

epidemiológia, komplikácie a liečba

diabetes mellitus

MUDr. Radovan Plášil
diabetologická ambulancia
Vrútky - Martin

epidemiológia DM v SR

- 1980 – 122.000 (2,4%)
2005 – 286.000 (5,3%)
2012 – 340.000 (6,3%) ... ročný nárast o cca 20.000 pac.
- celosvetovo 380 mil
- ročne zomiera na DM asi 5 mil pacientov

epidemiológia DM v SR

- DM-1 7-9%
- DM-2 90%
- gestačný DM (SR cca 3.000)
- iné typy DM (špecifické, MODY, SR cca 4.000)
- ženy 56%
- dôsledný skríning zvyšuje prevalenciu DM na 7-8%

➤ **DM-1**

vznik prevažne v mladšom veku
absolútny deficit inzulínu

➤ **DM-2**

vznik prevažne v strednom a vyššom veku
obezita / nadváha
inzulínová rezistencia

epidemiológia DM-1 v SR

- DM-1 stredné prežívanie po stanovení dg 36 rokov
po 20 rokoch DM úmrtie najmä na nefropatiu
po 40 roku veku prevažujú KVS príčiny

epidemiológia DM-2 v SR

- DM-2 tvorí cca 90%
 - incidencia vrcholí u mužov vo veku 45-65 rokov
 - u žien vo veku 50-55 rokov
 - mortalita – ATS komplikácie

epidemiológia DM-2 v SR

- PAD 50%
- inzulinoterapia 20%
- diabetická nefropatia 30.000
- dialyzovaných 1500, transplantovaných 150 pac.
- diabetická retinopatia 65.000
- strata zraku u 1000 pac.
- priemerné skrátenie dĺžky života o 12-14 rokov

klinická manifestácia DM-2

- etiológia nie je uspokojivo vyriešená
- genetické faktory
- exogénne faktory

obezita

stres

nízka fyzická aktivita

nadmerný príjem kalórií

nevhodné zloženie stravy

fajčenie

intermediárne stavy

- **hraničná glykémia na lačno (IFG)**

pl. glykémia na lačno: $\geq 6,1 \dots < 7,0$ mmol/l

- **porucha glukózovej tolerancie (IGT)**

o-GTT: v 120 min pl. glykémia: $\geq 7,8 \dots < 11,1$ mmol/l

pl. glykémia na lačno: $< 7,0$ mmol/l

- 70% týchto pacientov prechádza do manifestného DM
- IFG + IGT sú rizikové faktory KVS ochorení

priebeh DM-2

- **IGT + úvodná fáza DM-2**

- inzulínová rezistencia

- porucha/strata včasnej fázy sekrécie inzulínu

- zvýšenie postprandiálnej glykémie

- bazálna hyperinzulinémia (C-peptid)

- **progresívne zhoršovanie funkcie beta-buniek**

- **zníženie masy beta-buniek**

- akceler. apoptóza

- hyperglykémia = glukotoxicita

- chronické zvýšenie FFA = lipotoxicita

- proinflamačné cytokíny, leptín, ukladanie amyloidu

akútne komplikácie DM

hyperglykémia

- ❑ DM-1 sklon ku ketoacidóze
 prejav nedostatku inzulínu
 ketoacidotická kóma
- ❑ DM-2 bez acidózy
 prejav inzulinorezistencie
 hyperglykemická hyperosmolárna kóma
- ❑ TERAPIA hospitalizácia
 inzulín + tekutiny + minerály

hypoglykémia

- ❑ DM-1 častý výskyt
fyzická aktivita / sacharidy / inzulín
- ❑ DM-2 menej častý výskyt
sulfonylureové PAD / inzulín
- ❑ TERAPIA sacharidy
glukagón



chronické komplikácie DM

HbA1c ** GLYKOVANÝ HEMOGLOBÍN

hemoglobín / červené krvinky / plazmatická bielkovina

glukóza

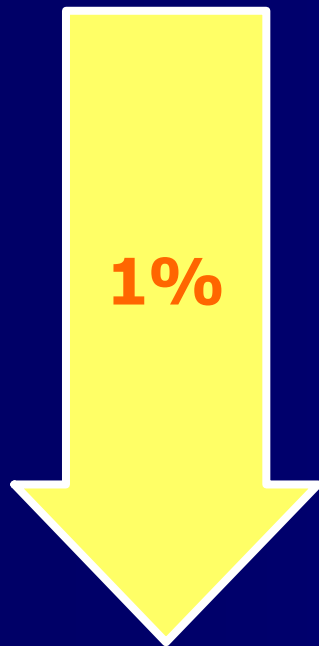
väzba GLU na HGB

vzniká HbA1c / norma do 6,5 %

stanovenie každé 3-4 mesiace

UKPDS Observational Study: Reduction in HbA_{1c} Reduced Diabetes-Related Complications

EVERY 1%
REDUCTION in HbA_{1c}



diabetes-related deaths

21%

myocardial infarctions

14%

microvascular complications

37%

peripheral vascular disease

43%

REDUCED RISK*

UKPDS = UK Prospective Diabetes Study

* $P < 0.0001$.

Stratton IM et al. UKPDS 35. *BMJ*. 2000;321:405–412. 22

diabetická

MIKROANGIOPATIA

špecifické zmeny arteriol, prekapilár a kapilár

NEFROPATIA

RETINOPATIA

NEUROPATIA

MAKROANGIOPATIA

ateroskleróza

ICHS

ICHDK

mozgová ATS

HYPERGLYKÉMIA



- ❑ změny hemodynamiky
- ❑ neenzymová glykácia
- ❑ polyolová cesta
- ❑ volné radikály



ZMENY SPOJIVOVÉHO TKANIVA

- ❑ **ZMENY HEMODYNAMIKY**

porucha rovnováhy vazoaktívnych látok (NO, angiotenzin)
zvýšený cievny tonus

- ❑ **NEENZÝMOVÁ GLYKÁCIA**

glukóza sa kovalentne viaže na molekuly proteínov
vznik AGE (pokročilé produktov glykácie)
zmena funkčných a štrukturálnych vlastností proteínov

❑ **POLYOLOVÁ CESTA**



- osmotické nasávanie H₂O do bunky
- pokles obsahu myoinozitolu v bunke
- pokles aktivity Na/K-ATPázy

❑ **VOĽNÉ RADIKÁLY**

nadmerná tvorba reaktívnych foriem kyslíka
znížená aktivita scavagerového systému
autooxidácia glukózy v glykovaných proteínoch
peroxidácia lipidov bunkových membrán

- ❑ zmeny hemodynamiky
- ❑ neenzýmová glykácia
- ❑ polyolová cesta
- ❑ voľné radikály



ZMENY SPOJIVOVÉHO TKANIVA

DIABETICKÁ NEFROPATIA (DN)

□ VÝSKYT

DM-1 po 10 rokoch trvania diabetu asi 30%

DM-2 po 10 rokoch asi 35-40%

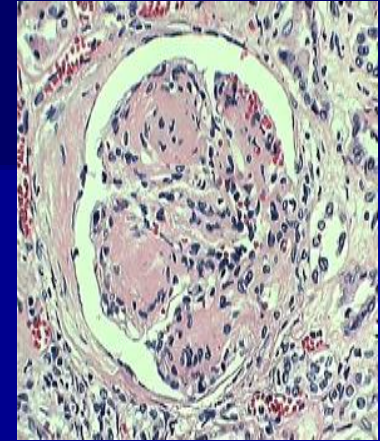
najvyšší výskyt DN pri 15-ročnom trvaní DM (DM-1)

najvyššie riziko DN pri vzniku DM do 15 rokov (DM-1)

□ PRÍČINY

hyperglykémia

genetická predispozícia k hypertenzii



❑ **PATOFYZIOLÓGIA**

dysregulácia prietoku krvi obličkami
nadprodukcia extracelulárnych hmôt
zhrubnutie bazálnej membrány
postupne redukcia perfúzie glomerulov

- ❑ **ŠT. HYPERFILTRÁCIE**
pacienti s novodiagnostikovaným DM-1
- ❑ **LATENTNÉ ŠT.**
nástup histologic. zmien
- ❑ **INCIPIENTNÁ DN**
mikroalbuminúria (0-20 ug/min)
mierny vzostup TK
- ❑ **MANIFESTNÁ DN**
neselektívna proteinúria (> 0,5 g/24 hod)
pokles renálnych funkcií + hypertenzia

štádiá DN

- ❑ **RENÁLNA INSUFICIENCIA**

pokles GF pod dolnú hranicu normy
retencia N-látok (KREA, UREA)

- ❑ **ZLYHANIE OBLIČIEK**

neschopnosť obličiek udržať homeostázu

pokles produkcie moču

náhrada funkcie obličiek (CREA 400-600 $\mu\text{mol/l}$)

hemodialýza / transplantácia obličky



DIABETICKÁ RETINOPATIA (DR)

□ VÝSKYT

DM-1 50% po 10-tich rokoch trvania DM
75% po 20-tich rokoch trvania DM
25% má najťažšiu formu - proliferatívnu DR

DM-2 20% v 2-om roku trvania DM
po 10-tich rokoch je výskyt ako u DM-1

□ PATOFYZIOLÓGIA

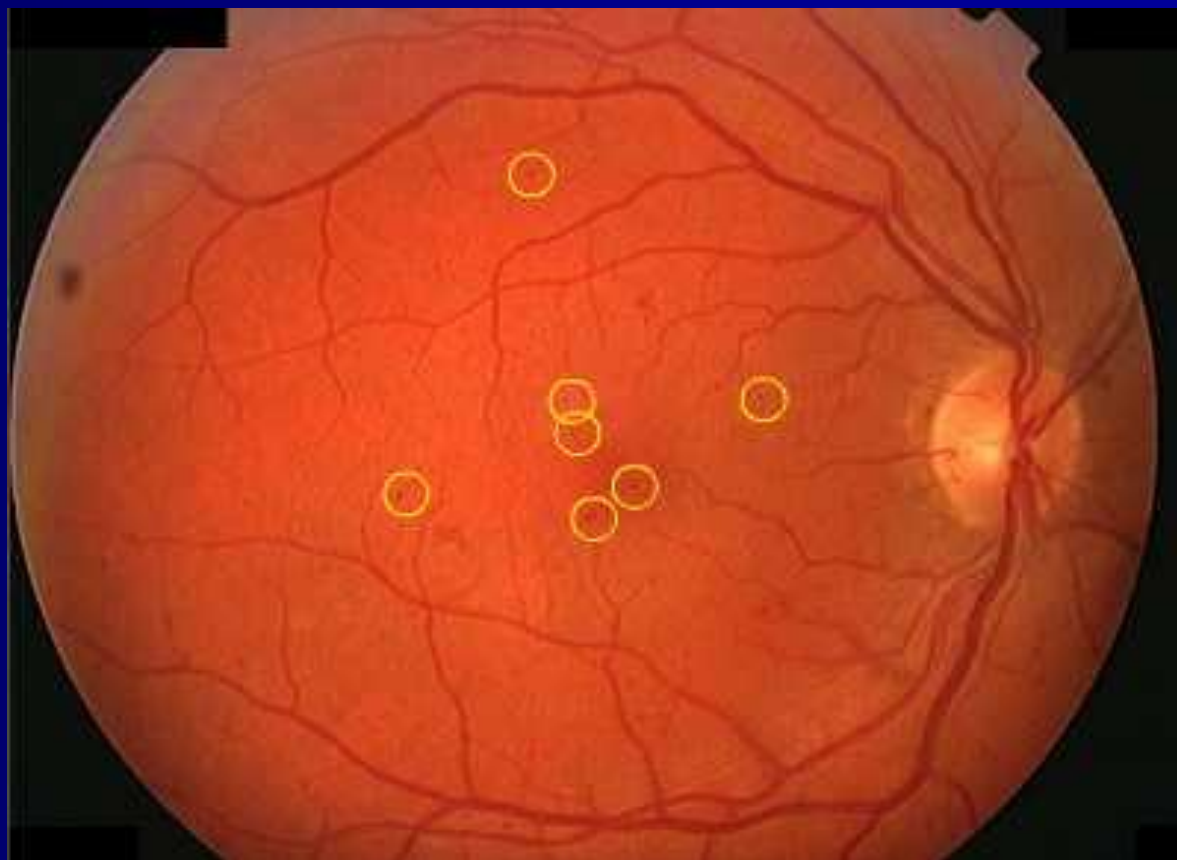
kapilárne oklúzie
cievne dilatácia
novotvorba ciev

❑ **NEPROLIFERATÍVNA DR - POČÍNAJÚCA**

mikroaneuryzmy

intraretinálne hemorágie

tvrdé exsudáty



mikroaneuryzmy retinálnych ciev

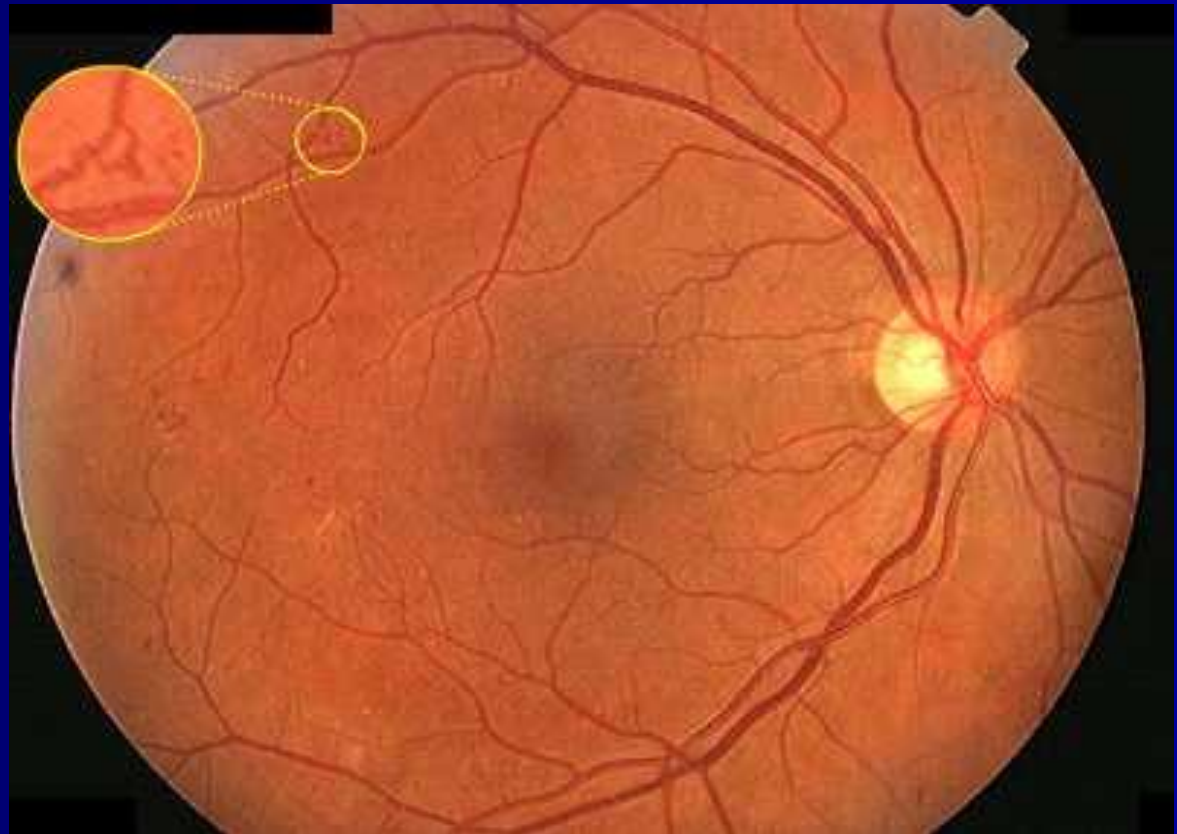
❑ **NEPROLIFERATÍVNA DR – POKROČILÁ**

intraretinálne mikrovaskul. abnormality (IRMA)

ischémia strednej periférie sietnice

mäkké (vatovité) exsudáty

venózne abnormality



venózne abnormality ("retiazkovanie žíl")

❑ **PROLIFERATÍVNA DR**

neovaskularizácia → menejcenné cievy → presakovanie
→ fibrózne reakcie → odchlípenie sietnice → hemoftalmus

❑ **MAKULÁRNY EDÉM**

vzniká u NPDR aj PDR



hemoftalmus

DIABETICKÁ POLYNEUROPATIA (DPN)

□ VÝSKYT

najčastejšia chronická komplikácia DM

klinické príznaky u 30-40% pacientov

subklinické štádium u >80% diabetikov (EMG)

predpokladáme u pacienta s DM-1 v trvaní DM >5 rokov

predpokladáme u každého pacienta s DM-2

syndróm diabetickej nohy

tichá ischémia myokardu

SOMATICKÁ / PERIFÉRNA DPN

□ TYPICKÉ FORMY

distálna symetrická senzitivne motorická DPN
symetrická proximálna motorická neuropatia

□ BOLESTIVÉ FORMY

diabetická neuropatická kachexia

□ ATYPICKÉ FORMY

fokálna / multifokálna neuropatia

AUTONÓMNA DPN

SOMATICKÁ / PERIFÉRNA DPN

	<i>SUBJEKTÍVNE</i>	<i>PREJAVY</i> <i>OBJEKTÍVNE</i>
SENZITÍVNA	parestézie klúdové bolesti	pokles citlivosti porucha vibr. citlivosti
MOTORICKÁ	únavnosť nôh neistá chôdza svalové kŕče	zníženie reflexov hypotrofia svalstva rozvoj plochonožia
AUTONÓMNA	znížená potivosť	suchá pokožka hyperkeratózy zmeny nechtov

DIABET. AUTONÓMNA NEUROPATIA (AN)

□ KARDIÁLNA AN

PRÍZNAKY klúdová tachykardia
 znížená variabilita srdcovej frekvencie
 posturálna hypotenzia (závrate)
 znížená tolerancia fyzickej záťaže
 zvýšené operačné riziko

DIAGNOSTIKA → KARDIOVASKULÁRNE REFLEXY (Ewingove testy)
 odpoveď PF na hlboké dýchanie
 reakcia TK na postavenie
 Valsalvov manéver



□ **GASTROINTESTINÁLNA AN**

postih ktorejkoľvek časti GIT-u
20-60% pacientov s DM
porucha motility GIT-u

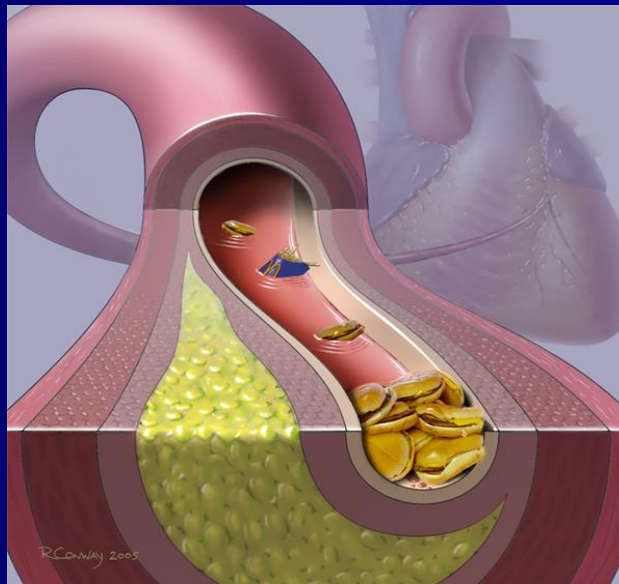
□ **UROGENITÁLNA AN**

neurogénny močový mechúr
časté asymptomatické uroinfekcie
erektilná dysfunkcia až impotencia

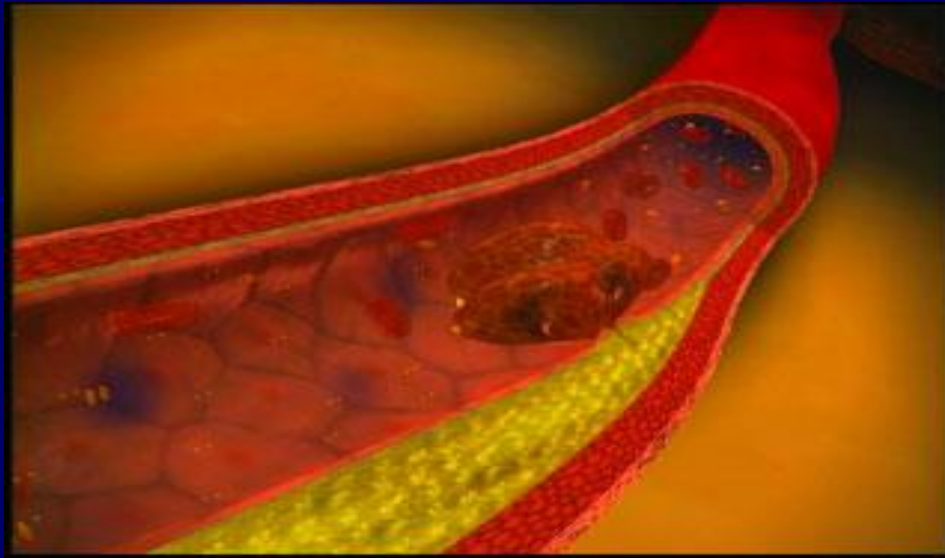
dobrá glykemická kompenzácia – redukcia rizika komplikácií

	<u>DCCT</u>	<u>Kumamoto</u>	<u>UKPDS</u>
HbA1c	9% vs. 7%	9% vs. 7%	8% vs. 7%
Retinopathy	63%	69%	17%-21%
Nephropathy	54%	70%	24%-33%
Neuropathy	60%	—	—

DIABETICKÁ MAKROANGIOPATIA



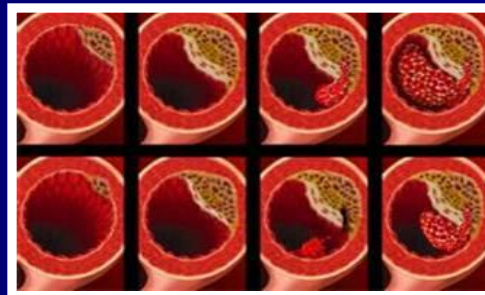
ATS prejavy na veľkých (elastické + muskulárne)
tepniach diabetikov



- 2-4 krát častejší výskyt
- vznik v mladšom veku
- rýchlejšia progresia
- rovnaký postih oboch pohlaví
- difúznejší cievny postih

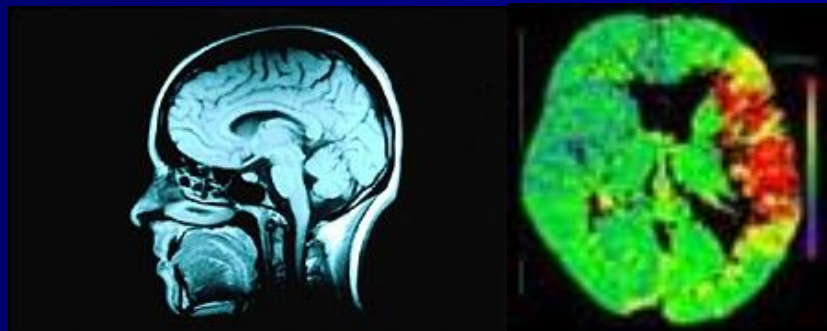
❑ **ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDCA pri DM**

75% úmrtí u pacientov s DM-2 spôsobuje ATS KVS
2-3 krát vyššie riziko kardiálnej insuficiencie
3-4 krát vyššie riziko nebolestivého priebehu IM
pri revaskularizácii potreba vyššieho počtu bypassov
KVS úmrtnosť v súčasnosti u nediabetikov klesá
u diabetikov sa nemení



❑ **ISCHEMICKÁ CHOROBA CNS pri DM**

rovnaká symptomatika u pacientov s/bez DM
3-5 krát vyšší výskyt ako u nediabetikov
horšia prognóza CMP
častejšie recidívy CMP
hypoglykémia je akcentujúci faktor CMP





syndróm diabetickej nohy

epidemiológia – syndr. diabetickej nohy

riziko rozvinutia ulcerácie v priebehu DM	15%
rekurencia ulcerácie v priebehu 5 rokov	50-70%
prevažný typ amputácie	pod členkom
5 ročná mortalita po amputácii	39-68%
muži / ženy	1,6x vyššie u mužov
podiel na výdavkoch za diabetes	20-40%

Wagnerova klasifikácia

1	povrchová ulcerácia
2	ulcerácia v subkutánnom tkanive
3	hlboká ulcerácia s osteomyelitickým postihnutím kosti, flegmóna, absces
4	lokalizovaná povrchová gangréna
5	gangréna celej nohy



defekty dominantne

neuropatické 55%

neuroischemické 35%

ischemické 10%



neuropatické defekty



ischemické defekty



terapia syndrómu diabetickej nohy

optimalizácia metabolickej kontroly

maximálne odľahčenie končatiny

lokálne ošetrovanie / debridment

liečba infekcie

vazodilatačná / revaskularizačná liečba

neuroprotektívna liečba

symptomatická liečba (bolesť / depresia)

rehabilitácia

chirurgické riešenie

maximálne odľahčenie končatiny



lokálne ošetrovanie / debridgement



lokálne ošetrovanie

podpora čistenia, granulácie a epitelizácie vlhkou technikou (Tender Wet)



lokálne ošetrovanie

lokálna liečba infekcie

odstránenie devitalizovaného tkaniva

lokálne antiseptiká / antibiotiká



lokálne ošetrovanie

rozsiahle defekty – príprava na autotransplantát kože



lokálne ošetrovanie

po príprave (vyčistení a vygranulovaní) defektu chirurg zrealizoval „mash“ plastiku



lokálne ošetrovanie

gangréna - uprednostňuje sa suchá metóda preväzu



Novšie prístupy v liečbe diabetickej nohy

- **Larvoterapia**
- **V.A.C.**
- **kožný bunkový implantát**

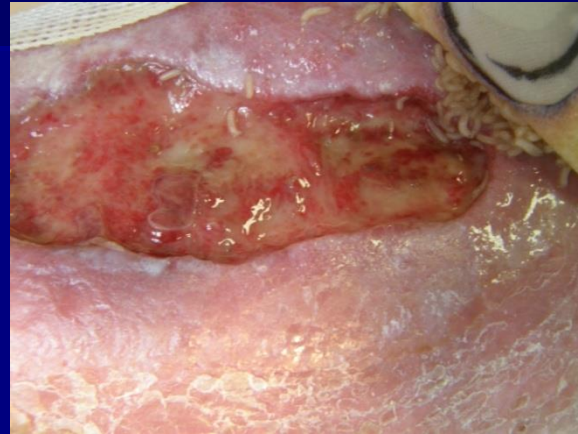
LARVOTERAPIA

- čistenie infikovaného defektu biologickou metódou
- larvy bzučivky zelenej (*Lucilla sericata*) - Zoologický ustav, SAV Bratislava
- defekty (neuropatické a venózne) infikované multirezistentnými patogénmi
- larvy požierajú mŕtve a infikované tkanivo
- larvy sa aplikujú priamo na spodinu defektu / cca 5-8 lariev/cm²
- špeciálne adaptovaný vzdušný preväz, ktorý bráni ich úniku z defektu
- larvy sa ponechávajú 1-3 dni a následne sa z rany vymyjú
- výplach a usmrtenie lariev, biologický odpad
- možnosť viackrát opakovať

LARVOTERAPIA 1



LARVOTERAPIA 2



V.A.C. (VACUUM ASSISTED CLOSURE)

- zvýšenie kapilárneho prietoku krvi v defekte
 - redukcia edému v oblasti interstícia
 - odstránenie bakteriálnej kolonizácie defektu
 - odsávanie zápalového detritu
 - podpora granulácie spodiny defektu
 - zásadné urýchlenie hojenia
-
- podtlak na ranu sa reguluje v rozsahu od -50 po -200 mmHg
 - podtlak sa aplikuje kontinuálne alebo prerušovane
 - jedna aplikácia 2-4 dni / celý proces možno viackrát zopakovať

APLIKÁCIA V.A.C.



V.A.C. 1



V.A.C. 2



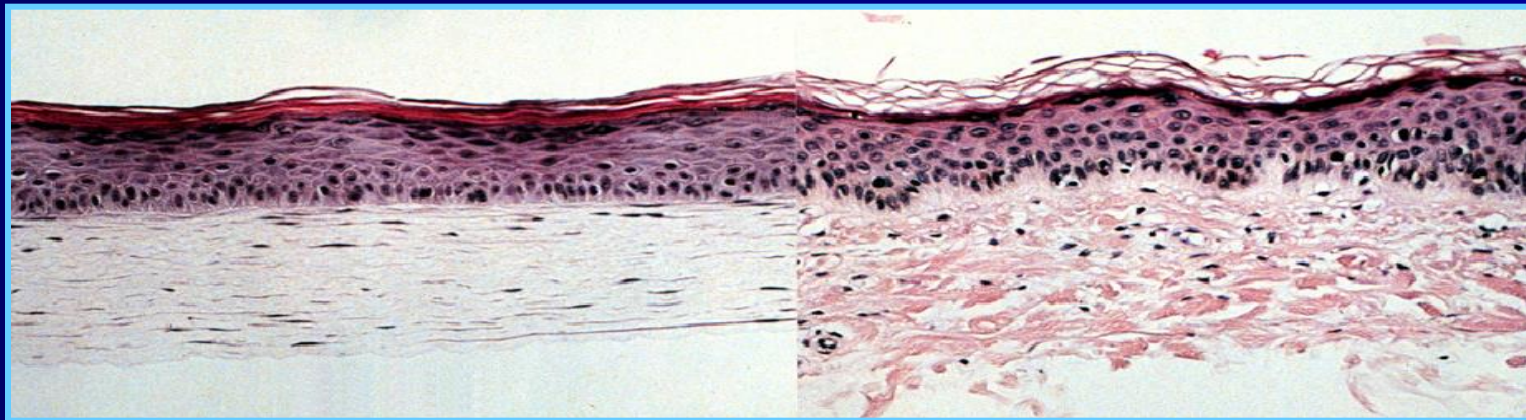
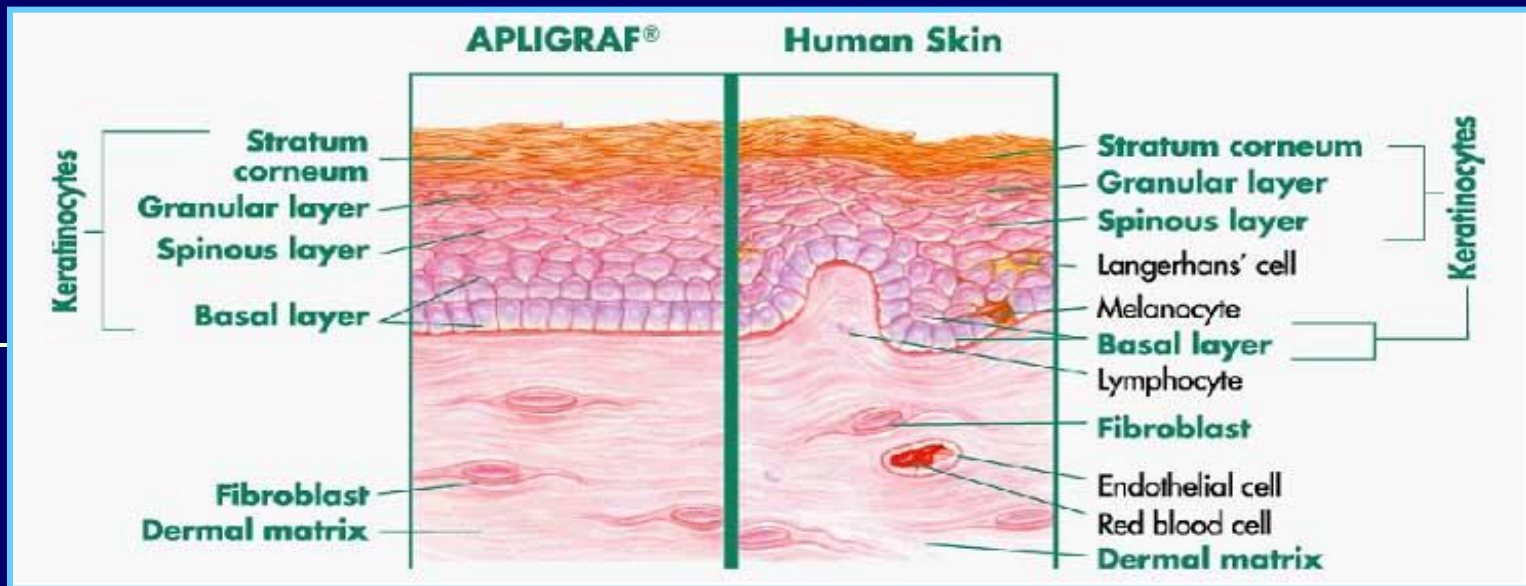
V.A.C. 3

stav po TMT amputácii palca pre gangrénu a našíť „pedálneho by-passu“

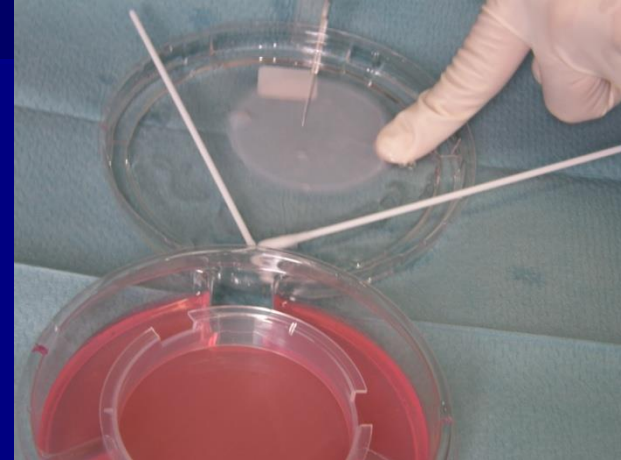


Apligraf®

- Apligraf je živý bunkový preparát, podobný koži
- bunky z novorodeneckej predkožky (kmeňové línie) s vysokou proliferačnou a hojivou kapacitou
- je zdrojom rastových faktorov a komponentov extracelulárnej matrix
- prostredníctvom živých ľudských fibroblastov aktivuje hojivé procesy
- pozostáva zo 4 komponentov:
 - Kornifikovaná vrstva – „basket-weave“ keratinocyty
 - Epidermálna vrstva – ľudské epidermálne keratinocyty
 - Dermálna vrstva – ľudské fibroblasty
 - Extracelulárna kolagénová matrix



na rozdiel od kože neobsahuje Apligraf melanocyty, makrofágy, lymfocyty, cievy, vlasové folikuly ani potné žľazy



Apligraf pacienti

dlhodobo (niekoľko rokov) sa nehojace infikované neuropatické defekty s osteomyelitickým postihnutím calcanea, po chirurgic. exkochleácii a predpríprave VAC





Apligraf pacienti

dlhodobo (roky)sa nehojaci venozny ulkus, opakovane infikovaný,
debridement, larvoterapia, lokálne ATB





Súhrn

- Problematika diabetickej nohy je závažná a nemožno hovoriť o ústupe
- Aplikácia novších terapeutických postupov prináša do liečby nový rozmer
- Základom zlepšenia je prevencia a adekvátna organizácia starostlivosti o diabeticú nohu

liečba diabetu



PREVENCIA = od prvých dní dôsledná terapia

- ❑ diabetu
- ❑ hypertenzie
- ❑ dyslipidémie
- ❑ obezity

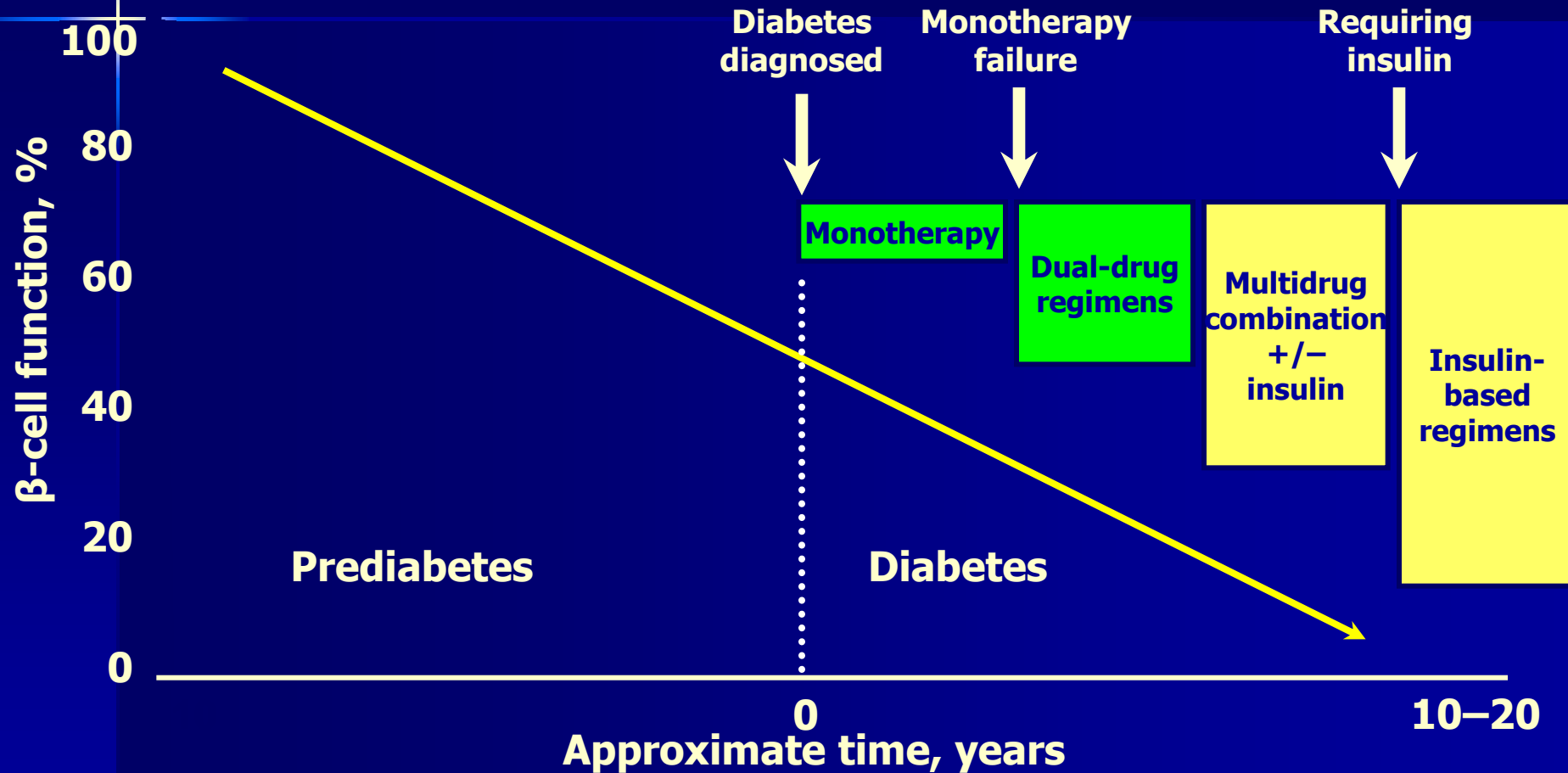


terapeutické ciele (EASD, IDF, ADA)

TK	< 130/80 (125/75 mmHg)
HbA1c (DCCT)	< 6,5 %
venózna glykémia nalačno	< 6,0 mmol/l
postprandiálne	< 7,5 mmol/l (7,5-9,0)
celkový CHOL	< 4,5 mmol/l
LDL CHOL	< 1,8 mmol/l
HDL CHOL	M > 1,0 / Ž > 1,2 mmol/l
TAG	< 1,7 mmol/l

DCCT – štandardizácia podľa Diabetes Control and Complications Trial

priebeh DM-2



NHANES=National Health and Nutritional Examination Survey.

Lebovitz HE. *Med Clin N Am.* 2004;88:847–863; Turner RC et al. *JAMA.* 1999;281:2005–2012;

UKPDS 16. *Diabetes.* 1995;44:1249–1258; Warren RE. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;65:S3–S8;

Resnick HE et al. *Diabetes Care.* 2006;29:531–537; Koro CE et al. *Diabetes Care.* 2004;27:17–20.



perorálne antidiabetiká

limitácie antidiabetickej terapie PAD

- **riziko hypoglykémie**
- **riziko prírastku na hmotnosti**
- **efekt nezávislý od hladiny glykémie**
- **obmedzené trvanie adekvátneho účinku**
- **nízky podiel pacientov s HbA1c < 6.5%**

PAD / perorálne antidiabetiká

	mechnizmus účinku	↓ HbA1c	nežiadúce účinky
úprava životosprávy	komplexný	1-2 %	zlyhanie po 1-3 r
sulfonylurea	↑ sekrécie inzulínu	1,5 %	hypoglykémia, ↑TH
meglitinidy/glinidy	↑ sekrécie inzulínu	1,0-1,5%	hypoglykémia
metformin	↓ inz. rezistencie	1,5 %	GIT
inhib. α-glukozidázy	↓ vstrebávania sach.	1,5 %	GIT
tiazolidíndióny/glitazóny	↑ inzulín. senzitivity	0,5-1,5 %	↑TH, retencia tekutín
inhibítory dipeptidyl peptidázy	↑ sekrécie inzulínu v závislosti od glykémie	1,0-1,5 %	GIT
inkretínové mimetiká exenatide / liraglutid	↓ sekrécie glukagónu ↓ glukoneogenézy		GIT injekčná aplikácia
inhibítory SGLT-2 receptorov obličiek	↑ vylučovania glukózy obličkami	1,0-1,5%	močové infekcie, poklesy TK

Algoritmus liečby DM 2. typu SDS 2007

(ciele liečby: HbA1c < 6,5 % DCCT, glykémia nalačno < 6 mmol/l, PPG: < 8 mmol/l)

Optimalizácia životného štýlu (diéta, fyzická aktivita, kontrola hmotnosti, edukácia)

HbA1c > 7,0 %

HbA1c > 8,5 %

HbA1c > 8,5 %

HbA1c > 9 %

Monoterapia PAD

metformín,
sulfonylurea, glitazóny,
inhibítory α -glukozidázy, glinidy

Kombinovaná liečba PAD

kombinácia liekov s rôznym mechanizmom účinku
+ (inkretínové mimetiká, inhibítory DDP-IV)

metformín
+ sitagliptín

Kombinovaná liečba PAD a inzulínu

PAD + bazálny inzulín/analóg
alebo suplementárny rýchlo účinkujúci inzulín/analóg
(alebo inhalačný inzulín)

Synonymá:

Meglitinidy – glinidy

Tiazolidíndióny – glitazóny

Inkretínové mimetiká – analógy GLP-1

Inhibítory dipeptidyl-peptidázy IV - gliptíny

kritérium pre zmenu liečby
na ktoromkoľvek stupni
HbA1c \geq 7%

Liečba inzulínom

konvenčná inzulínová liečba,
intenzifikovaná inzulínová liečba
+- metformín alebo (+- pioglitazón (EU))

AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Consensus Panel (2009)

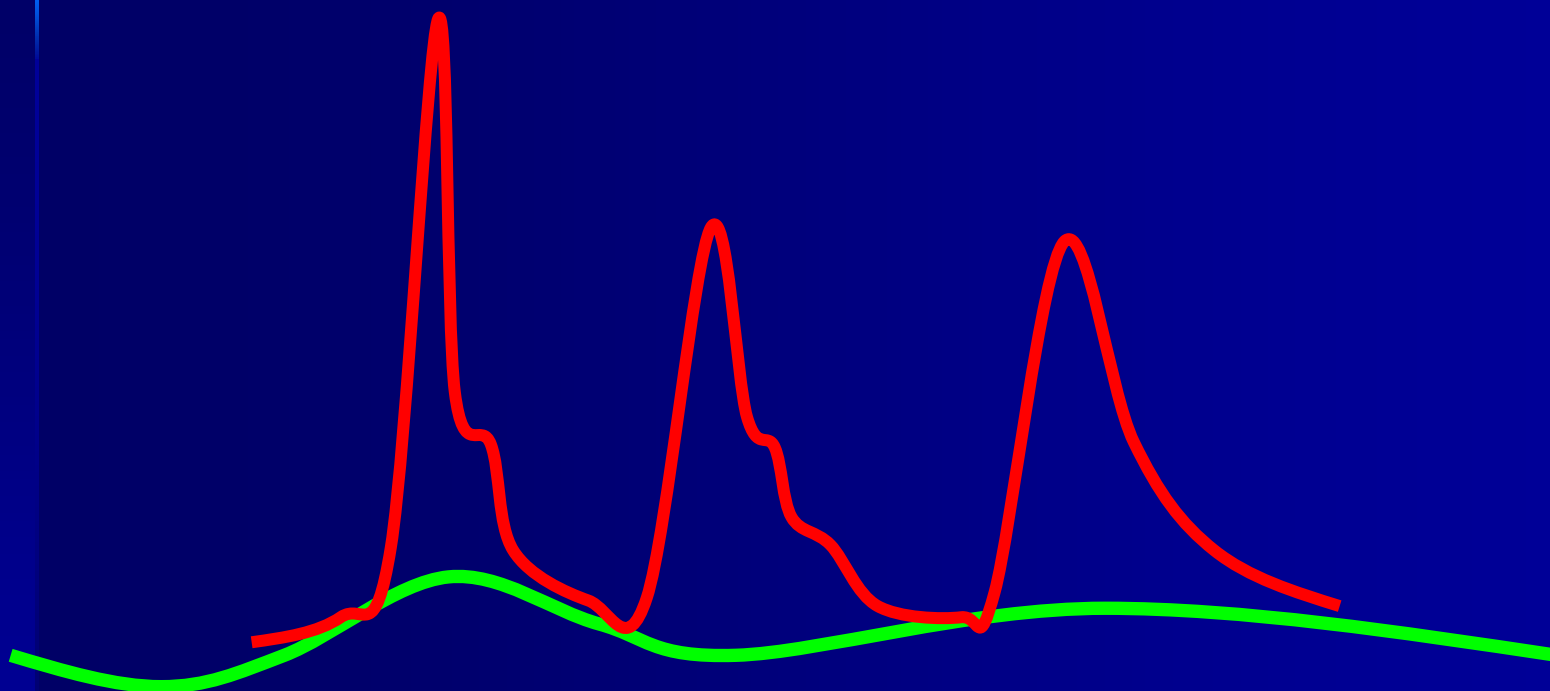
ciel': HbA1c \leq 6,5 %

- **HbA1c $< 7,5$ %** **mono therapy PAD**
- **HbA1c 7,6 – 9,0 %** **dual therapy PAD**
- **HbA1c $> 9,0$ %** **triple therapy PAD (asmyptomatic.)**
insulin therapy

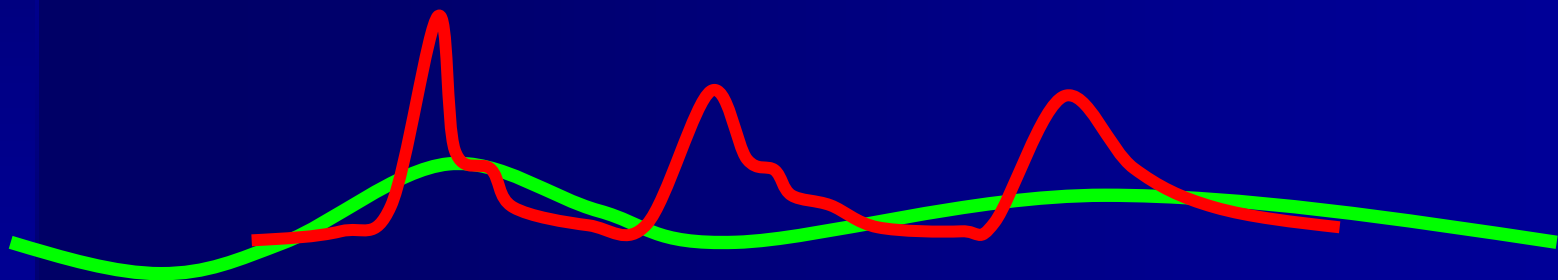


inzulinoterapia

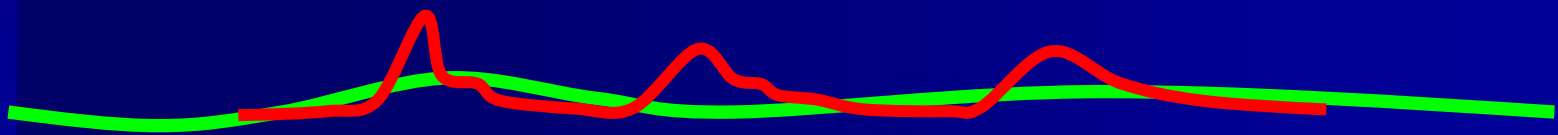
fyziológická sekrécia inzulínu



zlyhávanie prandiálnej sekrécie inz.



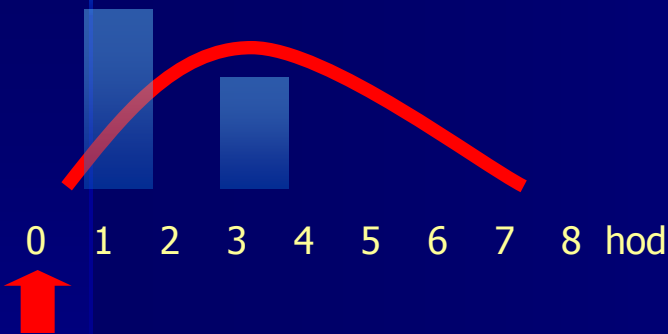
zlyhávanie bazálnej sekrécie inz.



krátkoúčinkující inz.

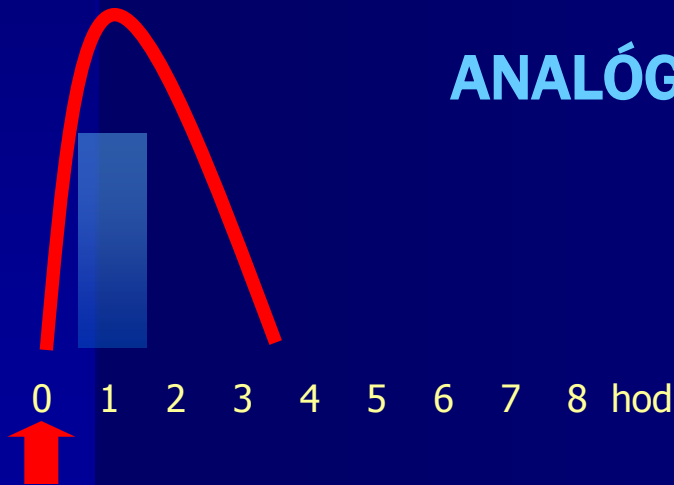
REGULAR maxim. účinku 2-4 hod po podání
účinek pretrváva 6-8 hod

Humulin R, Actrapid, Insuman Radpid



ANALÓG maxim. účinku 1,0-1,5 hod po podání
účinek pretrváva 4-5 hod

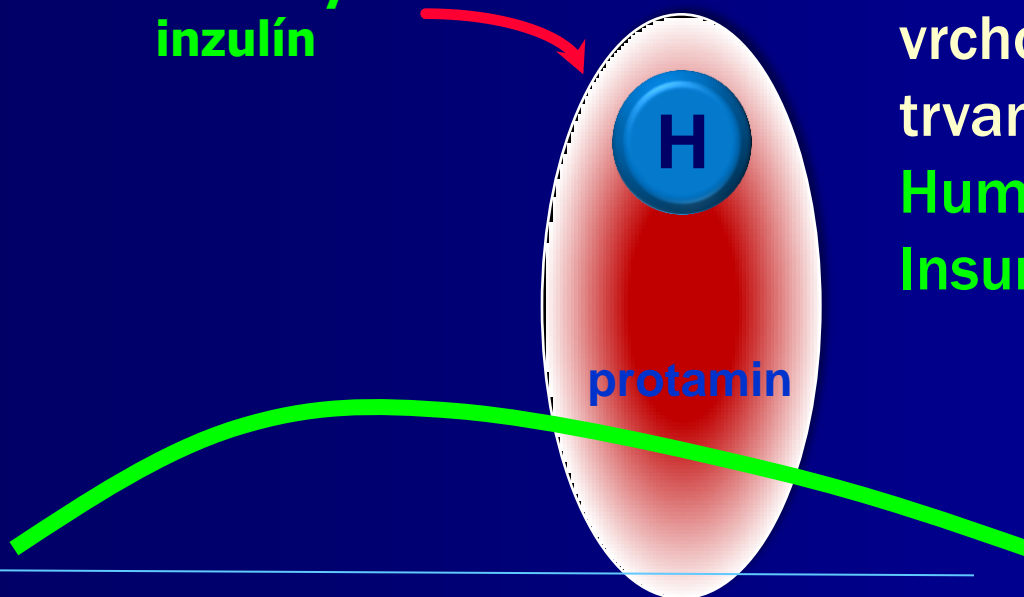
glulizin (Apidra), aspart (Novorapid),
lispro (Humalog)



strednedlhodobó účinkujúce inz.

NPH (Neutral Protamin Hagedorn)

humánný
inzulín

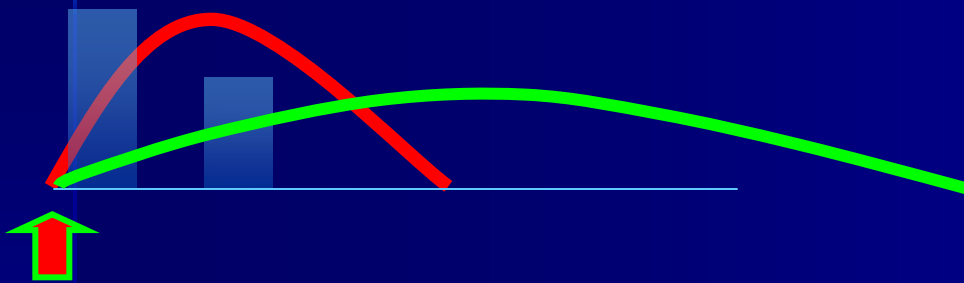


nástup 1-3 hod
vrchol 5-8 hod
trvanie 12-18 hod
Humulin N, Insulatard
Insuman Basal

premixované inz.

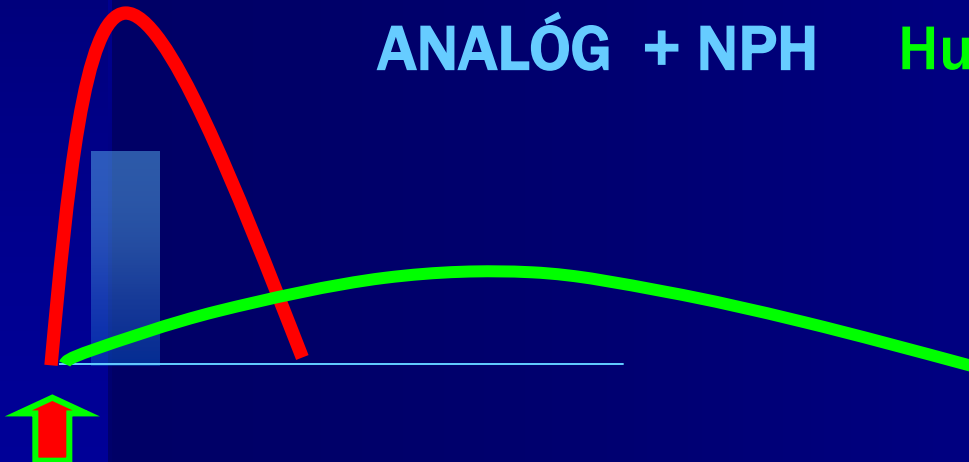
REGULAR + NPH

Humulin M3, Insuman Comb 25

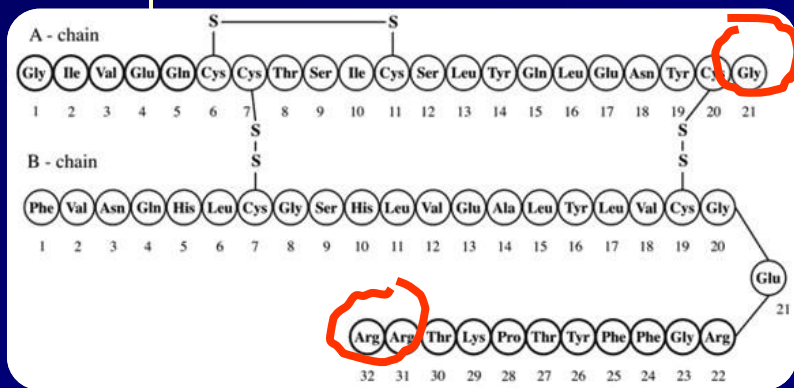


ANALÓG + NPH

Humalog MIX, Novomix



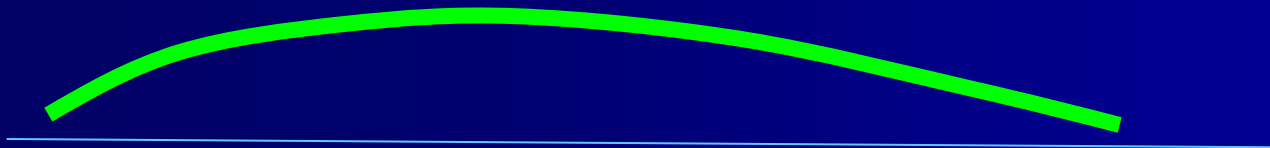
bazálne inzulínové analógy



glargine (Lantus)
bezvrcholový účinok
trvanie do 24 hod

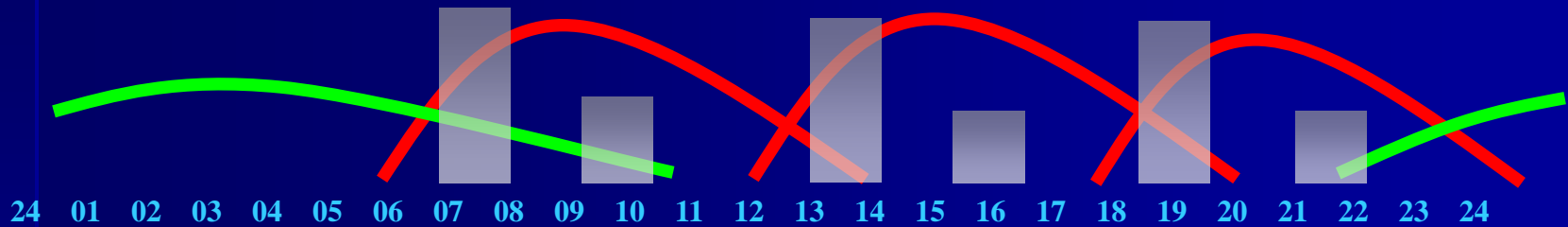
bazálne inzulínové analógy

detemir (Levemir)
bezvrcholový účinok
trvanie do 16 hod

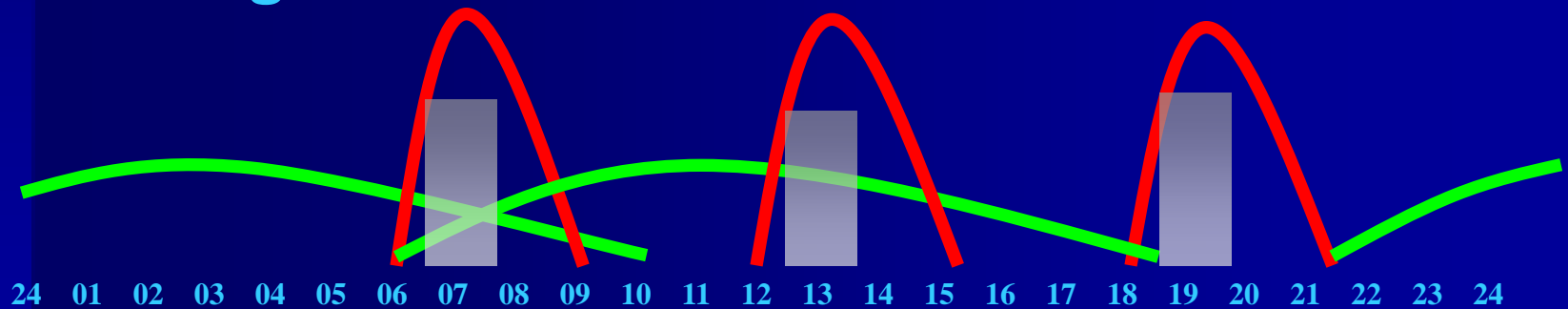


intenzifikovaný inzulínový režim

regular + NPH

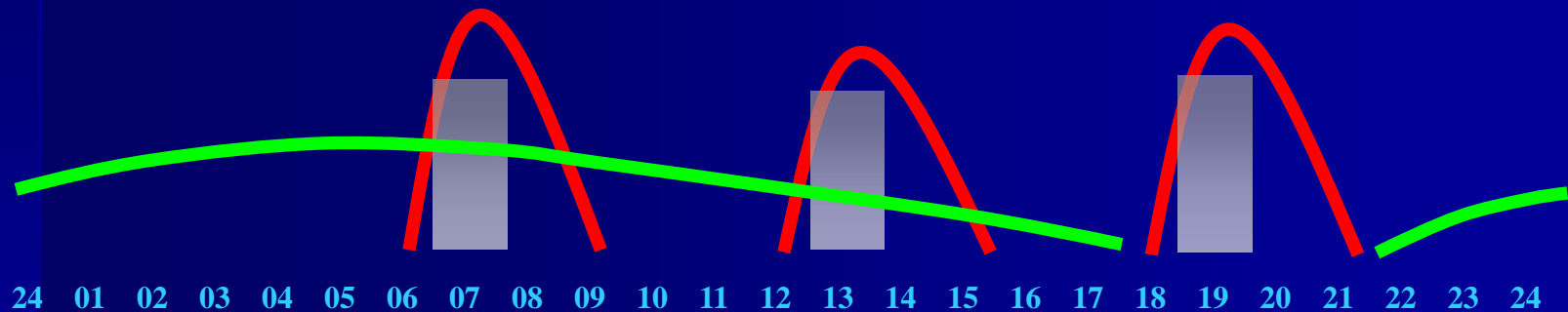


analóg + NPH



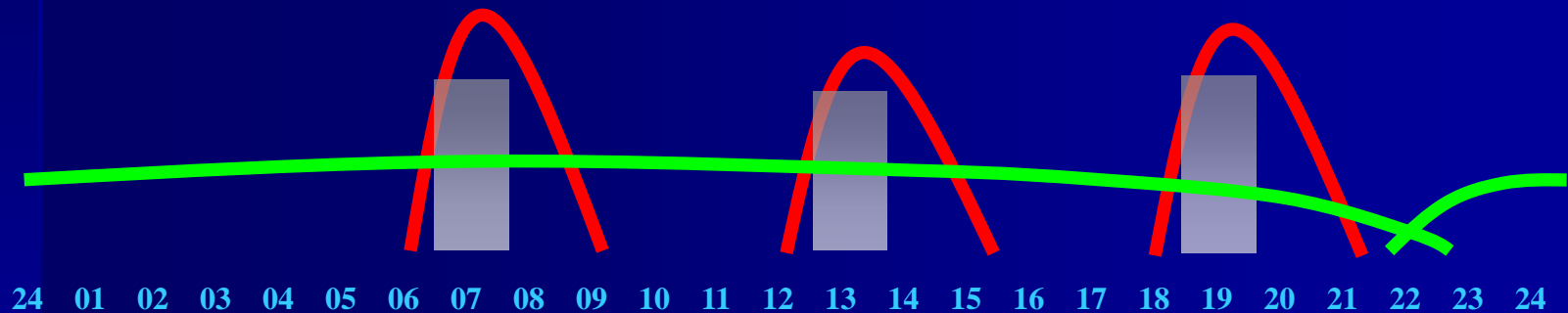
intenzifikovaný inzulínový režim

analóg + detemir (Levemir)



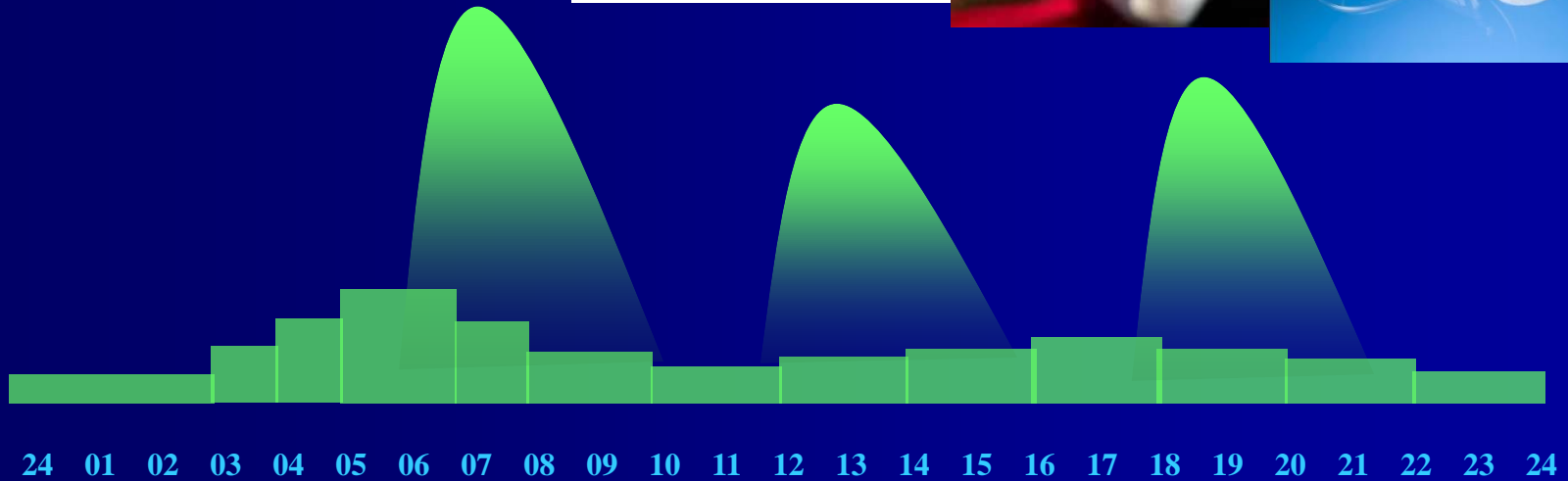
intenzifikovaný inzulínový režim

analóg + glargine (Lantus)



CSII – kontinuálna subkutánná aplikácia inzulínu

inzul. pumpa



inzulinoterapia

- včasný začiatok
- menej agresívne inzulínové režimy (DM-2)
- postupná edukácia pacienta
- získanie pacienta - spolupráca
- HbA1c – cieľ 7,5 % a menej / prevencia komplikácií
- individuálne ciele



d'akujem za pozornosť