

Mikrovaskulární komplikace diabetu – jejich prevence a léčba

Martina Lášticová

III. interní gerontometabolická klinika, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Mikrovaskulární komplikace diabetu jsou významnou příčinou morbiditu a kardiovaskulární mortality pacientů s diabetes mellitus. Jejich rozvoj a progresse souvisí s chronickou hyperglykemií, ale k dalším rizikovým faktorům patří hypertenze, dyslipidemie, kouření a genetické faktory. Preventivní postupy zahrnují optimální, individualizovanou kompenzaci diabetu a také léčbu dalších ovlivnitelných faktorů. Včasný záchyt jednotlivých komplikací pomocí screeningu a včasná a adekvátní léčba snižují riziko pokročilých stádií jednotlivých komplikací a následných fyzických, sociálních a ekonomických dopadů.

Klíčová slova: diabetická retinopatie, hyperglykemie, nefropatie, neuropatie, prevence

Microvascular complications of diabetes – their prevention and treatment

Microvascular complications of diabetes are a cause of significant morbidity and cardiovascular mortality of patients with diabetes. Their development and progression is associated with chronic hyperglycemia, and other risk factors are hypertension, dyslipidemia, smoking and genetic factors. Preventative strategies should focus on optimal individualized glycemic control, and also treatment of other modifiable factors. Early detection of complications using screening procedures and early and appropriate treatment lower the risk of advanced complications and of their subsequent physical, social and economic impact.

Keywords: diabetic retinopathy, hyperglycemia, nephropathy, neuropathy, prevention.

Úvod

Diabetes mellitus je velmi časté onemocnění, které v roce 2019 postihovalo globálně asi 463 milionů lidí a předpokládá se, že do roku 2045 se jeho výskyt zvýší až na 700 milionů (1). Narůstající prevalence diabetu a prodloužení délky života stráveného s diabetem má významný dopad na rozvoj mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací a má celosvětově obrovské společenské a finanční dopady. V ekonomicky vyspělých zemích světa došlo v posledních desetiletích k poklesu výskytu kardiovaskulárních komplikací a kardiovaskulární mortality, ale celosvětově se jejich výskyt spolu s výskytem slepoty na podkladě diabetické retinopatie a renálním selháním u pacientů s diabetem dramaticky zvyšuje (2). Data z epidemiologických studií ukazují, že existuje silná korelace mezi jednotlivými komplikacemi: například diabetická retinopatie (DR) je silně asociovaná s rizikem rozvoje diabetického onemocnění ledvin (DKD) (3). Přítomnost mikrovaskulární komplikace diabetu představuje riziko ekvivalentní konvenčním rizikovým faktorům, jako je kouření, hypertenze a dyslipidemie. Kardiovaskulární riziko

a mortalita se zvyšují s celkovým počtem mikrovaskulárních komplikací a pečlivé pátrání po přítomnosti retinopatie, nefropatie a periferní neuropatie nám poskytuje cennou přídavnou informaci o kardiovaskulárním riziku jedince. Na základě toho je možné volit další preventivní postupy, které zlepší prognózu pacientů s diabetem.

V patogenezi mikrovaskulárních komplikací je na prvním místě chronická hyperglykemie, jejímž důsledkem je komplexní poškození mikrocirkulace. V případě retinopatie je to abnormální cévní permeabilita a okluze s ischemií a následně rozvoj neovaskularizací. V časných stádiích se uplatňují glykace, proteinkináza C a polyolová cesta a současně změny neuronální funkce a průtoku krve sítnicí. V pozdějších fázích, zejména před rozvojem proliferativní diabetické retinopatie a diabetického makulárního edému, se uplatňují faktory angiogeneze – vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Tento proces může být dále ovlivněn genetickými faktory a dalšími nezávislými faktory, jako je hypertenze a dyslipidemie. Hyperglykemie u diabetického onemocnění ledvin souvisí s rozvojem hemodynamické

MUDr. Martina Lášticová

III. interní gerontometabolická klinika, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové
martina.lasticova@fnhk.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(6):E3-E9

Článek přijat redakcí: 11. 6. 2024

Článek přijat po recenzích: 14. 8. 2024

kých změn v ledvině; dále se uplatňuje oxidační stres, chronický zánět, hypoxie a nadměrná aktivace osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Ty vedou k endoteliální dysfunkci, fibróze a zvýšené cévní permeabilitě. Objevuje se glomerulární hyperfiltrace, ke které přispívá hypertenze a obezita. Následně dochází ke ztrátě podocytů, ztlustění bazální membrány, mezangiální expanzi a glomerulární skleróze. V důsledku ztráty podocytů se objevuje albuminurie; systémová a intraglomerulární hypertenze má pak za následek rozvoj proteinurie (4). U diabetické neuropatie hyperglykemie a neenzymatická glykace spolu s oxidačním stresem a následná endotelová dysfunkce způsobují neuronální ischemii, dále segmentální demyelinizaci a axonální degeneraci.

Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie patří k celosvětově nejvýznamnějším příčinám ztráty zraku a ve vyspělých zemích je nejčastější příčinou zhoršení zraku u pacientů ve věku mezi 25 a 74 lety (5).

DR je často asymptomatická až do velmi pokročilých stadií. Progrese může být rychlá a včasná léčba může vést ke zlepšení zraku, zabránit jeho ztrátě a zpomalit rychlost progrese onemocnění.

Diagnostika a klasifikace

DR má 2 hlavní formy: neproliferativní a proliferativní a vyjadřuje nepřítomnost nebo přítomnost abnormálních novotvořených cév vycházejících ze sítnice. DR je následně klasifikována na základě závažnosti (Tab. 1).

Ztráta zraku při DR je důsledkem progrese tohoto onemocnění a může být způsobena makulárním edémem, krvácením z novotvořených cév, odchlípením sítnice nebo neovaskulárním glaukomem. Při PDR může ztráta zraku nastat akutně, pokud dojde ke krvácení do sklivce z abnormálních cév, ale krev se často reabsorbuje a zrak se spontánně zlepší v průběhu několika týdnů až měsíců. Trvalá ztráta zraku může nastat při odchlípení sítnice, ischemii makuly, případně při kombinaci těchto faktorů. Vysoce riziková PDR je definována přítomností neovaskularizací na disku optického nervu (více než 1/3 papily), případně jakoukoli neovaskularizací disku za přítomnosti intravitreálního nebo

preretinálního krvácení, anebo za přítomnosti středně těžké či těžké neovaskularizace kdekoli v oblasti sítnice a intravitreálního a preretinálního krvácení. Neléčená vysoce riziková PDR je spojená s 60% rizikem těžkého postižení zraku v následujících 5 letech.

Diabetický makulární edém (DME) se může vyskytnout v kterékoli fázi onemocnění diabetickou retinopatií. Vzniká následkem narušení hematookulární bariéry a vede k akumulaci extracelulární tekutiny, ztlustění sítnice a otoku postihujícímu makulu.

Standardním vyšetřením přítomnosti známek retinopatie je oftalmologické vyšetření s provedením fotografie sítnice. K ověření kapilární ischemie a leaku z novotvořených cév je vhodné provést fluoresceinovou angiografii. Nejlepší metodou k zjištění diabetického makulárního edému je optická koherenční tomografie (OCT), případně speciální stereoskopické vyšetření fundu a fluorescenční angiografie.

Screening

Asymptomatický průběh DR v časných stadiích, kdy je léčba a ovlivnění rizikových faktorů neúčinnější, jsou hlavním důvodem provádění screeningu. Ten umožňuje detekci DR, vyhodnocuje závažnost postižení a identifikuje pacienty, kteří jsou ohroženi ztrátou zraku.

V rámci screeningového vyšetření je možné použít:

Oftalmoskopické vyšetření s biomikroskopem v arteficiální mydriáze – je zlatým standardem ve screeningu diabetické retinopatie

Digitální stereoskopickou fotografií – v mydriáze, případně některé přístroje umožňují vyšetření bez mydriázy. Vyšetření může provádět oftalmolog, případně je možné použít vyhodnocení snímků pomocí umělé inteligence. Systémy využívající umělou inteligenci mají vysokou senzitivitu pro detekci diabetické retinopatie, vyšší než hodnocení zkušeným odborníkem, a jejich využití v klinické praxi je bezpečné; riziko, že systém nedetekuje závažnou nebo léčitelnou DR je nízké (6). Oční kamery bez nutnosti arteficiální mydriázy využívající vyhodnocování snímků pomocí umělé inteligence jsou v současné době dostupné v mnoha ordinacích diabetologů.

Zahájení a frekvence screeningu DR

Dospělí – screening zahajujeme u pacientů s DM 1. i 2. typu v době stanovení diagnózy. Diabetes mellitus 2. typu se rozvíjí pomalu a nenápadně a někteří pacienti s DM 2. typu mají DR již v době stanovení diagnózy.

Děti a adolescenti – screening dětského diabetika se provádí od školního věku (7).

Frekvence screeningu – má být individualizovaná s častějšími kontrolami u pacientů s přítomnou nebo progredující DR. Při normálním nálezů a stabilní formě NPDR se screening provádí 1x ročně. Závažnější formy DR vyžadují častější kontroly (po 3 až 6 měsících). Častější kontroly jsou nutné také během těhotenství (v každém trimestru a častější kontroly by měly být i v průběhu 1 roku po porodu) a také při rychlém zlepšení kompenzace diabetu.

Screening diabetické retinopatie v ordinaci diabetologa

Diabetolog vyšetřuje pacienty bez známé diabetické retinopatie a bez dalšího očního onemocnění, u kterého nebylo provedeno vy-

Tab. 1. Klasifikace diabetické retinopatie a diabetického makulárního edému

Klasifikace	Nález
Bez retinopatie	bez abnormalit
Mírná neproliferativní DR	pouze mikroaneuryzmata
Středně těžká neproliferativní DR	mikroaneuryzmata a další změny (tečkovité a skvrnitě hemoragie, tvrdé exudáty, vatovitá ložiska)
Těžká neproliferativní DR	známky středně těžké NPDR + ■ intraretinální hemoragie (> 20 v kvadrantu) ■ flebopatie (ve 2 kvadrantech) ■ intraretinální mikrovaskulární abnormality (v 1 kvadrantu) ■ bez známek proliferativní retinopatie
Proliferativní DR	alespoň 1 z následujících známek: ■ neovaskularizace ■ intravitreální/preretinální krvácení
Bez makulárního edému	nepřítomnost ztlustění sítnice nebo tvrdých exudátů na zadním pólu
Diabetický makulární edém	ztlustění sítnice nebo tvrdé exudáty na zadním pólu

šetření očního pozadí déle než 1 rok. Kontraindikovaní jsou pacienti se známou diabetickou retinopatií, se zákalem optických médií (katarakta, zákal sklivce), případně pacienti dispenzarizovaní očním lékařem pro jiné oční onemocnění. Při nálezů diabetické retinopatie předává diabetolog pacienta ke sledování a případně léčbě retinopatie do péče oftalmologa.

Prevence

Zásadní rizikové faktory, které zvyšují riziko diabetické retinopatie, jsou trvání diabetu a kompenzace onemocnění. Dále je to hypertenze, dyslipidemie, přítomnost dalších mikrovaskulárních komplikací – diabetické nefropatie a neuropatie, a těhotenství, které přechodně zvyšuje riziko a progresi DR.

Kompenzace diabetu je primárním preventivním opatřením v prevenci DR. Mnohé studie prokázaly, že čím větší je zlepšení kompenzace, tím výraznější je efekt na snížení rizika. Rychlé zlepšení u dlouhodobě dekompenzovaného diabetika, případně po zahájení léčby diabetu, může vést k přechodnému zhoršení (syndrom časného normoglykemického zhoršení), nicméně i zde jsou jasné důkazy pro snížení rizika v dlouhodobém horizontu. Příčinou je zřejmě prudký pokles glykemie, který vede k vzestupu hladiny růstových faktorů v krvi. Vliv má i stupeň DR na počátku kompenzace DM (8). Moderní diabetologie nabízí technologie (senzory k monitoraci glykemie, inzulinové pumpy s hybridním uzavřeným okruhem), které výrazným způsobem zlepšily možnosti dosažení těsnější kompenzace diabetu a prognózu pacientů bez zvýšeného rizika hypoglykemie. Při převádění pacienta s neuspokojivou kompenzací diabetu a nálezem na očním pozadí na inzulinovou pumpu s hybridním okruhem je vhodnější pozvolná úprava, a proto zpočátku volíme méně přísné nastavení pumpy.

Léčba hypertenze snižuje riziko vzniku DR a dle některých studií zpomaluje progresi (9). ADA doporučuje hodnoty krevního tlaku do 130/80 za předpokladu, že je lze dosáhnout bez závažných vedlejších projevů (10).

Léčba dyslipidemie není cílená specificky pro léčbu nebo prevenci retinopatie, a dosud nebyl spolehlivě prokázán benefit hypolipidemické terapie v tomto ohledu. Nicméně statiny snížily riziko DME v retrospektivní studii (11) a přínosné může být snížení hladiny triglyceridů fenofibrátem (12). Ve studii ACCORD Eye (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) došlo ke snížení progresi retinopatie u pacientů užívajících fenofibrát (13).

Pozitivní vliv na riziko a progresi DR mohou mít i další opatření, např. pravidelná fyzická aktivita. Zde je nutná opatrnost v případě nestabilní proliferativní retinopatie, protože aktivity s použitím Valsalvova manévru mohou vyvolat intravitreální krvácení. Přechodné přerušení fyzické aktivity se doporučuje při akutním krvácení do sklivce. Syndrom spánkové apnoe je další faktor, který zhoršuje diabetickou retinopatii a jeho léčba může snížit riziko a progresi (14).

Těhotenství mírně zvyšuje riziko zhoršení DR u preexistujícího DM 1. i 2. typu a riziko zůstává zvýšené ještě rok po porodu. Vyšší riziko můžeme očekávat u žen s neuspokojivou kompenzací diabetu v době koncepce a již přítomnou DR (15). Dlouhodobé riziko ale není těhotenstvím ovlivněno. Gestační diabetes není spojený s rizikem rozvoje DR.

Léčba

Cílem léčby diabetické retinopatie je zachování zraku a snížení rizika progresi, snížení rizika intravitreálního krvácení a makulárního edému za předpokladu minimálních vedlejších účinků.

Diabetický makulární edém bez zhoršení zrakové ostrosti – rutinní profylaktická léčba není doporučovaná; je vhodné postupovat individuálně po domluvě s pacientem. Můžeme zvolit observaci, nebo aktivní léčbu inhibitory VEGF, fokální anebo mřížkovou laserovou fotokoagulací.

Diabetický makulární edém se zhoršením zrakové ostrosti – u většiny pacientů je indikována injekční intravitreální léčba inhibitory VEGF. Další možností je fokální laserová fotokoagulace, a to zejména u pacientů se zhoršenou compliance, u kterých je problematické zajistit opakované podávání inhibitorů VEGF, případně jako další léčba u pacientů, u kterých byl nedostatečný efekt léčby inhibitory VEGF. Výběr konkrétního léku (ranibizumab, aflibercept, brolucizumab) závisí na individuálních charakteristikách pacienta. Faricimab je bispecifická protilátka, která inhibuje VEGF-A a angiopoetin-2. Blokádou VEGF dochází ke snížení propustnosti cévní stěny a proliferaci cév, ovlivnění angiopoetinu-2 vede k utlumení zánětu a zlepšení stability cévní stěny. U pacientů s DME refrakterním k intravitreálním inhibitorům VEGF se známkami vitreomakulární trakce je doporučována vitrektomie.

Neproliferativní diabetická retinopatie – v případě těžké nebo velmi těžké NPDR s rizikem progresi je indikována panretinální fotokoagulace. Mírná nebo středně těžká NPDR nevyžaduje léčbu, pokud není doprovázená DME.

Proliferativní diabetická retinopatie – u vysoce rizikové a těžké PDR je doporučována kombinace panretinální fotokoagulace a inhibitorů VEGF. V krátkodobém hledisku jsou účinnější inhibitory VEGF, ale přerušení léčby může vést k progresi onemocnění. Panretinální fotokoagulace má dlouhodobý efekt v prevenci ztráty zraku.

Proliferativní diabetická retinopatie s intravitreálním krvácením a/nebo trakcí makuly – zde je doporučována vitrektomie. Tu je možné zvážit i u pacientů s těžkou PDR s nedostatečným efektem panretinální fotokoagulace.

Diabetická retinopatie není kontraindikací pro kardioprotektivní léčbu aspirinem, nedochází ke zvýšení výskytu hemoragií (5).

Diabetická nefropatie

Chronické onemocnění ledvin u pacientů s DM může mít různé příčiny, ale pokud vznikne na podkladě diabetu, je označováno jako diabetické onemocnění ledvin (DKD, diabetic kidney disease). Postihuje asi 20–40 % pacientů s DM (16). Typicky se objevuje po asi 10 letech trvání diabetu u pacientů s DM 1. typu, ale u pacientů s DM 2. typu může být zjištěno již v době diagnózy. DKD je celosvětově nejčastější příčinou konečného stádia ledvinového onemocnění (ESRD, end-stage renal disease) vyžadujícího dialýzu nebo transplantaci ledviny (17). Přítomnost chronického onemocnění ledvin u pacientů s DM 1. i 2. typu výrazně zvyšuje kardiovaskulární riziko a má velké finanční dopady na zdravotní systémy (18).

Diagnostika a klasifikace

Diagnóza DKD je klinická a je stanovena na základě přítomnosti albuminurie a/nebo snížené eGFR (odhadované glomerulární filtrace).

Často bývá provázána hypertenzí a nejsou přítomny známky jiné primární příčiny ledvinného onemocnění (19). Diagnostická je hodnota ACR v moči (urinary albumin-to-creatinine ratio) ≥ 3 mg/mmol. Typická pro DKD je dlouho trvající anamnéza diabetu, přítomnost retinopatie, albuminurie bez významné hematurie a postupný pokles eGFR. Netypické známky, při kterých bychom měli pátrat po jiných příčinách ledvinného onemocnění, jsou náhlý začátek onemocnění, rychle progredující pokles eGFR, náhlé zvýšení albuminurie nebo rozvoj nefrotického či nefritického syndromu, refrakterní hypertenze a známky jiného systémového onemocnění (20). Klasifikace CKD vychází z hodnoty GFR a albuminurie (Tab. 2).

Symptomy DKD se obvykle objevují až v pokročilých stadiích. Patří k nim únava, nechutenství, otoky končetin. V pokročilých fázích DKD bývají přítomny uremické projevy – nauzea, zvracení, změny chutě, škytavka.

Screening

Screening DKD provádíme vyšetřením poměru albumin/kreatinin ve vzorku ranní moče a vyšetřením renální funkce pomocí sérového kreatininu a odhadu glomerulární filtrace (eGFR).

U pacientů s DM 1. typu by mělo být prováděno 1x ročně od 5. roku po vzniku diabetu. V případě diabetu 2. typu vyšetřujeme 1x ročně od stanovení diagnózy DM. Vzhledem k vysoké intraindividuální variabilitě by pro diagnózu albuminurie měly být pozitivní alespoň 2 ze 3 vzorků moče vyšetřených v průběhu 3–6 měsíců a vyšetření nemá být prováděno při infekci močových cest, po zvýšené fyzické námaze a při menstruaci. Normální albuminurie je definována hodnotou ACR do 3 mg/mmol. Počínající DKD je přítomno při hodnotách ACR 3–30 mg/mmol (albuminurie A2, Tab. 2) (21).

Prevence a léčba

V prevenci diabetického onemocnění ledvin má zásadní význam optimální kompenzace diabetu a léčba hypertenze. Hlavním cílem léčby DKD je pak zabránění progresi do renálního selhání. Sekundárním cílem je snížení kardiovaskulárního rizika, kde je současně nutné ovlivnění dalších rizikových faktorů, včetně kouření, a léčba dyslipidemie.

Kompenzace diabetu

Několik velkých prospektivních randomizovaných studií prokázalo, že intenzivní léčba diabetu s dosažením normoglykemie nebo hodnot blízkých normoglykemii vede k oddálení rozvoje a progresi albumi-

nurie a poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu (22) i 2. typu (23). Na základě dostupných dat je cílovou hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 53 mmol/mol. Ve studii ACCORD byly u pacientů s onemocněním ledvin při vstupu do studie pozorovány nežádoucí účinky intenzivní léčby diabetu ve smyslu zvýšeného výskytu hypoglykemie a mortality (24). Zde je ale nutné poznamenat, že pacienti zařazení do intenzivní terapie v rámci studie byli léčeni intenzifikovaným inzulinovým režimem či perorální léčbou s vysokým rizikem hypoglykemie. Dnes jsou k dispozici moderní antidiabetika s nízkým rizikem hypoglykemie a dostupné technologie (kontinuální monitorace glykemie) umožňují dosáhnout těsnou kompenzaci diabetu při relativně nízkém riziku hypoglykemie. Přesto lze u některých pacientů s CKD a dalšími komorbiditami zvážit méně intenzivní cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu.

Léčba hypertenze

Hypertenze je významný rizikový faktor, který vede k rozvoji a progresi chronického onemocnění ledvin. Antihypertenzní léčba snižuje riziko albuminurie (25) a u pacientů s DM 1. i 2. typu s přítomným chronickým onemocněním ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a UACR ≥ 33 mg/mmol) léčba ACE inhibitory nebo AT-1 blokátory snižuje riziko progresi do ESRD (26). U pacientů s diabetem jsou ke snížení kardiovaskulární mortality a zpomalení progresi chronického onemocnění ledvin doporučeny hodnoty krevního tlaku $< 130/80$ mm Hg (25). Nižší cílové hodnoty ($< 130/80$ mm Hg) je možné zvolit pro pacienty s významnou albuminurií. Léky první linie u pacientů s DKD jsou ACE inhibitory nebo AT-1 blokátory (27).

Renální účinky antidiabetik

Některá antidiabetika mají přímé účinky na ledviny, které nesouvisí s ovlivněním glykemie. SGLT2 inhibitory snižují reabsorpci glukózy v renálním tubulu, snižují hmotnost, krevní tlak, albuminurii a zpomalují pokles GFR mechanismem, který je nezávislý na ovlivnění glykemie (28). Součástí tohoto mechanismu může být snížení oxidačního stresu a tlumivý účinek na hladinu angiotensinu (29). Přímé účinky na ledviny mají i GLP1-RA (glucagon-like peptide 1 receptor agonists) a byl u nich prokázán nefroprotektivní účinek ve srovnání s placebem (30). Několik studií cílených na pacienty s CKD (CRENDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) prokázaly snížení kardiovaskulárních a renálních příhod při užívání SGLT2 inhibitorů. U pacientů s DM 2. typu s eGFR ≥ 20 ml/min jsou proto doporučovány SGLT2 inhibitory pro zpomalení progresi CKD a snížení rizika srdečního selhání (31); jejich preskripce je umožněna i odborníkům z oboru nefrologie. V případě pacientů s predominujícím kardiovaskulárním rizikem GLP1-RA snižují riziko kardiovaskulárních příhod a pravděpodobně snižují riziko progresi CKD (32). Studie FLOW, která je cílena na použití semaglutidu u pacientů s CKD, prokázala pozitivní účinek semaglutidu na zpomalení progresi CKD a úmrtí z renálních a kardiovaskulárních příčin (33).

Antagonisté mineralokortikoidního receptoru

Dalším lékem, u kterého byl prokázán pozitivní vliv na snížení rizika progresi DKD v celém spektru CKD a snížení kardiovaskulárního rizika, je nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru finerenon (34).

Tab. 2. Klasifikace CKD podle GFR a albuminurie (27)

		Albuminurie		
		A1	A2	A3
		< 3 mg/mmol	3–29 mg/mmol	≥ 30 mg/mmol
G1	≥ 90 ml/min			
G2	60–89 ml/min			
G3a	45–59 ml/min			
G3b	30–44 ml/min			
G4	15–29 ml/min			
G5	< 15 ml/min			
	nízké riziko	střední riziko	vysoké riziko	velmi vysoké riziko

Náhrada funkce ledvin

Při progresi DKD do stadia renálního selhání je nutná náhrada funkce ledvin. Nejpozději při poklesu GFR pod 0,5 ml/s dispenzarizuje pacienta nefrolog, který zajišťuje přípravu a zahajuje náhradu funkce ledvin. Zde je možné volit dialýzu (ve formě peritoneální dialýzy nebo hemodialýzy) anebo transplantaci ledviny. Z hlediska přežívání a kvality života pacienta je preferována transplantace ledviny. U pacientů s diabetem 1. typu by měla být zvážena možnost kombinované transplantace ledviny a pankreatu (případně Langerhansových ostrůvků) (21). Důležitým prognostickým faktorem ovlivňujícím výsledek transplantace je doba strávená na dialýze, proto je ideální transplantaci načasovat preemp- tivně, tj. před zahájením dialýzy.

Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie (DN) představuje heterogenní skupinu onemocnění s různými projevy. Může postihovat periferní a autonomní nervový systém. Její prevalence souvisí s trváním diabetu a rozvine se přibližně u 50 % pacientů s DM (35). Vysoký výskyt neuropatie má závažné důsledky, včetně bolesti, pádů, opakovaných ulcerací dolních končetin, infekcí a případně amputací končetin. Zejména ulcerace a amputace končetin mají výrazný negativní dopad na kvalitu života pacientů, jsou důvodem častých hospitalizací a představují významnou finanční zátěž pro zdravotní systém.

Klasifikace

Diabetickou neuropatii je možné klasifikovat na základě typu postižených vláken, nebo podle topografie postižení, která je založena na lokalizaci a distribuci neurologického postižení, a v poslední době se zdůrazňuje i možnost reverzibility některých typů neuropatie (Tab. 3) (7).

Nejčastější neuropatie jsou:

Distální symetrická polyneuropatie – je nejčastějším typem DN. Začíná na dolních končetinách akrálně a je charakterizována progresivní ztrátou citlivosti, která koreluje se ztrátou senzitivních vláken. K dalším průjevům patří brnění, pálení, chlad, bolesti, zejména v noci. V těžších případech pak postihuje i motorická vlákna. Typická distribuce je „punčochovitá“ a „ponožkovitá“. Je spojena s rizikem vzniku ulcerací na dolních končetinách – syndromem diabetické nohy.

Autonomní neuropatie – může postihovat různé orgánové systémy včetně kardiovaskulárního, gastrointestinálního, genitourinárního, sudomotorického a vasomotorického, a také neuroendokrinní systém. Nejčastěji se projevuje jako syndrom porušeného rozpoznávání hypoglykemie, klidová tachykardie, ortostatická hypotenze, gastroparéza, obstrukce, průjem, inkontinence stolice, erektilní dysfunkce, neurogenní močový měchýř a sudomotorická dysfunkce s projevy zvýšeného nebo sníženého pocení.

Další formy neuropatie viz tabulka 3.

Charcotova neuroosteoartropatie – vzniká jako důsledek těžké diabetické neuropatie, a to autonomní i periferní, a mikrotraumat, která vznikají při lokální osteoporóze kostí způsobené především autonomní neuropatií. V počáteční fázi dochází k rozvoji zánětu, který vede k osteolýze a následně dalším frakturám a dislokacím kloubů. V aktivním stadiu se vyznačuje teplou a zarudlou kůží (rozdíl kožní teploty oproti

kontralaterální končetině o víc než 1–2 °C), edémem, bolestivostí a tendencí k rychlé deformaci kostních struktur nohy.

Diagnostika a screening

První známky diabetické polyneuropatie odrážejí postupnou ztrátu integrity tlustých myelinizovaných a tenkých myelinizovaných a nemyelinizovaných nervových vláken. Ztráta tlustých nervových vláken vede k poruše vibračního citu a propriocepce a ztrátě reflexu Achillovy šlachy. Postižení tenkých nervových vláken zhoršuje povrchové citu a vnímání teploty. Při poruše povrchového citu je pacient ohrožen rizikem vzniku syndromu diabetické nohy. V tomto případě je nutné ho edukovat, vybavit preventivní obuví a vložkami do ní.

Diabetolog, případně internista nebo praktický lékař, provádí minimálně 1x ročně vyšetření na průkaz senzorickomotorické neuropatie. Vyšetření zahrnuje vyšetření nohou inspekci, vyšetření periferních pulzů, kožní teploty a orientační neurologické vyšetření nohou. Při inspekci hodnotíme kožní poruchy – hyperkeratózy, otlaky, plísňe, ulcerace, ragády, změny barvy a teploty kůže; dále kostní deformity – kladívkovité prsty, haluces valgus, poruchy nožní klenby, osteoartropatie. Důležitou součástí vyšetření je zhodnocení vhodné obuvi. Při manifestaci DM 2. typu se vyšetření provádí ihned, v případě DM 1. typu po 5 letech od diagnózy.

Pro diagnózu senzorickomotorické neuropatie svědčí přítomnost alespoň jednoho se tří kritérií: 1. subjektivní příznaky, 2. objektivní nález, 3. elektrodiagnostika. Pro screening postačuje vyšetření prvních dvou.

Vyšetření povrchového citu (lze použít jedno z uvedených vyšetření):

- Taktilní cit (10 g monofilamenta) – je prováděno na 3 místech z plantární strany nohy (1., 3., 5. metatarzofalangeální kloub). Vyšetřuje se 6 bodů na obou nohách mimo oblast hyperkeratóz. Každý bod je testován třikrát, jedna aplikace musí být slepá. Pozitivní nález je, když pacient nesprávně odpoví na 2 ze 3 podnětů v jednom bodě.
- Diferenciace ostrých a tupých předmětů – pacient rozlišuje mezi „ostrým“ (tupá jehla) a „tupým“ vjemem (např. sirka). Za abnormální je považováno 6 a méně správných odpovědí z 10 stimulací.

Hluboké (vibrační) cit (lze použít jedno z uvedených vyšetření):

- Graduovaná ladička 128 Hz – pacient má při vyšetření zavřené oči a před vyšetřením je nutno pacienta seznámit s charakterem vjemu. Ladička je přikládána na bazi distální falangy z nehtové strany nebo na 1. metatarz, a na distální interfalangeální kloub II. a III. prstu. Hodnotí se průměr ze 3 po sobě následujících měření pro

Tab. 3. Klasifikace diabetické neuropatie dle možné reverzibility (7)

Rychle reverzibilní	hyperglykemická neuropatie inzulinová neuritida (neuropatie vyvolaná léčbou)
Reverzibilní	mononeuropatie ■ proximální motorická neuropatie ■ kraniální neuropatie (parézy n. III, IV, VI, VII) ■ torakoabdominální neuropatie kompresivní neuropatie
Progresivní	symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie polyneuropatie tenkých vláken autonomní neuropatie
Smišené formy	

Tab. 4. Klasifikace rizika ulcerace (podle mezinárodního konsenzu, 40)

Kategorie	Charakteristika	Frekvence kontrol
0	bez senzorické neuropatie	1× ročně u ošetřujícího lékaře
1	senzorická neuropatie	každých 6 měsíců u ošetřujícího lékaře
2	senzorická neuropatie a známky ICHDK a/nebo deformity nohou	každé 3 měsíce v podiatrické ambulanci
3	předchozí ulcerace	každé 1–3 měsíce v podiatrické ambulanci

každou končetinu zvlášť. Ladička je graduována do 8 stupňů a za abnormální nález je ve věku do 50 let považován práh vibračního cití nižší nebo rovný 5 a nad 50 let věku nižší nebo rovný 3.

■ Biothesiometr – opět má pacient při vyšetření zavěšené oči a před vyšetřením ho seznámíme s charakterem vjemu. Vibrační sonda se přiloží na bazi distální falangy z nehtové strany a pozvolna se zvyšuje amplituda přidáváním voltáže. Ve chvíli, kdy pacient pocítí vibrace, oznámí to vyšetřujícímu. Hodnotí se průměr 3 po sobě jdoucích měření prahu vnímání vibrace na obou končetinách. Vibrační práh nad 10–15 V do 40 let věku svědčí pro přítomnost neuropatie, hodnota nad 25 V je diagnostická bez ohledu na věk.

Diagnostika autonomní neuropatie se provádí u diabetiků 1. a 2. typu s přítomností symptomů postižení jednotlivých systémů. V diabetologické ordinaci je vysloveno podezření na autonomní neuropatii na základě dotazníku (příloha 1), a přítomnosti klidové tachykardie nad 100/min. Dále se provádí vyšetření reakce systolického krevního tlaku na ortostázu a podle Neuropadu je možné zjistit poruchu sudomotorické funkce na nohách. Při přítomnosti symptomů a pozitivitě těchto testů doporučujeme vyšetření kardiovaskulární autonomní neuropatie v diabetologickém centru (36).

Prevence a léčba

Kompenzace diabetu ve smyslu normoglykemie již v době zjištění diagnózy DM 1. typu je prevencí rozvoje diabetické periferní polyneuropatie a kardiovaskulární autonomní neuropatie (37). U DM 2. typu nejsou důkazy pro přínos normoglykemie tak přesvědčivé (38), ale některé studie prokázaly zpomalení progresu neuropatie (39).

V prevenci syndromu diabetické nohy je základem pravidelná kontrola nohou a obuvi při každé návštěvě ošetřujícího lékaře a edukace pacienta. Pacienty je nutné dispenzarizovat podle stupně rizika syndromu diabetické nohy (Tab. 4). (40).

V případě rozvoje neuropatického defektu je nutné správné odlehčení ve spolupráci s podiatrem. Odborné řešení podiatra, případně i ortopeda, vyžaduje i akutní forma Charcotovy neuroosteoartropatie.

Příloha 1. Dotazník na přítomnost autonomní neuropatie

I. Kardiovaskulární systém:
1. Míváte bušení srdce?
2. Omdlíváte nebo míváte točení hlavy při postavení?
II. Gastrointestinální systém:
1. Míváte pocit plnosti po jídle nebo potíže s polykáním, škytavky?
2. Míváte potíže s vyprazdňováním – průjemy nebo zácpy?
3. Neudržíte stolici?
III. Urogenitální systém:
1. Míváte potíže s udržením moče?
2. Míváte jiné potíže s močením?
3. Míváte problémy v pohlavním životě (např. poruchy erekce)?
IV. Kůže
1. Míváte návaly pocení po jídle nebo v noci?
2. Potíte se nápadně více na horní polovinu těla?
3. Nepotíte se na dolních končetinách? (ano, nepotím)
4. Snášíte špatně horko a vyšší teploty?
<i>Hodnocení se provádí individuálně. Jakákoliv kladná odpověď vede lékaře k verifikaci potíží (dif. dg. organická příčina nebo autonomní neuropatie) (36)</i>

Jedná se o velmi závažný stav, který bez terapie vede k trvalým deformacím nohy.

Kauzální léčba senzorikomotorické ani autonomní neuropatie v současné době není dostupná. V léčbě neuropatické bolesti, která výrazně zhoršuje kvalitu života, vede k omezení mobility a přispívá k depresi, je možné použít pregabalin a duloxetin. Účinná mohou být také tricyklická antidepresiva, venlafaxin, případně karbamazepin. Ke zmírnění subjektivních potíží je u některých pacientů možné využít i kyselinu alfa-lipoovou, která snižuje oxidační stres, studie hodnotící její účinnost ale přinášají nekonzistentní výsledky (41). Při neúčinnosti uvedené léčby a úporných bolestech je možné zvolit podávání opiátů.

Součástí léčby diabetické neuropatie by měla být i přiměřená fyzická aktivita, rehabilitační a případně lázeňská léčba.

Závěr

Mikrovaskulární komplikace diabetu představují každá samostatně pro pacienta významný zdroj morbidity, ale jsou současně silným prediktorem kardiovaskulárního onemocnění. K zásadním principům prevence a léčby patří adekvátní edukace pacienta, pravidelné provádění dobře dostupných screeningových vyšetření a včasná léčba, aby nedošlo k progresi do pokročilejších, invalidizujících stadií. Specificky je důležité se zaměřit na ovlivnění rizikových faktorů včetně zdravého jídelníčku, pravidelné fyzické aktivity, ovlivnění kouření. Dále také snahou o dosažení optimální kompenzace diabetu, léčbou hypertenze a dyslipidemie.

V léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku můžeme využívat léky prokazující benefit v této oblasti, jako jsou SGLT2 inhibitory a GLP1 agonisté.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results form the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabete Res Clin Pract. 2019;157:107843.

2. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019;62(1):3-16.

3. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, et al. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(3):467-478.
4. Lin YC, Chang YH, Yang SY, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018; 117(8):662-675.
5. American Diabetes Association. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S231-243.
6. Zhelev Z, Peters J, Rogers M, et al. Test accuracy of artificial intelligence-based grading of fundus images in diabetic retinopathy screening: A systematic review. *J Med Screen.* 2023;30(3):97-112.
7. Pelikánová T, Bartoš V, et al. *Praktická diabetologie*. 6. vydání. Praha: Maxdorf Jessenius, 2018. ISBN 978-80-7345-559-0.
8. Bain SC, Klufas MA, Ho A, et al. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:454.
9. UKPDS Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024; 47:S179.
11. Chung YR, Park SW, Choi SY, et al. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:4.
12. Keech AC, Mitchell P, Summaman PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687.
13. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010; 363:233.
14. Altaf QA, Dodson P, Ali A, et al. Obstructive sleep apnea and retinopathy in patients with type 2 diabetes. A longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:892-900.
15. Widyaputri F, Rogers SL, Kandasamy R et al. Global estimates of diabetic retinopathy prevalence and progression in pregnant women with preexisting diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140:486-494.
16. de Boer IH; DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care.* 2014;37:24-30.
17. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-733.
18. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662-1673.
19. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney disease: Challenges, progress and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045.
20. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 60:850-886.
21. Pelikánová T, Viklický O, Rychlík I, et al. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021.
22. DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:793-800.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837.
24. Papadimitrou V, Lovato L, Doumas M, et al. ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2015;87:649-659.
25. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40:1273-1284.
26. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-869.
27. American Diabetes Association. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S219-230.
28. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Col Cardiol.* 2018;72:1845-1855.
29. Yarbeygi H, Butler AE, Atkin SL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: possible molecular pathways. *J Cell Physiol.* 2018;234:223-230.
30. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation.* 2022;145:575-585.
31. McGuire DK, Shih WJ, Consentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6:148-158.
32. Zelniker TA, Wiwiot SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139:2022-2031.
33. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2024;391:109-121.
34. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:474-484.
35. Liu X, Xu Y, An M, et al. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0212574.
36. Lacigová S, Rušavý Z, Jirkovská A, Škrha J. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie (2016).
37. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14:528.
38. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD007543.
39. ACCORD Study Group. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419-430.
40. Jirkovská A., et al. Syndrom diabetické nohy – Prevence, diagnostika a terapie. Geum 2022. ISBN 978-80-87969-61-8.
41. Baicus C, Purcarea A, von Elm E, et al. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;CD012967.