené a získané deformity a deformácie nohy. Poruchy biomechaniky postojá a chôdze. Prítomnosť iných mikroangiopatických komplikácií (nephropatia, retinopatia).	Porucha prekrvenia dolných končatín. Hyperlipoproteinémia. Arteriálna hypertenzia. Prítomnosť iných makroangiopatických komplikácií (ICHS, ICHM). Fajčenie. Anémia, polyglobúlia, zvýšená proagregačná a prokoagulačná pohotovosť krvi.
Fyzikálny nález	Noha je teplá, ružová, suchá. Periférne pulzácie sú dobre hmatné. Býva zvýšená náplň dorzálnych vén. Defekty sú obvykle lokalizované na ploske nohy, v miestach zvýšeného tlaku (napr. nad výrastkami či deformitami kostí, či kĺbov). Defekty sú oválne, pravidelné, s hyperkeratóznym valom a suchou spodinou. Sú nebolestivé, a to aj pri lokálnom ošetrovaní nástrojmi. Často je prítomná mediokalcinóza (ukáže RTG nohy a predkolenia).	Noha je chladná. Koža je bledá alebo lividná, v mieste defektu fialová, tmavohnedočervená až čierna. „Mumifikovaná“ čierna koža pri suchej gangréne je mimoriadne tuhá a tvrdá. Periférne pulzácie sú nehmatné alebo len veľmi slabo hmatné. Defekty sú obvykle lokalizované akrátne (končeky prstov, päta, laterálny okraj nohy). Sú mimoriadne bolestivé pri ošetrovaní už pri minimálnom dotyku nástroja. Časté je pľuzgierovité odlučovanie sa pokožky v okolí defektu, najmä v oblasti medzi prstami, na dorze nohy a na laterálnych okrajoch nohy.

DM – diabetes mellitus, ICHS – ischemická choroba srdca, ICHM – ischemická choroba mozgu

a potenciálne aj život pacienta (vznikom sepsy). Vždy je indikovaná hospitalizácia, najlepšie na špecializovanom pracovisku. Antibiotická liečba je nutná, v úvode sa obvykle podáva v parenterálnej forme. Výber antibiotika sa riadi podľa výsledkov kultivácie, resp. empiricky, so zameraním na G+ i G- bakteriálnu flóru, ako aj na anaeróby (tab. 15). Antibiotická liečba je dlhodobá (aspoň 4 – 6 týždňov). Lokálna liečba by mala byť vedená skúseným chirurgom. Jej súčasťou je aj lokálna aplikácia antibiotík. Pri rozsiahlejšom postihnutí kosti sa obvykle nevyhne amputácii. Závažnou komplikáciou môže byť šírenie infekcie pozdĺž šliach, až vznik septického stavu.

Tab. č. 14. Wagnerova klasifikácia diabetickej nohy

Stupeň 0 – neporušený kožný kryt, sú však prítomné rizikové faktory (riziková noha)
1 – povrchová ulcerácia
2 – ulcerácia v subkutánom tkanive, siahajúca k šľachám, kĺbom či kostiam, ale bez ich postihnutia
3 – hlboká ulcerácia s flegmónou, abscesom, so zápalovým postihnutím kosti (osteomyelitída), či kĺbu
4 – lokalizovaná povrchová gangréna (napr. prst, päta)
5 – gangréna v rozsahu väčšiny (celej) nohy

Tab. č. 15. Výber antibiotík pri liečbe diabetickej nohy

Infekcia neohrozujúca končatinu	Infekcia ohrozujúca končatinu
Výber ATB sa riadi podľa kultivácie, resp. empiricky so zameraním na G+ aj G- baktérie s dobrým prienikom do kože (amoxicilín/kyselina klavulanová, clindamycín, oxacilín, fluorochinolóny). Pri ľahších infekciách neohrozujúcich končatinu, liečba ATB trvá asi 2 týždne.	Výber ATB sa riadi podľa kultivácie, resp. empiricky so zameraním na G+ aj G- baktérie a anaeróby - Stafylococcus aureus – oxacilín, vankomycín, clindamycín, teicoplanín, - Streptokoky – clindamycín, erythromycín, vankomycín, cefalosporíny 3. generácie, - G- baktérie (Enterobacter, Pseudomonas, Serratia) – chinolóny, cefalosporíny 3. a 4. generácie, aminoglykozidy, piperacilín/tazobactam, - Aneróby – clindamycín, metronidazol, amoxicilín/kyselina klavulanová) a ich kombinácie. ATB liečba je dlhodobá a mala by trvať aspoň 4 – 6 týždňov.

Pri *Charcotovej osteoartropatii* je základom liečby imobilizácia končatiny (v úvodnej fáze kľud na lôžku, semirigidná kontaktná fixácia, sadrová fixácia, špeciálne ortézy), často až po dobu 3 – 4 mesiacov. Ordinuje sa aj antirezorpčná liečba *bisfosfonátmi*. Pri bolesti sa podávajú *analgetiká*. Hojenie patologických fraktúr trvá približne dvakrát dlhšie ako pri bežných zlomeninách. Ich dôsledkom sú deformácie nohy so zvýšeným rizikom tvorby defektov. Preto dôležitou súčasťou liečby aj prevencie je špeciálna ortoprotetická obuv. Význam chirurgickej korekcie získaných deformít je sporný.

Pri *ischemickom defekte (gangréne)* závisí jeho prognóza od miesta, rozsahu a charakteru postihnutia. Lepšiu prognózu majú menšie, plytké, povrchové, suché a ohraničené gangrény bez výraznejšej zápalovej reakcie okolia (*Wagner 4*), ktoré sa

pri správne vedenej liečbe a lokálnom ošetrovaní môžu úplne vyhojiť. Vždy je potrebná spolupráca s cievnym chirurgom (zväzanie cievného rekonštrukčného zákroku).

Podstatou konzervatívnej liečby je podpora prekrvenia a mikrocirkulácie, podobne ako pri liečbe ischemickej choroby dolných končatín (pozri B.1). Pri prejavoch infekcie, odkrytej kosti či kĺbovom puzdre je potrebná celková ATB liečba a príslušný chirurgický zákrok.

Lokálna (chirurgická) liečba zahŕňa dezinfekcia povrchu a okolia defektu, preváz na sucho s postupnou resp. kompletnou nekrektómiou. O ďalšom postupe sa rozhoduje podľa vývoja defektu. Pri rozsiahlejších, progredujúcich, nejasne ohraničených, hlbších gangrénach sprevádzaných flegmónou okolia (Wagner 5) je potrebné včasné chirurgické riešenie. Vždy by sa mal vziať do úvahy príslušný rekonštrukčný zákrok na cievnom riečisku nohy, aby sa predišlo recidívam v budúcnosti. Na pracoviskách vybavených hyperbarickou kyslíkovou komorou je vhodné použitie *oxygenoterapie*.

V prípade rozsiahlych postamputačných rán je vhodné podporiť vygranulovanie defektu pomocou vákuovej pumpy a zväziť prekrytie kožným transplantátom alebo náhradnými biologicky aktívnymi implantátmi (Apligraf, Dormagraf).

Následná starostlivosť zahŕňa edukáciu pacienta a dispenzarizáciu. Zameriava sa na včasnú rehabilitáciu pacienta a prevenciu relapsov. Dôležitá je spolupráca s ortoprotetickým pracoviskom a vyhotovenie správnej obuvi.

Záverom možno konštatovať, že včasná, racionálna liečba chronických komplikácií DM, ale najmä ich dôsledná prevencia, ktorá začína adekvátnou liečbou základného ochorenia – DM a snahou o dosiahnutie čo najlepšej metabolickej kompenzácie u pacienta, vrátane využitia moderných, intenzifikovaných režimov liečby, sú schopné podstatne znížiť morbiditu a oddialiť predčasnú invalidizáciu a úmrtie pacienta. Zároveň umožňujú aj významne zlepšiť kvalitu jeho života. Okrem samotného medicínskeho a etického rozmeru majú tieto pozitívne výsledky, pochopiteľne, aj nesporný farmakoekonomický aspekt.

Literatúra

1. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27 (suppl.1), S79 – S83.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28, S4 – S36.
3. ARMSTRONG, D.G, LAVERY, L.A.: *Clinical Care of the diabetic foot*. American Diabetes Association, 2005, 116s.
4. BARNETT, A., BAIN, S., BOUTER, P. et al: Comparison of angiotensin II-receptor blockade and angiotensin-converting-enzyme inhibition in subjects with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2004, 351, 1952 – 1961.
5. BLANCO, A.A., COSTA, V.P., WILSON, R.P.: *Handbook of Glaucoma*. Martin Dunitz Ltd., 2002, 17, 102.
6. EGS: *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 2nd Ed., Editrice Dogma S.r.l., 2003, Chapter 2.
7. DONNELLY, R., HORTON, E.: *Vascular complications of diabetes. Current issues in pathogenesis and treatment*. 2nd Ed., Blackwell Publishing, 234 s.
8. DCCT Research group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med*, 1993, 329, s. 978 – 986.

9. CHOBANIAN, A. et al.: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 Report. *JAMA*, 2003, 289, s. 2560 – 2572.
10. International working group on the diabetic foot. International Consensus on the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot. 1999, 96 s.
11. KOPPLE, J.D.: NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37, s. 66 – 70.
12. LEWIS, E.J., HUNSICKER, L.G., BAIN, R.P., ROHDE, R.D.: The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1993, 329, s. 1456 – 1462.
13. KRAHULEC, B. et al: *Diabetická polyneuropatia II. Výbrané komplikácie diabetické polyneuropatie*. Bratislava: Arimes, 2003, 144 s.
14. MARTINKA, E. et al: Syndrom diabetické nohy a jeho moderná liečba. *Interná medicína*, 2005, 5, s. 547 – 555.
15. MARTINKA, E.: Manažment a liečba akútnych komplikácií diabetes mellitus. *Metodický list racionálnej farmakoterapie*, č. 39, Roč. 10, 2006, č. 1 – 2, s. 1 – 8.
16. MOGENSEN, C.E.: Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function tests. In: *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. 4th ed., C. E. Mogensen (ed.), Kluwer Academic Publishers, 1998, s. 17 – 29.
17. PARVING, H.H., LEHNERT, H., BROCHNER-MORTENSEN, J. et al.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 345, s. 870 – 878.
18. PONTŮCH, P.: *Diabetická nefropatie*. Praha: Grada Publishing, 2003, 140 s.
19. PONTŮCH, P. za skupinu MPHS: Prevalencia mikroalbuminúrie, klinickej proteinúrie a arteriovej hypertenzie u diabetikov 2. typu na Slovensku. *Diabetes a obezita*, 2004, 4 (8), s. 40 – 46.
20. RUGGENENTI, P., FASSI, A., ILIEVA, A. et al: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004, 351, s. 1941 – 1951.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet*, 1998, 352, s. 837 – 853.
22. VINIK, A.I., ERBAS, T.: Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2001, 68 (11), s. 928 – 944.
23. WINKLER, G., PAL, B., NAGYBEGANYI, E. et al.: Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49 (3), s. 220 – 224.
24. ZIEGLER, D., HANEFELD, M., RUHNAU, K.J. et al.: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial (Aladin Study). *Diabetologia*, 1995, 38, s. 1428 - 1433.

Zoznam najčastejšie použitých skratiek

ACEI	inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu	G+	gram pozitívne baktérie
ATB	antibiotiká	G-	gram negatívne baktérie
ARB	blokátory angiotenzínových receptorov	GF	glomerulárna filtrácia
CaB	kalciové blokátory	GL	Glaukóm
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial	CHZO	chronické zlyhanie obličiek
DM-1	diabetes mellitus 1. typ	IGF-1	inzulínu podobný rastový faktor 1
DM-2	diabetes mellitus 2. typ	LK	laserkoagulácia
DNF	diabetická nefropatia	ME	makulárny edém
DPN	diabetická polyneuropatia	NPDR	neproliferatívna diabetická retinopatia
DR	diabetická retinopatia	PDR	proliferatívna diabetická retinopatia
EWS	early worsening syndróm	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

Autori:

Doc. MUDr. Emil Martinka, PhD., Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lúbochňa
MUDr. Mária Molnárová, Očná klinika, FNsP F. D. Roosvelta, Banská Bystrica
MUDr. Mária Praženicová, Očná klinika, FNsP F. D. Roosvelta, Banská Bystrica
Prof. MUDr. Peter Pontůch, CSc., IV. interná klinika LFUK a FNsP, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava
Doc. MUDr. Egon Kurča, PhD., Neurologická klinika JLF UK a MFN Martin
Doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc., II. interná klinika LFUK a FNsP Staré Mesto, Bratislava
Doc. MUDr. Dušan Mištuna, PhD., Chirurgická klinika JLF UK a MFN Martin

Prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., I. interná klinika JLF UK, Martin
Doc. MUDr. Jozef Michálek, CSc., Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lúbochňa

Oponenti:

MUDr. J. Okapcová, CSc., FNsP F. D. R., Banská Bystrica
PharmDr. L. Magulová, PhD., OKF FNsP, Nitra
Prof. MUDr. R. Džurík, DrSc., OKF SZU, Bratislava
Prof. MUDr. V. Bada, CSc., 3. interná klinika LF UK, Bratislava
MUDr. J. Bakaiová, ASL SR

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada: Ján Bielik, Peter Findo, Viliam Foltán, Rastislav Džurík, Jozef Hal'ko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa – **výkonný redaktor**, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava. Tel. 02/5936 9557, 5936 9505, fax: 02/5936 9507, e-mail: katedra.kf@szu.sk

Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., tel./fax: 02/5477 6683