

## Ischemická choroba dolních končetin u pacientů s diabetes mellitus

8.2.2013

Souhrn

Ischemická choroba dolních končetin se vyskytuje u pacientů s diabetem ve větším procentu oproti nediabetické populaci vlivem vyššího výskytu rizikových faktorů aterosklerózy, mezi něž patří i sama porucha metabolismu glukózy. Typická je pro nemocné s diabetem manifestace ischemické choroby dolních končetin v mladším věku, setření rozdílu ve výskytu mezi pohlavími a postavení zejména periferních tepen. Kromě typických aterosklerotických leží v rámci makrovaskulárních komplikací se u diabetiků střetáváme i s tzv. chronickou kapilární ischemií. Na ischemickou chorobu dolních končetin je třeba v rizikové populaci diabetiků myslit, jelikož klinický obraz může být mnohdy chudý a modifikovaný celou řadou faktorů, nejčastěji periferní a autonomní neuropatií. Kromě preventivních opatření, spočívajících v kontrole rizikových faktorů aterosklerózy a modifikované farmakoterapii, provádime léčbu ischemické choroby dolních končetin u diabetiků obdobnými prostředky včetně revaskularizačních metod jako u pacientů bez diabetu. Doposud není jasné deklarováno, zda je u diabetiků výhodnější provádět terapii ischemické choroby dolních končetin endovaskulární nebo chirurgickou cestou, či buňčnou terapií.

Klíčová slova ischemická choroba dolních končetin • ateroskleróza • diabetes mellitus Summary

Fejfarova, V., Jirkovska, A. PAD in patients with diabetes mellitus Peripheral arterial disease (PAD) occurs in patients with diabetes at a higher percentage as compared to non-diabetic population, due to a higher incidence of risk factors of atherosclerosis, including abnormalities of glucose metabolism. Typically, PAD manifests in diabetic subjects at a younger age, the gender differences are blurred, and in such populations, predominantly peripheral arteries are affected. In addition to typical atherosclerotic lesions occurring as a part of macrovascular complications, we often see capillary chronic ischemia in diabetic subjects. It is necessary to pay attention to PAD in the high risk group of diabetic patients, since the symptoms and their clinical picture could be sometimes devoided of useful information and modified by many factors, most frequently by peripheral and autonomic neuropathy. Instead of preventive approaches focused on controlling atherosclerosis risk factors and modified pharmacotherapy, we provide treatment of PAD using similar tools, including revascularization methods, as in patients without diabetes. So far it has not yet been clearly determined what kind of PAD therapy is preferable in diabetic patients endovascular, surgical or stem-cell therapy.

Key words peripheral arterial disease • atherosclerosis • diabetes mellitus

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) spadající do kardiovaskulárních onemocnění postihuje necelé procento populace,(1, 2) přičemž asymptomatických ICHDK je pravděpodobně ještě 3–5krát více.(1) Prevalence tohoto onemocnění dále stoupá s věkem a riziky kardiovaskulárních chorob a může dosáhnout i 10–40 %.<sup>(3)</sup> ICHDK stojí za celou řadou zdravotních komplikací pacientů, počínaje symptomy ovlivňujícími kvalitu života a konče amputacemi dolních končetin v různých etážích, které nepochybě vedou nejen k mutaci nemocných, ale i k jejich invaliditě, vyšší morbiditě, ale zejména mortalitě. Byla popsána dokonce až 20% mortalita nemocných s kritickou ICHDK do jednoho roku od diagnózy.<sup>(1)</sup> Podobně jako ostatní kardiovaskulární onemocnění má i tato choroba určité ekonomické dopady. Kupříkladu hospitalizace pacientů s ICHDK byla dle studie Smolderenové spojená s 3–5násobně vyšším náklady oproti hospitalizacím pacientů s ICHS, CMP nebo hospitalizacím nemocných s vyššími kardiovaskulárními riziky.<sup>(4)</sup> Výše zmíněným dopadům ICHDK lze zabránit snížením její incidence, a to ovlivněním spouštěcích rizikových faktorů, mezi něž řadíme koufání, hypertenze, dyslipidémii, obezitu a v neposlední řadě i diabetes mellitus.<sup>(3)</sup>

Výskyt ICHDK u diabetes mellitus

ICHDK je jednou z makrovaskulárních komplikací diabetu. Vyskytuje se 5–10krát častěji u diabetiků oproti nemocným bez diabetu, objevuje se o 20 let dříve než u běžné populace a prakticky u diabetiků neexistují rozdíly v jejím výskytu mezi pohlavími.<sup>(1, 5)</sup> Postižení tepen aterosklerózou je navíc difúznější, multietážové<sup>(5)</sup> a predilekté postižuje běrcové tepny,<sup>(6)</sup> ovšem také 15krát častěji oproti nediabetikům i a. profunda femoris.<sup>(1)</sup> U diabetiků se kromě klasického aterosklerotického postižení tepen dolních končetin v rámci makrovaskulárních komplikací střetáváme i s pojmem chronická kapilární ischemie. Otevřením AV shuntů vlivem autosympatektomie při autonomní neuropatií dochází k redistribuci kožní mikrocirkulace, krev je zkratem odváděna do venózního řečiště, čímž arteficiálně dochází ke kapilární ischemii (Obr. 1).<sup>(7)</sup> Dalšími faktory, které mohou kapilární ischemii podporovat, jsou nepoměr mezi endogenními vazodilatátory a vazokonstriktory působícími na úrovni prekapilár a hyperfibrinogenémie.<sup>(7)</sup> Obě výše uvedené abnormality mohou také přispívat k rozvoji tzv. syndromu diabetické nohy (postižení dolní končetiny diabetiků distálně od kotníku, které zahrnuje diabetické ulcerace, deformity, Charcotovu osteoartropatie, patologické fraktury apod.), který se vyskytuje zhruba u 6 % pacientů s diabetem.

Rizikové faktory ICHDK u diabetes mellitus

Makrovaskulární komplikace včetně ICHDK se ve vyšším procentu vyskytují nejen u diabetiků 1., ale zejména 2. typu, a to vlivem celé řady faktorů indukujících jejich vznik. Kromě pozitivní rodinné anamnézy (věk u mužů nad 45 let, u žen nad 55 let a aterosklerotické onemocnění v rodině) a kouření, které platí pro 1. i 2. typ diabetu, je ateroskleróza u diabetes mellitus 1. typu urychlena hlavně dyslipoproteinemií, přítomností diabetické nefropatie (stejně jako u diabetiků 2. typu)<sup>(8)</sup> a sekundární hypertenzí v rámci závažnějšího poškození renálních funkcí.<sup>(9)</sup>

U diabetiků 2. typu je vyšší incidence ICHDK dána přede vším do souvislosti s vyšším výskytem rizikových faktorů aterosklerózy, jakými jsou hypertenze, dyslipidémie, androidní typ obezity, hyperfibrinogenémie, hyperhomocysteinémie,<sup>(3)</sup> které se často sdružují s diabetem, a to pod obrazem tzv. metabolického syndromu,<sup>(10)</sup> jenž dle literárních údajů má 4násobně vyšší mortalitu pravděpodobně právě vlivem všech proaterogenních rizikových faktorů, které zahrnuje. Proto je zřejmě incidence ICHDK ve skupině nemocných s diabetes mellitus 2. typu (10–40 %) vyšší oproti diabetikům 1. typu (1–12 %).<sup>(11)</sup> Dlužno podotknout, že přítomnost diabetu nezvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění jen součtem s ostatními rizikovými faktory (viz výše), ale toto riziko znásobuje.<sup>(11)</sup>

Odhylky v patogenezi ICHDK u diabetes mellitus

Mechanismus vzniku aterosklerózy a aterosklerotického plátu byl již opakováné popsán.<sup>(12)</sup> Ovšem u pacientů s diabetem existují určité odchyly v patogenezi aterosklerózy. Kromě již „typických“ rizikových faktorů aterosklerózy podílejících se na jejím patofyziologickém vzniku (viz výše) se u diabetu setkáváme i s rizikovými faktory „unikátními“ pro diabetickou populaci – např. s pozdními produkty glykace (AGE) a jejich endoteliálními receptory (RAGE), oxidačním stresem a poruchou antioxidační kapacity, s klesající produkcí NO, aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a zánětlivou reakcí endotelu způsobenou glukózou, inzulinem, prekurzory inzulínu a AGE/RAGE.<sup>(13)</sup> Většina výše zmíněných faktorů úzce souvisí s jedním z hlavních článků rozvoje aterosklerotických změn u pacientů s diabetem, a to s hyperglykémií.

Hyperglykémie

Hyperglykémie akceleruje aterosklerózu celou řadou přímých a nepřímých mechanismů. Přímo hyperglykémie zprostredkovává stimulaci proliferace buněk hladké svaloviny,<sup>(14)</sup> inhibice replikace endotelu, ovlivňuje produkci růstových faktorů (IGF1, PDGF, VEGF, TGF-β) apod. Mechanismy, při nichž hyperglykémie neprímo ovlivňuje vznik aterosklerotického plátu, zahrnují neenzymatickou glykaci proteinů kolagenu, strukturálních proteinů arteriální stěny, enzymů a lipoproteinů.<sup>(11)</sup> Hyperglykémie ovšem může ovlivnit proces aterosklerózy neprímo i zvyšováním koncentrací vazokonstriktivních působků – např. eikosanoidů, angiotenzinu II a endotelinu, které následně vedou v cévním řečišti ke změnám hemodynamiky.<sup>(15)</sup> Také bylo prokázáno, že hyperglykémie zvyšuje koncentrace protrombinu a faktoru VII,<sup>(16)</sup> což navozuje prokoagulační stav. Hyperglykémie dále indukuje vznik sorbitolu (polyolovou cestou), který spolu s AGE ovlivňuje produkci cytokinů působících na endotel a aktivujících sled reakcí, které vedou k porušení cévní stěny a integrity buněk. Ve vzniku aterosklerotického postižení cév hrájí velkou roli i hyperglykémie indukovaná produkce tzv. volných kyslíkových radikálů, zvýšení oxidačního stresu a snížená antioxidační kapacita organismu. Výše zmíněné abnormality vedou ve finále k proliferaci buněk, syntéze mezinabuněčné matrix, ke zvýšení permeability cév a také k aktivaci endotelových buněk a rozvoji tzv. endotelální dysfunkce, jež je zejména indukována změnami homeostázy NO v rámci hyperglykémie.<sup>(17)</sup> Po navázání monocytu na pozmeněné endotelie se z nich vytvoří pěnové buňky, následně dochází k ukládání lipidových partikulů intracelulárně a do cévní stěny.<sup>(15)</sup> Výsledky studií zkoumající asociaci hyperglykémie s rozvojem endotelové dysfunkce jsou často protichůdné. Ale Cugnet-Ancaeu a spol. ve své studii uvedli, že endotelální dysfunkce je nejpravděpodobněji navozována akutně se rozvíjejícími hyperglykémiami, zejména postprandiálně, a rychlým kolísáním glykémii během dne.<sup>(9)</sup> Proto i uspokojivé hodnoty HbA1c nemusí vždy svědčit o dobré kompenzaci

diabetu (neodráží variabilitu glykémii) a nemusí vždy dostatečně zabránit vzniku makrovaskulárních komplikací.

#### Inzulínová rezistence

Inzulínová rezistence se v organismu projevuje sníženou odpověďí periferních tkání na danou koncentraci inzulínu. Proto velmi často k dosažení požadovaného účinku je třeba vyšších koncentrací inzulínu, což ve svém důsledku vede k hyperinzulinémii. Inzulín přímými i nepřímými účinky ovlivňuje rozvoj aterosklerózy. Přímo stimuluje proliferaci a migraci buněk hladké svaloviny a zvyšuje syntézu cholesterolu v buňkách cévních stěn. Inzulín zvyšuje i vazbu LDL-partikulů na hladkou svalovinu cév a makrofágů. Nepřímo inzulín ovlivňuje např. fibrinolýzu.(11)

#### Dyslipidémie

Dyslipidémie se vyskytuje poměrně často nejen u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (ve 40–50 % případů) v rámci metabolického syndromu (zvýšení triacylglycerolů, malých denzitních LDL-partikulů a snížení HDL-cholesterolu), ale i u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, kdy je sekundárně spojena s dekompenzací diabetu a/nebo diabetickou nefropatií.

#### Hypertenze

Esenciální hypertenze je dvakrát častější u pacientů s diabetem oproti nediabetické populaci.(18) Vyšší incidence hypertenze je pozorována ve skupině pacientů s diabetes mellitus 2. typu (60–80 %) oproti diabetikům 1. typu (40 %).(10) Pacienti, kteří již mají jak hypertenze, tak diabetes, jsou rizikovi nejen z hlediska rozvoje renálních poruch, ale zejména z hlediska indukce kardiovaskulárních chorob.(18) Dokonce bylo prokázáno, že vaskulární mortalita stoupá u diabetiků s hypertenzí až šestinásobně, a pokud je přítomna proteinurie, až 35násobně. (10) Hypertenze u pacientů s diabetem je způsobena zejména nepřiměřeným zvýšením celkové periferní cévní rezistence, jež je důsledkem zejména funkčních a strukturálních změn v cévní stěně – např. zvýšené aktivity vazokonstriktorů, snížené aktivity vazodilatátorů, zvýšené retence sodíku(10) a zvýšené rigidity cévní stěny a jejího zesílení, které je dánou expozicí matrix a hypertrofii buněk hladké svaloviny. Hypertrofie je zapříčiněna produkcí růstových faktorů a cytokinů, která je indukována opět hyperglykemií.(18) Prokoagulační stav Prokoagulační stav (zahrnující zvýšenou agregabilitu trombocytů, vyšší krevní srážlivost, nedostatečnou fibrinolýzu a zvýšenou viskozitu krve) vede u pacientů s diabetem také k akceleraci aterosklerózy.(11)

#### Klinický obraz ICHDK u diabetiků

U pacientů s diabetem se mohou také vyskytovat klasické učebnicové příznaky ICHDK,(1) jakými jsou chybějící pulsace na dolních končetinách, chladnější akra, chybějící ochlupení běrců, přítomnost kludivací a/nebo klidových ischemických bolestí,(6) ovšem u diabetiků často dochází k modifikaci tohoto klinického obrazu vlivem celé řady faktorů, zejména vlivem periferní distální senzorimotorické neuropatie, autonomní neuropatie a také vlivem distální lokalizace aterosklerotických změn v tepnách dolních končetin. Klinický obraz ICHDK se může u diabetiků lišit v několika aspektech: • Nepřítomnost pulsací na dolních končetinách není spolehlivým markerem ICHDK, jelikož pulsace mohou být přítomny i u relativně závažných změn tepenného systému. Je to dánou multilaterálným postižením artérií a mediokalcinózou. • Chladnější akra – jsou u diabetiků nespecifickým příznakem, který může být modifikován autonomní neuropatií, konkrétně otevřením AV shuntů a následným zvýšením regionálního průtoku cirkulací. Proto u diabetika s těžkým postižením tepenného systému může být noha teplá, s relativně uspokojivým koloritem. Podobně u Charcotovy osteoarthropatie v aktivním stadiu i při přítomnosti závažného tepenného postižení nebývají akra chladnější. Větší výpočední hodnota má lividní zbarvení nohou, které se ovšem vyskytuje již u kritičtějších nálezů. • Sešlesty nad velkými tepnami – nemusí být přítomny vzhledem k periferní distribuci stenóz či obliteraci tepen dolních končetin. • Kludivace/kludivácní interval – jsou často modifikovány periferní neuropatií. Kludivace mnohdy chybí nebo jsou atypické, či atypicky lokalizované, kludivácní interval může být arteficiálně delší. • Klidové bolesti, které ustupují po svěšení dolní končetiny, jsou směrodatnějším příznakem signalizujícím již kritickou ICHDK. Vzhledem k modifikaci výše zmíněných symptomů je nutné podotknout, že se nelze v klasifikaci ICHDK plně spolehnout na různá klasifikační schémata ICHDK včetně nejznámější klasifikace podle Fontaina, která jsou založena právě na příznacích. Kupř. značné procento pacientů s diabetem a ICHDK kludivace nemá, čili bude zařazeno do 1. stadia nebo do 4. stadia podle Fontaina vlivem průkazu ICHDK a výskytu defektu na dolní končetině. Výhodnější je použití TASC (TransAtlantic inter-Society Consensus) klasifikace ICHDK, která se odvíjí od morfologie lézí tepen lokalizovaných infrapopliteálně.

#### Odchylky v diagnostice ICHDK u diabetes mellitus

U pacientů s diabetem stanovujeme ICHDK stejnými diagnostickými nástroji jako v běžné populaci. V tomto sdělení chceme pouze upozornit na některé odchylky: • Dopplerovské indexy – jejich výpočední hodnota je podle studií u diabetiků nižší, přičemž senzitivita se pohybuje kolem 50 %. Lehká forma ischemie dolních končetin je popisována u pacientů s indexy 1,0–0,9, ICHDK při indexech < 0,9, kritická ICHDK při indexech < 0,6.(6) U diabetiků je problémem častá přítomnost mediokalcinózy nebo Mönckebergovy medialní sklerózy, která vzniká kalcifikací tunica media a vede k rigiditě tepen.(19) Mediokalcinóza souvisí s deletravajícím diabetem a často s renálním postižením. Vyskytuje se zhruba u 1/3 nemocných. U nemocných se syndromem diabetické nohy je pocet mnohonásobně vyšší,(1) dokonce se uvádí až 50%.(20) U této populace nemocných je diagnostika ICHDK pomocí dopplerovského vyšetření limitována nekomprezibilní periferní cév. Dlužno dodat, že nízké dopplerovské indexy u diabetiků jednoznačně korelují s vyšší mortalitou a vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod. Podobně nálezy byly ovšem prokázány i u pacientů s vyššími indexy svědčícími pro mediokalcinózu (Obr. 2).(21) • Palcové tlaky – za kritické se považují hodnoty < 30 mmHg. U pacientů s diabetem je použiti této metody detekce ICHDK limitováno amputačními výkony, defekty lokalizovanými na prstech dolních končetin, částečně i mediokalcinózou. • Stav mikrocirkulace – lze posoudit laserdopplerflowmetrií nebo kapilaroskopii. Použití kapilaroskopie je u diabetiků omezeno častým poškozením nehtových plotének onychodystrofii, onychomukózou či onychogryfózou. Jinou možnou neinvazivní metodou používanou k posouzení stavu mikrocirkulace, a tím neprávě k detekci ICHDK, je stanovení míry periferního prokrvení transkutální tenzí myokardu (TePO2, Obr. 3). Toto vyšetření je schopno odhalit míru kožního prokrvení, metabolickou aktivitu tkání a jejich perfúzi kyslíkem.(17) Provádí se za přesné definovaných podmínek. Za lehkou ischemii považujeme hodnoty pod 40 mmHg, při hodnotách 20–30 mmHg hovoříme o ICHDK a za kritickou ICHDK bývají označovány hodnoty < 20 mmHg. Hodnoty TePO2 ovšem mohou být ovlivněny celou řadou faktorů – např. otokem, flegmónou nohy, přítomností anémie, závažnými pleními či kardiovaskulárními onemocněními, obezitou apod.(6) Tato metoda jako jedna z mála má dobrou reproducibilitu a pro nás je důležitá z prognostického hlediska, jelikož může částečně ozjevit i možný výskyt kapilární ischemie, a tím pádem dokáže predikovat hojení diabetických ulcerací.(7) • Chůze na pásu – naměřené intervaly mohou být opět modifikovány periferní neuropatií a často, stejně jako v nediabetické populaci, mohou být zkresleny komorbiditami – např. ICHS s anginou pectoris, srdeční insuficiencí, CHOPN apod. Samozřejmě diabetici s defekty či po větších amputačních výkonech nejsou schopni za definovaných podmínek toto pomocné vyšetření absolvovat. • Další pomocnou ruku při diagnostice ICHDK nám může poskytnout i duplexní sonografické vyšetření tepen dolních končetin včetně zobrazení pánevního řečiště, které je schopno vyloučit proximálně lokalizované tepenné uzávěry. Ale vzhledem k periferně lokalizovaným změnám tepen dolních končetin senzitivita tohoto vyšetření u diabetiků klesá. Výsledky vyšetření značně závisí na zkušenostech vyšetřujícího. • Z invazivních metod využíváme v diagnostice ICHDK stejně jako u nediabetické populace MR, CT nebo klasický digitální substrakční angiogram. Alternativně se zkoumá využití scintigrafických metod v detekci ICHDK (i k ověření účinnosti aplikovaných kmenových buněk)(22) nebo i PET vyšetření, které je schopno sledovat míru vychytávání glukózy ve svalectech.(23) Limitace klasických diagnostických metod tkví zejména v záteži ledvin různými typy kontrastních látek. Během CT-angiografického vyšetření může být nález na arteriálním řečišti zkreslen četnými kalcifikacemi, často se setkáváme s horší zobrazitelností periferie při nižším flow. MR-angiografie na druhé straně lépe zobrazuje periferní tepny dolních končetin, které jsou u diabetiků predominantně postiženy. Ovšem tato diagnostická metoda je kromě klasických kontraindikací MR vyšetření limitována u pacientů s diabetem i jejich tělesnými proporcemi.

#### Odchylky v léčbě ICHDK u diabetes mellitus

Léčba i prevence ICHDK jsou prováděny obdobně jako u nediabetické populace kontrolou rizikových faktorů aterosklerózy, antiagregační či antikoagulační terapií, revaskularizačními výkony prováděnými podle klinického nálezu a prognostických ukazatelů a/nebo symptomatickou léčbou nerevaskularizovatelných pacientů.(17)

#### Kontrola rizikových faktorů aterosklerózy

Při prevenci ICHDK i během její terapie dbáme na ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy, jak bylo demonstrováno v různých studiích (HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation, LIFE – Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension a HPS – Heart Protection Study). V této části se zaměříme na kompenzaci diabetu, která hráje také jednu z hlavních rolí v prevenci ICHDK, jelikož jak bylo prokázáno, zhoršení kompenzace diabetu vede k signifikantnímu zvýšení rizika progrese makrovaskulárních chorob včetně ICHDK (zvýšení glykovaného hemoglobinu o 1 % zvyšuje riziko ICHDK o 26%).(24) Jak již jednoznačně popsaly studie DCCT (Diabetes Control and Complications) u diabetiků 1. typu, tak studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) u diabetiků 2. typu, těsná kompenzace diabetu v dlouhodobém horizontu redukuje počet makrovaskulárních komplikací,(1) ale bez signifikantního vlivu na mortalitu nemocných.(16) Na druhé straně některé studie (ACCORD, ADVANCE, VAD), které posuzovaly efekt intenzivní hypoglykemizující terapie na kardiovaskulární rizika diabetiků, prokázaly, že nedošlo k signifikantní redukcii kardiovaskulárních příhod ve skupině intenzivně léčených nemocných proti pacientům se standardní medikací.(25, 26) Dokonce VAD (Veterans Affairs Diabetes) studie odhalila, že lepší kompenzace diabetu na makrovaskulární komplikace mizí s trváním onemocnění a že riziko kardiovaskulárních příhod (podobně jako ve studii ACCORD) se zvyšuje u pacientů se závažnými hypoglykémiami.(26) Proto by léčba diabetu měla být vždy individuálně posuzována s ohledem na typ pacienta, jeho rizikovost stran rozvoje hypoglykémii a zejména stran přítomnosti již preexistujících kardiovaskulárních chorob. Dále je nutné u pacientů s diabetem zvýšit jejich fyzickou aktivitu a snížit stres, zredukovat hmotnost a zlepšit inzulínovou senzitivitu. Těchto změn lze dosáhnout úpravou jejich životního stylu včetně změn dietních návyků, zákazem kouření a adekvátní medikamentózní terapie. Je důležité důsledně dbát na patřičné hodnoty lipidového spektra a krevního tlaku, jelikož přísná kontrola TK je esenciální pro snížení hlavně kardiovaskulárních příhod. Proto musí být hypertenze léčena včas a agresivně tak, abychom dosáhli hodnot nižších než 130/85 mmHg, u nemocných s diabetickou nefropatií < 125/75 mmHg.(16) Terapie hypertenze spočívá v nefarmakologických opatřeních (pokles hmotnosti, restrikce příjmu solí, úprava diety, cvičení, zákaz alkoholu a kouření) a ve vhodné farmakoterapii. Antiagregacní a antikoagulační terapie Rozvoj ICHDK může

být ovlivněn lepšími reologickými vlastnostmi, které jsou u diabetiků porušeny (viz výše). Toho lze docílit aplikací antiagregancií (kyselina acetylsalicylová, tıklopidin, klopidogrel),(6) nebo v některých případech antikoagulantů. Tato farmakoterapie používána v primární, ale i v sekundární péči u pacientů s ICHDK může oddálit manifestaci ICHDK nebo dle dostupných údajů zamezit u diabetiků restenozám po revaskularizačních výkonech.(27) Profylakticky a u asymptomatických stenóz je dle posledních doporučení vhodné podávat 75–100 mg kyseliny acetylsalicylové, u symptomatických stenóz se aplikuje 100 mg kyseliny acetylsalicylové nebo 75 mg klopidogrelu, kombinace warfarinu s kyselinou acetylsalicylovou není vhodná. Po revaskularizačních výkonech je vhodné pokračovat nadále v antiagregační terapii. Po PTA distálních tepen se doporučuje k prevenci restenóz podávat duální antiagregaci (kyselina acetylsalicylová + klopidogrel) po dobu 1–3 měsíců.(28) Vybrané studie sledovaly v poslední době efekt i jiných antiagregancií, antikoagulantů nebo jejich kombinací na průběh onemocnění – studie prokázaly např. dobrý efekt 6měsíčního podávání vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové s dipyridamolem. Cilostazol také redukuval počet reokluzí. U pacientů s kritickou ICHDK byly dle studie Robertsova nejlepší kombinací LMWH s kyselinou acetylsalicylovou. Je třeba zdůraznit, že vyšší dávky kyseliny acetylsalicylové zvyšují na druhé straně riziko gastrointestinálních komplikací stejně jako LMWH riziko závažných krvácivých příhod. (29) Revaskularizace Základem léčby ischemických defektů je revaskularizace dolních končetin pomocí perkutánní transluminální angioplastiky (PTA) či bypassu. Otázkou zůstává, který z metod je u diabetiků efektivnější ve smyslu udržitelné průchodnosti tepen v určitém časovém úseku, ve smyslu zlepšení kvality života a zejména zachování dolní končetiny. Řada studií, které se snažily zkoumat toto téma, měla své limity – nejčastěji malý počet studijních objektů nebo krátké observační intervaly. Je těžké provést studii srovnávací efektivitu revaskularizačních metod, jelikož nejsou jednotné indikace k provedení výkonu, postiženy většinou různé arteriální segmenty, které se intervencemi, existuje různá třída onemocnění, jsou používány různé endovaskulární techniky atd.(30) Úspěšnost revaskularizačních technik závisí z velké části na klinické indikaci, preciznosti provedení, náročné péči po výkonu nebo pooperačně, v bypassu pak na kvalitu vtokové a výtokové cévy, kvalitu žilního štěpu atd.(31) Většina studií v dostupné literatuře u diabetiků cílí na výsledky radiointervenční terapie, méně na léčbu ICHDK formou bypassu. U diabetiků mají revaskularizační metody obecně horší výsledky než u nediabetické populace.(32) Po radiointervenčním řešení ICHDK se u diabetiků objevují často restenózy a reokluze, což závisí na délce okluse, výtoku z dolní končetiny, závažnosti ICHDK a přítomnosti kardiovaskulárních rizik. Ve studii Paraskevas a spol. ale měli diabetici s ICHDK po PTA podobný počet restenóz a průchodnosti cév ve srovnání s nediabetiky. Problémem diabetiků ovšem byla signifikantně vyšší mortalita a počet amputací.(27) Peregrin a spol. popsal ve své studii pacientů s diabetem více než 76% záchravu dolní končetiny po roce sledování po PTA infrapopliteálních tepen (většinou se jednalo o dva a více uzávěr distálně od kolene).(33) Jedním z hlavních faktorů, který ovlivňoval výsledek PTA u těchto nemocných, byl počet průchodných tepen těsně po PTA. Pacienti s diabetem a chronickým renálním selháním léčeným dialýzou měli signifikantně nižší roční záchravu končetiny (66,5 %).(33) Efektivitu PTA bychom mohli zlepšit implantací stentů. Ale studie Aularaggiova ukázala, že pacienti s diabetem měli po PTA s implantací stentů v následujících třech letech horší průchodnost cév dolních končetin (37 % vs. 46 %), jejich nižší záchravu (84 % vs. 93%) a přežití (52 % vs. 68 %) oproti nediabetické populaci. Prediktorem úmrtí a ztráty končetiny byly v této studii přítomnost kritické ICHDK a dialýza.(32) V terapii ICHDK je možné využít i aplikace potahovaných stentů během PTA, a to u restenóz. Dle studií se nejslibnějším farmakem u potahovaných stentů zdá být paclitaxel.(34) Další možností léčby ICHDK, která se nabízí kromě klasické intraluminální PTA, je subintimální angioplastika, jež je určena pro dlouhé kalcifikované uzávěry.(34) Bargellini a spol. sledovali ve své prospektivní studii pacienty po infrainguinalní subintimální angioplastice, kteří nebyli únosni chirurgické intervence. Subintimální angioplastika byla úspěšně provedena u více než 90 % případů, zachováno bylo v průběhu dvou let 93 % končetin. Autori na základě výsledků studie doporučují provádět subintimální angioplastiku u diabetiků, u kterých již byly prakticky vyčerpány všechny revaskularizační možnosti.(35) Po vyčerpání výše zmíněných endovaskulárních intervencií je možné zvážit z novějších postupů i provedení retrogradní punkce tepny z periferie a zkombinovat antegrádně-retrogradní přístup radiointervenze na tepnách dolních končetin. Tento výkon lze zvolit u nemocných s okluzí a. poplitea nebo okluzí proximálních úseků periferních tepen a zachovalým periferním cévním řečistěm. Dalšími novějšími technikami jsou transkolerální PTA a PTA pedálního oblouku.(34) Existují i studie včetně metaanalýz, které se pokoušejí porovnat efektivitu endovaskulárních a chirurgických metod léčby ICHDK. Např. Hinchliffe a spol. ve své metaanalýze 49 studií srovnávaly úspěšnost různých revaskularizačních technik v léčbě ICHDK.(20) Po bypassech byla jednoletá záhova končetiny u diabetiků 85%, po endovaskulárních intervencích 78%. Hojení diabetických ulcerací bylo po obou typech revaskularizací obdobně frekventní – 60% do jednoho roku.(20) Z metaanalýzy bohužel nevyplývá, kterou metodu revaskularizace u diabetiků upřednostnit. Efekt PTA vs. periferního cévního bypassu v terapii ICHDK porovnávala i multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie BASIL (The Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg).(35) Z celkového počtu 450 pacientů s těžkou ICHDK absolvovalo 222 pacientů PTA a 228 bypass. V obou skupinách bylo 42 % diabetiků. Incidence amputací ani úmrtí se po tříletém sledování u obou metod signifikantně nelišila. Náklady na léčbu byly 1. rok signifikantně vyšší u bypassů, ale ve 3- a 7letém sledování byly bez signifikantního rozdílu, stejně jako kvalita života hodnocená pomocí standardizovaného dotazníku.(35)

Další alternativy revaskularizací

Pokud nelze provést revaskularizační výkon, je pacient dále léčen symptomicky – provádí pravidelnou rehabilitaci dolních končetin, která zprostředkuje uvolnění endogenních mediátorů, jež vyvolávají dilataci rezistentního cévního řečistě periferně od okluse. V krajním případě lze provést u nerevaskularizovatelných pacientů, kteří mají závažné kladové bolesti nebo ischemické gangrény hrozící vysokou amputaci, lumbální sympatektomii. Ovšem u pacientů s diabetickou neuropatií a autosympatektomii by nemělo být, pokud je negativní vazodilatační test, indikována.(17) Jako novější alternativa léčby ICHDK (zejména u nerevaskularizovatelných nálezů) se v poslední době nabízí aplikace kmenových buněk, která i podle např. Fadiňho metaanalýzy(36) nabízí jednoznačné zlepšení prognózy dolních končetin u nemocných s ICHDK. Podle závěru práce efektivnější aplikací cestou kmenových buněk je přímá intramuskulární aplikace (oproti intraarteriální), po níž dochází ke zlepšení a vyššímu počtu zhojení ischemických leží. Dokonce aplikace kmenových buněk má vliv na záchrana končetin, jelikož podle výsledků studií dochází k jednoznačnému poklesu počtu amputací.(37, 38)

## Závěr

U pacientů s diabetem bychom na výskyt ICHDK v rámci makrovaskulárních komplikací myslí, přestože klinický obraz může být při koexistenci neuropatie mnohdy chudý. Pro vysoký výskyt ICHDK v diabetické populaci je vhodné provádět její screening. Pokud se již tato diagnóza porvídá, je nutno neopominout i detekci ostatních možných makrovaskulárních komplikací (stenózy karotid, abnormality koronárního řečistě u asymptomatických ICHS), jelikož ty se spolu s ICHDK často sdružují,(39) což platí i naopak. (40) U každého diabetika (zejména 2. typu) bychom měli již od počátku dbát na preventii kardiovaskulárních chorob spočívající ve zlepšení kompenzace diabetu, v adekvátní léčbě hypertenze, dyslipidémie, ve zvýšení fyzické aktivity a zákazu kouření. Pokud je již ICHDK u diabetiků detekována, je vhodné, aby její léčba probíhala v rámci multidisciplinárního týmu, který by měl zahrnovat cévního chirurga, intervenčního radiologa, angiologa, ale i diabetologa a podiatra.(41)

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) rozvoje výzkumné organizace 00023001 (IKEM) – Institucionální podpora.

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce nespolupracuje s žádnou farmaceutickou firmou.

\*\*

Literatura 1. PUCHMAYER, V. Onemocnění tepen. In PUCHMAYER, V., ROZTOČIL, K., et al. Praktická angiologie. Praha : Triton, 2003, s. 19–133. 2. HOOI, JD., KESTER, AD., STOFFERS, HE., et al. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. Am J Epidemiol 2001, 1, 53, p. 666–672. 3. CACOUP, P., CAMBOU, JP., KOWNATOR, S., et al. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study. Int J Clin Pract, 2009, 63, p. 63–70. 4. SMOLDEREN, KG., WANG, K., DE POUOURVILLE, G., et al. Two-year vascular hospitalisation rates and associated costs in patients at risk of atherothrombosis in France and Germany: highest burden for peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2012, 43, p. 198–207. 5. FEJFAROVÁ, V., JIRKOVSKÁ, A. Makrovaskulární komplikace diabetu. Interní Med, 2009, 11, s. 390–394. 6. FEJFAROVÁ, V., JIRKOVSKÁ, A. Syndrom diabetické nohy. Postgrad Med, 2011, 13, s. 414–423. 7. JÓRNESKOG, G. Why critical limb ischemia criteria are not applicable to diabetic foot and what the consequences are. Scand J Surg, 2012, 101, p. 114–118. 8. SOLINI, A., PENNO, G., BONORA, E., et al. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. Diabetes Care, 2012, 35, p. 143–149. 9. CUGNET-ANCEAU, C., BAUDUCEAU, B. Glycaemic control and cardiovascular morbi-mortality: the contribution of the 2008 studies? Ann Endocrinol (Paris), 2009, 70, p. 48–54. 10. PERUŠIČOVÁ, J. Trendy soudobé diabetologie. Praha : Galén, 1999. 11. PERUŠIČOVÁ, J., ŠMAHELOVÁ, A. Chronické komplikace u diabetes mellitus (1. část). Interní Med, 2001, 1, s. 34–38. 12. MURIN, J. Akutní koronární syndrom a nešpecifický atherosklerotické zápal. Interní Med, 2003, 1, s. 24–26. 13. COCCHERI, S. Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus. Druha, 2007, 67, p. 997–1026. 14. Ruiter, MS., van GOLDE, JM., SCHAPER, NC., et al. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms. Clin Sci (Lond), 2010, 119, p. 225–238. 15. BARTOŠ, V., PELIKÁNOVÁ, T., et al. Praktická diabetologie. Praha : Maxdorf, 2000. 16. JANÍČKOVÁ ŽDÁRSKÁ, D. Diabetes mellitus ve vztahu ke kardiovaskulárním chorobám. Interní Med, 2005, 7–8, s. 332–335. 17. JIRKOVSKÁ, A. Syndrom diabetické nohy. Praha : Maxdorf, 2006. 18. PORUCH, JG., FLAUBERT, PF. Clinician's Manual on Hypertension, Diabetes mellitus and Nephropathy. London : Science Press Ltd, 2001, p. 1–5. 19. DUBSKÝ, M., JIRKOVSKÁ, A. Moderní pohled na syndrom diabetické nohy. Postgrad Med, 2012, 14, s. 547–552. 20. HINCHLIFFE, RJ., ANDROS, G., APELQVIST, J., et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(Suppl. 1), p. 179–217. 21. ABBOTT, JD., LOMBARDERO, MS., BARSNESS, GW., et al. Ankle-brachial index and cardiovascular outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial. Am Heart J, 2012, 164, p. 585–590. 22. DUBSKÝ, M., JIRKOVSKÁ, A., BÉM, R., et al. A pilot study of the use of perfusion scintigraphy in the assessment of lower limb perfusion after stem cell therapy in patients with diabetic foot disease (Abstract). DFSG Abstract Book, 2010, 29, p. 14. 23. PANDE, RL., PARK, MA., PERLSTEIN, TS., et al. Impaired skeletal muscle glucose uptake by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31, p. 190–196. 24. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care, 2003, 26, p. 3333–3341. 25. NATHAN, DM., BUSÉ, JB., DAVIDSON, MB., et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Konsensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care, 2009, 32, p. 193–203. 26. RADERMECKER, RP., PHILIPS, JC., JANDRAIN, B., et al. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials. Rev Med Liege, 2008, 63, p. 511–518. 27. PARASKEVAS, KI., BAKER, DM., POMPELLA, A., et al. Does diabetes mellitus play a role in restenosis and patency rates following lower extremity peripheral

arterial revascularization? A critical overview. Ann Vasc Surg, 2008, 22, p. 481–491. 28. PIŤHOVÁ, P. Antiagreganí léčba po endovaskulárních výkonech na tepnách dolních končetin. Kazuistiky v diabetologii, 2012, 10(Suppl. 2), S10. 29. ROBERTSON, L., GHOURI, M.A., KOVACS, F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 15, p. 8. 30. IHNAT, DM., MILLS, JL., SR. Current assessment of endovascular therapy for infrapopliteal arterial occlusive disease in patients with diabetes. J Am Podiatr Med Assoc, 2010, 100, p. 424–428. 31. CONTE, MS. Challenges of distal bypass surgery in patients with diabetes: patient selection, techniques, and outcomes. J Vasc Surg, 2010, 52(Suppl. 3), p. 96S–103S. 32. ABULARRAGE, CJ., CONRAD, MF., HACKNEY, LA., et al. Long-term outcomes of diabetic patients undergoing endovascular infrapopliteal interventions. J Vasc Surg, 2010, 52, p. 314–322. 33. PEREGRIN, JH., KOZNAR, B., KOVÁC, J., et al. PTA of infrapopliteal arteries: long-term clinical follow-up and analysis of factors influencing clinical outcome. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33, p. 720–725. 34. JANOUŠEK, R. Novinky v technikách endovaskulárních výkonů u ICHDK. Kazuistiky v diabetologii, 2012, 10(Suppl. 2), S11–S12. 35. BARGELLIINI, I., PETRUZZI, P., SCATENA, A., et al. Primary infrainguinal subintimal angioplasty in diabetic patients. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31, p. 713–722. 36. FADINI, GP., AGOSTINI, C., AVOGARO, A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature. Atherosclerosis, 2010, 209, p. 10–17. 37. JUANY, P., LI, S., HAN, M., et al. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. Diabetes Care, 2005, 28, p. 2155–2160. 38. NAPOLI, C., FARZATI, B., SICA, V., et al. Beneficial effects of autologous bone marrow cell infusion and antioxidants/L-arginine in patients with chronic critical limb ischemia. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008, 15, p. 709–718. 39. TSUJIMOTO, T., KAJIO, H., TAKAHASHI, Y., et al. Asymptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study. BMJ Open, 2011, 1, 1, p. 139. 40. Singh, PP., Abbott, JD., Lombardero, M.S., et al. The prevalence and predictors of an abnormal ankle-brachial index in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. Diabetes Care, 2011, 34, p. 464–467. 41. ZAYED, H., HALAWA, M., MAILLARDET, L., ET AL. Improving limb salvage rate in diabetic patients with critical leg ischaemia using a multidisciplinary approach. Int J Clin Pract, 2009, 63, p. 855–858.

O autorovi | MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph. D., prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc. Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny e-mail: vladimira.fejfarova@ikem.cz

Obr. 1 Schéma vzniku chronické kapilární ischémie(7) 3 Přístroj na měření transkutánní tenze kyslíku Obr. 2 Mortalita a KV příhody dle dopplerovských indexů(21)

## Autoři

MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph. D., prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.

Mladá fronta

ZDN.cz

Sledujte nás

O společnosti

Internetová inzerce



Produkty

Redakce

Pro média

Kariéra

Kontakty



Abecedazahrady.cz AutoRevue.cz AVmania.cz CoChceš.cz Connect.cz Dáma.cz DiGlarena.cz Dítěřoku.cz Doupě.cz E15.cz EURO.cz F1Sport.cz FinExpert.cz Fitweb.cz Hledejceny.cz KdeSportovat.cz Kniha.cz JNP.cz LetenkyLevně.cz LidéAZemě.cz Maminka.cz Metropol.cz MobilMania.cz MotoGPsport.cz Ocvičení.cz Orbion.cz Profit.cz Recepty.cz SportRevue.cz Strategie.cz VTM.cz ZDN.cz Ženy.cz Živě.cz



Copyright 2013 Mladá fronta a. s.  
Publikování nebo další šíření obsahu v ebu je bez písemného souhlasu redakce zakázáno.  
Zásady používání souborů cookie.

mladá fronta  
jsme s námi již 68 let