

EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Generální sponzor edice *Současná diabetologie*

AstraZeneca 

DIABETES MELLITUS A RESPIRAČNÍ SYSTÉM

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



SOUČASNÁ DIABETOLOGIE / sv. 17

Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

DIABETES MELLITUS A RESPIRAČNÍ SYSTÉM

s předmlouvou

Prof. MUDr. Miloslava Marela, CSc.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorka i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené, týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace, odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jindřiška Perušičová, DIABETES MELLITUS A RESPIRAČNÍ SYSTÉM

© Jindřiška Perušičová, 2015

© Maxdorf, 2015

Illustrations © Maxdorf, 2015

Cover layout © Maxdorf, 2015

Cover photo © iStockphoto.com / Suchota

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4;
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz; **Jessenius®** je chráněná značka
[No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Současná diabetologie, svazek 17

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Redakční zpracování: Ing. Jana Očenášková, Ing. Veronika Pátková

Grafické řešení, návrh obálky: Dr. Jan Hugo

Sazba: Blanka Filounková

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-439-5

AUTORKA

- **Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.**
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

PŘEDMLUVA

- **Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.**
Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

OBSAH

Předmluva I (pohled diabetologa)	10
Předmluva II (pohled pneumologa)	12
1 Respirační systém	19
1.1 Záněty vedlejších dutin, laryngitidy a faryngitidy	19
1.2 Sezonní chřipky	21
2 Plíce	24
2.1 Plíce a metabolický syndrom	25
2.2 Astma	25
2.3 Pneumonie	29
2.4 Chronická obstrukční plicní nemoc	33
2.5 Obstrukční spánková apnoe	36
2.6 Tuberkulóza	38
2.7 Akutní respirační distres syndrom	40
2.8 Antidiabetická léčba a onemocnění plic (včetně karcinomů)	41
3 Závěr	60
Literatura	62
Seznam použitých zkratk	72
Medailonek autorky	73
Rejstřík	75

1 RESPIRAČNÍ SYSTÉM

1.1 ZÁNĚTY VEDLEJŠÍCH DUTIN, LARYNGITIDY A FARYNGITIDY

Sinusové infekce, bolesti v krku, infekce horních dýchacích cest – to jsou nejčastější důvody nemocných pro vyhledání lékařské péče. Existují v tomto směru dobře vypracovaná doporučení léčby a preskripce antibiotik, která často nejsou vždy dodržována. Důvody lékařů nejsou vždy jasné.

V posledních dvou letech byly v řadě zemích vypracovány doporučované postupy pro antibiotickou léčbu i pro zvýšení *adherence* k léčbě ze strany nemocných diabetiků (i nediabetiků) s infekcemi horních dýchacích cest.

Nemocní s DM2 jsou známí vyšším sklonem k infekcím, nicméně asociace mezi diabetem a chronickým zánětem nosních a vedlejších dutin studována v poslední době nebyla.

Práce z roku 2014 odhalily, že původcem sinusových infekcí u diabetiků jsou především *gramnegativní bakterie* a tyto sinusitidy u nich také mívají signifikantně *horší průběh*.

V Dánsku se pokusili odhalit, jak častá je **alergická rinitida** (AR) v dospělé populaci. Retrospektivní studie založená na Dánském národním registru z let 1995–2011 identifikovala přes 47 tisíc osob s chronickou alergickou rýmou, z nichž 55,8 % bylo léčeno steroidy – 37,6 % imunoterapií a 6,7 % kombinací obou léčebných přístupů. Výsledky potvrdily, že léčba sezonní alergické rýmy injekcí depotních steroidů má za následek zvýšení počtu *nově odhalených nemocných s diabetem a osteoporózou*.

Zajímavé je, že zatím žádná podobná práce u diabetiků nepotvrdila nepříznivý vliv intranazálního podávání steroidů na hladiny glykemií a HbA_{1c}.

Alergická rinitida je vysoce prevalentní alergickou chorobou, která negativně ovlivňuje kvalitu života i pracovní produktivitu, a to ve významně větší míře než hypertenze nebo samotný diabetes 2. typu.

Sinusové infekce, bolesti v krku a infekce horních cest dýchacích jsou nejčastějším důvodem návštěvy nemocných u lékaře.

I když jsou ve většině evropských zemí dostupná velmi podrobně vypracovaná *doporučení* pro předepisování anti-diabetické léčby v těchto zdravotních komplikacích, nejsou lékaři příliš dodržována.

Ve švédském Stockholmu bylo v roce 2011 identifikováno *pět* diagnóz jako nejčastější důvody návštěvy lékaře v primární péči:

- akutní infekce horní části dýchacího traktu (6,0 % celkové populace)
- esenciální hypertenze (5,6 %)
- kašel (2,6 %)
- bolesti zad (2,6 %)
- akutní tonzilitida (2,4 %)

Diabetes mellitus je predisponujícím faktorem pro infekční onemocnění. Nemocí s diabetem mají 4,4× vyšší riziko systémových infekcí ve srovnání s nediabetiky. Tomuto problému se věnovala a stále věnuje řada autorů, kteří se snaží objasnit patofyziologické zázemí tohoto vztahu tak, aby bylo možné preventivně nebo léčebně včas zasahovat. Jedna z posledních publikací na toto téma se věnovala dvěma okruhům problémů:

- a) zjistit prevalenci a charakteristiku akutních infekcí u hospitalizovaných diabetiků
- b) odhalit korelaci mezi hladinou glykemií a HbA_{1c} a akutní infekcí hospitalizovaných diabetiků

Její výsledky shodně s výsledky dalších studií nebo observačních pozorování ukázaly, že téměř polovina hospitalizovaných nemocných s diabetem má některou z akutních infekcí.

Nejčastějšími infekcemi byly *respirační choroby*, následované infekcemi močových cest. Hodnoty HbA_{1c} byly signifikantně zvýšeny u všech nemocných s akutní infekcí. Byly prokázány evidentní pozitivní korelace mezi parametry zánettivých reakcí a glukoregulací. Důležitým nálezem je téměř vždy potvrzená přítomnost mikroangiopatických komplikací u těchto diabetiků.

1.2 SEZONNÍ CHŘIPKY

Chřipka, vyvolaná respiračními viry, je velmi častou nemocí horních cest dýchacích a představuje v řadě zemí značnou část z celkové morbidit y a mortality. Navíc má chřipka za následek signifikantní klinické i ekonomické zatížení nejenom konkrétních nemocných, ale celé společnosti.

Nekomplikovaná chřipka je charakterizována nespecifickými respiračními symptomy (horečka, bolesti svalů, bolesti hlavy, neproduktivní kašel, rýma ap.), které většinou pominou během 3–7 dnů.

Čím je tedy onemocnění chřipkou nebezpečné?

Chřipkové onemocnění může přímo vést k virové pneumonii, sekundární bakteriální pneumonii, sinusitidám i zánětům středního ucha. Chřipková infekce může být také provázána exacerbací přítomných chronických onemocnění, jako jsou DM2 a kardiovaskulární nemoci.

Důkazy naznačují, že komplikace provázející onemocnění chřipkou jsou vždy těžší u skupiny nemocných s vyšším rizikem respiračních chorob i metabolickými chorobami, mezi které jistě na předním místě patří diabetes mellitus. [Cantarelli P]

Chřipka a diabetes

Řada autorů se snažila různými cestami odhalit, zda a jak se liší mezi sebou skupiny dospělých jedinců (ve věku pod 65 let) v incidenci chřipky, pokud jde o nemocné *s diabetem* a *bez diabetu*.

V Kanadě použili pro takovou studii administrativní data z Manitoby z let 2000 a 2008.

Zjistili, že dospělí pracující s DM2 jsou významně náchylnější k závažnějším průběhům chřipky než stejně staří nediabetici.

Tyto závěry považují autoři za *velmi důležité* a přinášející důkazy o *indikaci očkování* proti chřipce všech pracujících nemocných s diabetem.

Ve Švýcarsku (konkrétně v kantonu Vaud), kde investuje stát mnoho peněz do zdravotního systému, také zjišťovali, zda a jak jsou pracující osoby s diabetem očkovány proti chřipce a imunizace byla potvrzena u 62 % pracujících nemocných.

Influenza net

Internet je stále častěji používán i využíván jako nástroj pro sledování nejruznějších onemocnění. Není tomu jinak ani v případě sledování chřipky v Evropě, kterému slouží tzv. Influenza net shromažďující data o nemocech souvisejících s chřipkou. Byl založen v roce 2011 a je standardizován tak, aby mohla být použita data shromažďovaná v současné době v deseti zemích Evropy o demografických, geografických i socio-ekonomických indikátorech zdraví populace. V letech 2011/2012 bylo do tohoto systému zaregistrováno více než 30 000 obyvatel Evropy a pro další sledování bylo vybráno 20 481 osob. Soubor je reprezentativní i z hlediska věku (od 10 do 70 let). Podrobné výsledky dalšího sledování budou postupně publikovány v nadcházejících letech.

Poznámka

Virová chřipka typu A bývá častější příčinou *pankreatitid* u zvířat (v přírodních podmínkách i experimentálně).

Infekce ptačí chřipkou je provázena pankreatickým poškozením (hyperamylazemií) u přibližně 50 % nemocných, což je provázeno hyperglykemií i rozvojem diabetu. Histopatologicky vykazuje slinivka břišní známky akutní infekce, často

i s těžkou fibrózou a poruchou struktury orgánu. [Wändell P, Crocker A, de la Hoz Caballer B, Mizrachi A, Aasbjerg K, Zhang Z, Villa-Nova H, Lau D, Ali MK, Peytremann-Bridevaux I, Burekovic A]

Přes veškerou snahu (telefonicky i mailově) jsem před dokončením této knížky nezískala žádné validní údaje o očkování (a proočkování) proti chřipce nemocných s diabetem v ČR.

2 PLÍCE

Úvod

Inzulinová rezistence a diabetes jsou v současné době zcela v popředí klinického zájmu, protože se jejich prevalence v západních i rozvíjejících se zemích stále zvyšuje.

Kardiovaskulární alterace ovlivňované změnami mikro- i makrocirkulace jistě významně přispívají k následné předčasné mortalitě nemocných s inzulínovou rezistencí (IR) a diabetem.

Samotné následky v *plicní tkáni* jsou méně klinicky nápadné nebo dokonce i maskované ve srovnání s jinými cílovými orgány.

Epidemiologická a experimentální data potvrzují vzájemný vztah mezi **plicní arteriální hypertenzí** a diabetem.

Hemodynamické poruchy u nedostatečně kompenzovaného diabetu nebo u významnější inzulínové rezistence jsou *pre-disponujícími faktory* vedoucími k pulmonální alteraci, která následně akceleruje plicní cévní nemoc a plicní hypertenzi.

Nejsou to ale pouze komplikace kardiovaskulární a chronické plicní, které zvyšují mortalitu diabetiků. Jde také o zvýšení rizika úmrtí na další *respirační* onemocnění a především rizika *karcinomu plic*.

Pojďme si ještě jednou připomenout, *proč* je diabetes mellitus chronickým devastujícím onemocněním poškozujícím řadu orgánů včetně plic.

Chronická hyperglykemie je příčinou *neenzymatické glykace* plicní stěny a bronchiálních větví s tvorbou fibrózních tkání. Díky zvýšenému proteinovému katabolismu dochází ke snížení respirační svalové síly a může také docházet

k neuropatii frenických nervů, což může vyústit v diafragma-tickou paralýzu.

Diabetes mellitus je dále příčinou:

- snížení ventilačních funkcí
- ztluštění bazální laminy (glykace)
- redukce difuzní kapacity plynů
- zvýšeného rizika akutních i chronických plicních infekcí

2.1 PLÍCE A METABOLICKÝ SYNDROM

I když byl opakovaně prokázán vzájemný vztah mezi poruše-nou funkcí plic a kardiovaskulárními komplikacemi u nemoc-ných s DM2, obdobný vztah mezi plicními dysfunkcemi a *me-tabolickým syndromem* nebyl *komplexně* určen ani sledován.

Současní autoři, kteří mohou vycházet z výsledků vztahů mezi porušenou funkcí plic na jedné straně a několika sa-mostatnými individuálními komponentami metabolického syndromu (obezita, hypertenze, dyslipidemie ap.), dokládají zhoršené funkce plic u jednotlivých symptomů metabolického syndromu, ale komplexní pohled a asociace zatím chybí.

Hyperglykemie spolu s dalšími biochemickými změnami v plicích také redukuje antioxidační obranu plic, jejímž ná-sledkem je lokální oxidační stres a snižující se objem plic. [Moral-Sanz J, Gordon-Dseagu VL, Ali MO, Agrawal A, Chen WL]

Diabetes mellitus hraje signifikantní roli v rozvoji plicních komplikací (obdobně jako v ostatních orgánech, které jsou cílové pro diabetes mellitus).

2.2 ASTMA

Laryngeální senzoričká neuropatie u nemocných s DM2 sice není neuropatií příliš často citovanou, ale například podle výsledků podrobného sledování autorů v čele s Ham-danem z roku 2014 je toto onemocnění významně častější

u *nemocných s DM2* než v nediabetické populaci. Neuropatie laryngu byla ve většině studií určována podle daných kritérií: *kašel a globus pharyngeus*.

Globus je perzistentní (nebo intermitentní) nebolestivý nepříjemný pocit „knedlíku v krku“, který je dlouhodobým symptomem, špatně léčitelným, s tendencí se vracet. Někdy se tento pocit zlepšuje při jídle a je všeobecně spojen i s dysfagií a odynofagií.

Srovnávání prevalence této senzorycké laryngeální neuropatie ukázalo, že ve skupině nediabetiků bylo takto postiženo 13,9 % osob a u nemocných s DM2 bylo postiženo 42 % sledovaných. Je ale nutné dodat, že nebyla prokázána asociace mezi laryngeální senzoryckou neuropatií a kompenzací diabetu nebo délkou trvání diabetu.

Jak závažné astma, tak i obezita jsou vzrůstajícími zdravotními problémy.

Ve studii, která si dala za cíl lépe porozumět vlivu nemocí, jako jsou atopie, DM2, obstrukční spánková apnoe (OSA), gastroezofageální reflux, hypertenze, kardiovaskulární choroby, osteoporóza, infekce a psychologické faktory, souvisejících s vysokým BMI, na kontrolu astmatu u dospělých jedinců, zjistila následující: 102 nemocných s DM2 bylo zahrnuto do studie sledující astma, plicní funkce, zánětlivé markery a přítomné komorbidity. Nemocní byli rozdělení, do tří skupin podle BMI: s normální hmotností, s nadváhou a s obezitou.

Závěry autorů se daly předpokládat: počet nemocných s DM2 a spánkovou apnoe byl významně vyšší u skupiny *obézních* osob než u astmatiků s normální hmotností. To znamená, že *BMI reprezentuje důležitý faktor* ovlivňující závažnost astmatu.

Cílem nedávno publikované práce bylo určit:

- a) prevalenci dodatkové nebo alternativní medicíny užívané nemocnými s astmatem
- b) zda přítomnost dalších chronických komorbidit a závažnost astmatu jsou ve vztahu k používání alternativní terapie

Průzkum ukázal, že používání alternativní léčby hlásili nejvíce nemocní s astmatem (šlo o různé dýchací techniky a vita-

miny). Chronické choroby nemotivovaly nemocné k hledání alternativních cest léčby nebo používání nekonvenčních léků.

Stále existují pouze limitované znalosti o prevalenci chorob dýchacího ústrojí v celkových populacích. Je ale nutné si uvědomit, že tyto studie bylo historicky velmi těžké zorganizovat, ale v současné době mají rozvinuté země k dispozici celonárodní registry zdravotních dat.

Cílem jedné takové švédské studie bylo analyzovat prevalenci diagnózy šesti nejčastějších chorob v oblasti hlavního města. Studie zahrnovala všechny žijící osoby, které měly bydliště v okrese Stockholm 31. 12. 2011 (n = 2 093 717). Sledovány byly diagnózy: *diabetes*, *deprese*, *hypertenze*, *astma* a *CHOPN* v rozpětí let 2007–2011. Nejvyšší pětiletou prevalenci měla hypertenze (12,2 %), následovaná depresí (6,6 %), diabetem (6,2 %), astmatem (5,9 %), úzkostnými chorobami (4,8 %) a CHOPN (1,8 %).

Jen malé rozdíly v pohlaví byly odhaleny pro hypertenzi, astma a CHOPN. Počty uvedených DM, hypertenze a CHOPN se významně zvyšovaly s věkem nemocných, zatímco úzkostné choroby, deprese a astma byly přítomné konstantně u mladých jedinců nad 18 let.

Metabolický syndrom a dvě jeho komponenty (vyšší obvod pasu a hyperglykemie/nebo DM) byly ve spojení se *zvýšeným rizikem incidence astmatu*.

Nemocní s *chronickou chorobou ledvin* jsou podle posledních studií ve významně vyšším riziku pneumonie, než je v běžné populaci nediabetiků i diabetiků, a je nutné připomenout, že pneumonie bývá léčena spíše ambulantně. Nicméně studie publikovaná v prosinci 2014 se rozhodla věnovat pozornost nemocným s pneumonií, kteří byli hospitalizováni – 15 562 bylo pacientů s chronickou chorobou ledvin a 62 109 bez renální nemoci.

S průkazným astmatem a/nebo s CHOPN se signifikantně více pojila pneumonie u sledované skupiny s onemocněním ledvin ve srovnání s kontrolní skupinou bez onemocnění ledvin.

Bariatrická chirurgická léčba se v poslední době velmi rozmáhá u nemocných s obezitou, metabolickým syndromem a diabetem. Do nedávné doby nebyly sledovány možné postoperační komplikace plic. Naopak, mnoho bariatrických nemocných trpělo klasickými symptomy metabolického syndromu, což zvyšovalo chirurgické riziko.

Také proto vznikla *databáze BOLD* (The Bariatric Outcomes Longitudinal Database), což je registr, který shromažďuje data během 365 dní. Američtí autoři analyzovali dostupná data, která se týkala pneumonie, pneumothoraxu, respiračního distres syndromu dospělých i respiračního selhávání, od ledna 2008 do října 2010.

Metabolický syndrom těchto sledovaných byl definován jako kombinace hypertenze, dyslipidemie a diabetes mellitus. Podrobné zpracování dat prokázalo jednoznačně, že vyšší věk, BMI, metabolický syndrom, obstrukční spánková apnoe, astma, srdeční selhávání i doba trvání chirurgického zákroku byly nezávisle signifikantně spojeny se zvýšenou incidencí postoperačních pumonálních komplikací (PPC) a mortalitou.

Závažné astma a obezita jsou velké zdravotní problémy.

Vzájemný vztah mezi BMI, komorbiditami a těžkým astmatem nebyl donedávna jasný. Proto se autoři z Francie pokusili lépe porozumět vlivu komorbidit, jakými jsou atopie, DM2, OSA, gastroezofageální reflux, hypertenze, kardiovaskulární choroby, osteoporóza, infekce a psychologické faktory související s obezitou, na kompenzaci astmatu u dospělých nemocných.

Nemocní v jejich studii byli rozděleni do tří skupin podle svého BMI na skupiny:

- a) s normální hmotností
- b) s nadváhou
- c) obézní jedinci

Počet jedinců s přítomným DM2 a OSA byl nejvyšší u skupiny *obézních* osob, následovala skupina s nadváhou a významně nejnižší byl počet nemocných s diabetem a OSA u osob s normální hmotností.

Hladina glykemie při přijetí k hospitalizaci může předpovídat zvýšené riziko mortality nemocných s pneumonií při pre-existujícím diabetu. *Akutní hyperglykemie* tedy identifikuje nemocné, u kterých je nutná intenzivní péče pro snížení mortalitního rizika získané pneumonie.

Proto se angličtí autoři rozhodli vyšetřovat a objektivizovat přítomnost hyperglykemie při přijetí nemocných do nemocnice pro pneumonii v letech 2005–2011. Hodnotili celkem 1499 nemocných s pneumonií a hyperglykemií.

Zvýšené hladiny glykemie jednoznačně determinovaly 30denní mortalitu při hospitalizaci.

Práce odhalila, že hospitalizovaní nemocní s diabetem zůstávají ve *zvýšeném riziku pneumokokové infekce*, a to navzdory národní politice imunizace. Možným vysvětlením je zvýšené riziko nízkého proočkování proti zápalu plic nebo malá účinnost dostupné vakcíny.

Zda diabetes mellitus zvyšuje riziko mortality na pneumonii mezi seniory v běžné americké populaci, se pokusila zjistit známá studie NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III. Přibližně 16 % seniorů byli diabetici. Během 11 let sledování zemřelo celkem 98 osob na pneumonii. Výsledky ukazují, že DM je silným prediktorem mortality na pneumonii a je prokázáno, že hodnocení fyzické zdatnosti by mohlo být užitečné v predikci mortality na pneumonii u seniorů.

Nejčastějšími vyvolávajícími faktory pneumonie u obezity a diabetu jsou: *tuberkulóza a chřipkové onemocnění, z patogenů je nejčastější pneumokok, stafylokok a oportunní mikroorganismy*.

Pneumonie je globální hrozbou obezity a diabetu – nejenom pokud jde o zvýšení jejich incidence, ale také závažnosti choroby. Zatím není jednotný názor expertů na to, zda je vakcinace stejně efektivní u jedinců s obezitou a diabetem. Zvýšené epidemiologické, klinické a biologické znalosti budou kruciální výzvou pro 21. století.

Obezita, diabetes a pneumonie = hrozivá styčná plocha pro závažný průběh neinfekčních a infekčních chorob. To je název