

Diabetic angiopathy — etiopathogenesis and clinical manifestations (hypersyndrome X)

Gavorník P

Diabetická angiopatia — etiopatogenéza a klinické prejavy (hypersyndróm X)

Abstract

Gavorník P:

Diabetic angiopathy — etiopathogenesis and clinical manifestations (hypersyndrome X)

Bratisl Lek Listy 2000; 101 (10): 569–576

Diabetic angiopathy is a generalised systemic disease of the vascular system which afflicts both distribution vessels (diabetic macroangiopathy) and microcirculation (diabetic microangiopathy). The diabetic angiopathy, as well as other angiotenotic diseases (obliterations, obstructions, occlusions) result in one common consequence — ischaemia.

This study is based on an analysis of a large group of patients (71,662 angiologic consultant examinations which took place during the 25-year period of the existence of the Comenius University Faculty Hospital). The author indicates that the clinical course of angio-organic ischaemic syndromes determined by diabetic angiopathy is multiform, remarkably severe and unfavourable.

The author has suggested the term “X hypersyndrome” referring to cases with simultaneous occurrence of various pathophysiological abnormalities and clinical units which finally increase the risk of origin and development of diabetic angiopathy. (Tab. 7, Ref. 47.)

Key words: diabetic angiopathy, X hypersyndrome, angio-organic ischaemic syndromes, internal medicine, angiology.

Angiologické pracovisko II. internej kliniky Fakultnej nemocnice Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave je pravdepodobne najstarším, nepretržite fungujúcim angiologickým pracoviskom v Slovenskej republike, ktoré vzniklo roku 1974 ako samostatné pracovisko FN po angiologickom laboratóriu Balneologického ústavu LFUK (21, 22, 36).

Z celkového počtu 71 662 konziliárnych angiologických vyšetrení (ošetrení), ktoré autor tejto práce osobne urobil počas švrťsto-

Abstrakt

Gavorník P.:

Diabetická angiopatia — etiopatogenéza a klinické prejavy (hypersyndróm X)

Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 10, s. 569–576

Diabetická angiopatia je generalizovaná systémová choroba cievneho systému, ktorá postihuje jednak distribučné cievy (diabetická makroangiopatia), jednak oblasť mikrocirkulácie (diabetická mikroangiopatia). Podobne ako aj iné stenotizujúce (obliterujúce, obštrukčné, okluzívne) choroby, aj diabetická angiopatia má jeden hlavný spoločný následok — ischémiu.

Autor tejto práce na základe analýzy vlastného veľkého súboru (71 662 angiologických konziliárnych vyšetrení v období 25 rokov existencie angiologického pracoviska FN a LFUK v Bratislave) upozorňuje najmä na to, že angio-organové ischemické syndrómy podmienené diabetickou angiopatiou majú obvykle mnohotvárnejší, závažnejší a nepriaznivejší klinický priebeh.

Pre simultánny výskyt rôznych patofyziologických abnormalít a klinických jednotiek, ktoré sú v konečnom dôsledku spojené so zvýšeným rizikom vzniku a rozvoja diabetической angiopatie autor práce navrhol termín „hypersyndróm X“. (Tab. 7, lit. 47.)

Kľúčové slová: diabetická angiopatia, hypersyndróm X, angio-organové ischemické syndrómy, interná medicína, angiológia.

ročia existencie angiologického pracoviska II. internej kliniky Fakultnej nemocnice LFUK v Bratislave (21, 22) ako jeho vedúci lekár (roky 1974—1999), pripadá na choroby distribučného cievneho riečiska (najmä ischemická choroba dolných končatín) 13 045 vyšetrení (18,2 %), na poruchy mikrocirkulácie 2219 vyšetrení (3,1 %), na choroby vénového systému 47 574 vyšetrení (66,4 %), na poruchy lymfatického systému 861 vyšetrení (1,2 %) a na iné poruchy obehového systému pripadá 7963 vyšetrení (11,1 %). V tomto

IInd Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava. bl@fmed.uniba.sk

Address for correspondence: P. Gavorník, MD, PhD, IInd Dpt of Internal Medicine, University Hospital, Mickiewiczova 13, SK-813 69 Bratislava 1, Slovakia.

Phone: +421.7.57290 670

II. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Adresa: Doc. MUDr. P. Gavorník, PhD., II. interná klinika FN a LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava 1.

Tab. 1. Základná klinická klasifikácia chorôb artériového krvného systému.

A. FUNKČNE PODMIENENÉ PORUCHY TEPIEN (VAZONEURÓZY)	
1.	Vazospastické, vazokonstriktorické vazoneurózy:
a)	Raynaudov fenomén:
	– primárny (Raynaudova choroba)
	– sekundárny (Raynaudov sekundárny syndróm)
b)	Akrocyanóza
c)	Livedo reticularis
2.	Vazodilatačné vazoneurózy:
	Erytromelalgia
B. ORGANICKY PODMIENENÉ PORUCHY A CHOROBY TEPIEN	
1.	Neobštrukčné (neokluzívne, neobliterujúce):
a)	Artérová aneurizma
b)	Arteriovenózna fistula a i.
2.	Obštrukčné (stenotizujúce, okluzívne, obliterujúce):
a)	Nezápalové choroby so sklerotickou tendenciou tepnovej steny (artérioskleróza, resp. artériosklerózy):
	– Ateroskleróza
	– Mönckebergova medioskleróza (mediokalcinóza)
	– Arteriolskleróza
	– Diabetická angiopatia
b)	Zápalové choroby (arteritídy, vaskulitídy, angiitídy)
c)	Kompresívne syndrómy
d)	Iné obštrukčné choroby tepien:
	– Fibromuskulárna dysplázia
	– Cystická degenerácia adventície
	– Artérová trombóza
	– Embólia do tepien
	– Zriedkavejšie oklúzie tepien a i.

pravdepodobne najväčšom súbore angiologických pacientov v Slovenskej republike sa diabetická angiopatia vyskytla u 4233 osôb (5,9 %), z toho diabetická makroangiopatia u 3089 osôb (4,3 %) a diabetická mikroangiopatia u 1134 osôb (1,6 %) (23, 24).

Postihnutie ciev (diabetická angiopatia) je najzávažnejšou a najčastejšou komplikáciou (súčasťou) diabetes mellitus, ktorá podmieňuje zvýšenú morbiditu, invalidizáciu a mortalitu všetkých diabetikov, bez ohľadu na typ diabetes mellitus (1–47). Diabetická angiopatia je samostatnou nozologickou jednotkou skupiny organických stenotizujúcich (obliterujúcich, obštrukčných, okluzívnych) chorôb tepnového systému so sklerotickou tendenciou tepnovej steny (2, 5, 10, 12–24, 31, 38, 41, 45), ktorej skrátenej skupinový názov je artérioskleróza (tab. 1).

Diabetická angiopatia sa tradične rozdeľuje na diabetickú makroangiopatiu a diabetickú mikroangiopatiu (1–47).

Diabetická makroangiopatia

Etiopatogenéza a patologická anatómia. Diabetická makroangiopatia je súhrnným názvom aterosklerotického postihnutia veľkých a stredných elastických a muskulárných tepien diabetikov. Je to teda ateroskleróza pri diabetes mellitus (29, 41), ktorá sa histomorfologicky podstatne neodlišuje od aterosklerotických zmien u nediabetikov (2, 5, 10, 12–24, 29, 31, 38, 45). Napriek tomu, že morfológia aterosklerotických lézií je u diabetikov a nediabetikov obdobná, predsa existujú určité rozdiely (22). Príkladom sú rozdiely medzi aterosklerózou končatinových tepien u dia-

Tab. 2. Rozdiely medzi aterosklerózou končatinových tepien u diabetikov (diabetickou makroangiopatiou) a aterosklerózou u nediabetikov (voľne podľa cit. 22, 23, 34)

	Diabetes mellitus	Bez diabetes mellitus
Výskyt	10-20-krát častejší	
Muži:ženy	2:1 (1:1)	30:1
Klinická manifestácia	o 1-2 dekády skôr	
Progresia	rýchlejšia	
Oklúzie tepien	multisegmentálne	monosegmentálne
Susedné tepny	postihnuté	normálne
Kolaterály	postihnuté	normálne
Dolné končatiny	bilaterálne	unilaterálne
Lokalizácia	distálne	proximálne
Gangréna	„horúca, vlhká“ 15-50-krát častejšia	„suchá“
Amputácia	0,6 % 50,0 % všetkých netraumatických amputácií	0,01 %

Tab. 3. Najčastejšie angio-orgánové (angio-tkanivové) ischemické syndrómy a ich synonymá (podľa cit. 22).

1.	Angio-kardiálny ischemický syndróm, vaskulo-myokardiálny ischemický syndróm, koronárno-kardiálny ischemický syndróm atď. – cievna ischemická choroba srdca
2.	Angio-cerebrálny ischemický syndróm, karoticko-cerebrálny ischemický syndróm, vertebrobasilárno-cerebrálny ischemický syndróm atď. – cievna ischemická choroba mozgu
3.	Angio-extremitálny ischemický syndróm – cievna ischemická choroba končatin
4.	Angio-renálny ischemický syndróm – cievna ischemická choroba obličiek
5.	Angio-okulárny ischemický syndróm – cievna ischemická choroba oka
6.	Angio-gastrointestinálny ischemický syndróm vaskulo-mezenterálny ischemický syndróm atď. – cievna ischemická choroba tráviacich orgánov
7.	Angio-genitálny ischemický syndróm – cievna ischemická choroba genitálu (vaskulogénna impotencia) a iné

betikov (diabetickou makroangiopatiou) a aterosklerózou končatinových tepien u nediabetikov (tab. 2).

Klinický obraz. Diabetická makroangiopatia spôsobuje klinicky vážne angio-orgánové ischemické syndrómy (tab. 3), ktoré sa kvantitatívne i kvalitatívne odlišujú od cievnych ischemických syndrómov pri ateroskleróze u nediabetikov. Spravidla majú oveľa mnohotvárnejší, akcelerovanejší a ťažší klinický priebeh (2, 5, 10, 12–24, 29, 31, 34, 38, 45).

Diagnóza a diferenciálna diagnóza. Podľa odporúčania Komisie expertov Americkej diabetologickej asociácie (1997) sa diabetes mellitus diagnostikuje (40) splnením podmienok niektorej z troch možných konštelácií, ktorá musí byť potvrdená výsledkom opakovaného vyšetrenie, urobeného v iný deň (tab. 4). Diabetes mellitus sa delí na 2 základné typy:

1. Diabetes mellitus typu 1 (deštrukcia B-buniek pankreasu, vedúca k absolútnemu deficitu inzulínu).
2. Diabetes mellitus typu 2 (variuje od prípadov s prevažnou inzulínovou rezistenciou a relatívnym deficitom inzulínu ku prípadom s prevažným sekrečným deficitom inzulínu s inzulínovou rezistenciou).

Komisia expertov Americkej diabetologickej spoločnosti (1997) ďalej navrhla rozpoznať dve hraničné poruchy glukózovej homeostázy (40):

1. Hraničná glykémia nalačno (Impaired fasting glucose — IFG), ktorá sa diagnostikuje na základe hladiny plazmatickej glukózy nalačno — 6,1—6,9 mmol/l.
2. Porušená glukózová tolerancia, porucha tolerancie glukózy (Impaired glucose tolerance — IGT), ktorá sa diagnostikuje v 2. hodine o GTT pri hladine glukózy 7,8—11,0 mmol/l.

Hodnota glykémie 6,0 mmol/l sa arbitrálne určila podľa ADA (1997) za hornú hranicu normálu pre plazmatickú glukózu nalačno (40).

Okrem základných vyšetrení v diagnostike diabetes mellitus sa používajú špeciálne vyšetrenia na upresnenie diagnózy diabetes mellitus (inzulín, C-peptid, metódy na stanovenie inzulínovej rezistencie, HLA-typizácia, markery autoimunity, intravenózy glukózový tolerančný test a iné špeciálne záťažové testy). Na monitorovanie glykemické kompenzácie sa vyšetrujú glykémie v laboratóriu alebo v rámci samomonitorovania, glykozúria, glykovaný hemoglobín a glykované plazmatické bielkoviny (4, 22, 23, 34, 44). Okrem neinvazívnych a invazívnych angiologických vyšetrovacích metód (18, 22) na sledovanie vzniku a rozvoja diabetickej angiopatie, nesmieme zabudnúť na diagnostiku iných rizikových faktorov, na morfológické a funkčné vyšetrenie viacerých orgánov, napr. srdca, mozgu, obličiek, očí atď. (18, 22). Súčasťou angiologického vyšetrenia musí byť vždy celkové interné vyšetrenie (12—24)!

Diabetickej mikroangiopatia

Etiopatogenéza a patologická anatómia. Hlavnou morfológickou zmenou pri diabetickej mikroangiopatii je PAS (Period-Acid-Schiff) pozitívne zhrubnutie bazálnej membrány malých ciev: arteriol, kapilár a venúl (12—24, 29, 34, 41). To má viaceré funkčné následky: zmeny permeability, poruchy transportu látok oboma smermi, zvýšenú fragilitu, disrupciu bazálnej membrány pri prieniku krvných elementov s reakciou priľahlých buniek, reparatívne procesy, proliferáciu buniek so zužovaním lúmenu ciev až po ich uzáver atď. Oklúziu malých ciev a následnú ischémiu spôsobujú nielen intramurálne, ale aj intraluminálne a extramurálne zmeny (12—24, 29, 41).

Etiopatogenéza je multifaktoriálna, všeobecne sa rozlišujú dve hlavné koncepcie: genetická a metabolická (1, 3—5, 7, 12—24, 29, 34, 40, 41, 43, 44).

A. Genetická koncepcia

Genetická koncepcia tvrdí, že diabetickej (mikro)angiopatia je integrálnou súčasťou diabetes mellitus, ktorá vzniká nezá-

Tab. 4. Diagnostické kritériá diabetes mellitus podľa Komisie expertov Americkej diabetologickej asociácie — ADA (1997) (cit. 40).

1. Plazmatická glukóza nalačno (t.j. bez energetického príjmu minimálne počas 8 hodín) 7,0 mmol/l a viac.
2. Náhodná glykémia (stanovená kedykoľvek v priebehu dňa a bez ohľadu na časový interval od posledného jedla) 11,1 mmol/l a viac. Prítomnosť klasických klinických prejavov diabetes mellitus (polyúria, polydypsia, chudnutie atď.).
3. Glykémia v druhej hodine orálneho glukózového tolerančného testu (oGTT) pri záťažovej dávke 75 g glukózy — 11,1 mmol/l a viac.

visle od metabolických porúch. Genetická koncepcia sa opiera najmä:

- o nálezy angiopatie už pri manifestácii diabetes mellitus, resp. už v prediabetickom štádiu,
- o neovplyvnenie rozvinutej mikroangiopatie pri dlhodobej metabolickej kompenzácií.

Hlavné námietky voči genetickej koncepcii možno zhrnúť asi do troch skupín:

- monozygotné dvojčľa diabetika s pokročilou diabetickej mikroangiopatiou má pri neprítomnosti diabetes mellitus intaktné bazálne membrány malých ciev,
- pri transplantácii obličiek diabetikom od zdravých darcov sa v priebehu dvoch rokov pri biopsii vyskytujú mikroangiopatické zmeny až v 11 z 15 transplantátov. Pri súčasnej transplantácii aj pankreasu sa mikroangiopatia nezisťuje ani po troch rokoch,
- výsledky epidemiologických štúdií o priaznivom vplyve dobrej metabolickej kompenzácie na incidenciu diabetickej mikroangiopatie (12—24).

B. Metabolická koncepcia

Metabolická koncepcia tvrdí, že diabetickej (mikro)angiopatia je komplikáciou diabetes mellitus v dôsledku hyperglykémie, ktorá je spôsobená absolútnym či relatívnym nedostatkom alebo poruchou účinku inzulínu a ďalšími zmenami v metabolizme sacharidov, lipidov a proteínov.

Následky glukózovej toxicity možno rozdeliť do dvoch skupín:

1. reverzibilné zmeny, ktoré trvajú len počas hyperglykémie,
2. ireverzibilné zmeny, ktoré sa kumulujú v čase a nevymiznú ani po dosiahnutí euglykémie (12—24).

Hyperglykémia resp. glukózová toxicita má aj charakter pozitívnej spätnej väzby (circulus vitiosus) v tom zmysle, že má nepriaznivý účinok na sekréciu inzulínu B-bunkami Langerhansových ostrovčekov a na inzulínovú senzitivitu periférnych tkanív. Zvýšenú ponuku glukózy organizmus využíva na alternatívne spôsoby spracovania, najmä polyolovou cestou, neenzýmovou glykáciou bielkovín, autooxidáciou glukózy atď.

Polyolová metabolická cesta

Pri hyperglykémii sa glukóza vo zvýšenej miere redukuje na D-glucitol (sorbitol) za katalýzy aldózoreduktázy a redukovaného nikotínamidadeninukleotidfosfátu (NADPH). V druhom (pomalšom) kroku sa tento polyol mení za katalýzy sorbitoldehydrogenázy a nikotínamidadeninukleotidu (NAD) na fruktózu.

Tab. 5. Hlavné znaky „hypersyndrómu X“ (podľa cit. 22).

1. hyperglykémia (najčastejšie diabetes mellitus 2. typu alebo hraničná porucha glukózovej homeostázy („IFG“ alebo „IGT“)
2. hyperinzulinizmus (inzulínová rezistencia)
3. hyperlipoproteinémia – dyslipoproteinémia (zvýšenie VLDL triacylglycerolov, zvýšenie malých denzných LDL, pokles HDL cholesterolu, zvýšenie postprandiálnej hyperlipémie atď.)
4. hyperhmotnosť (obezita), centrálného typu
5. hypertenzia
6. hyperurikémia
7. hyperkoagulabilita krvi (hyperfibrinogénia, zvýšenie hladiny inhibítora aktivátora plazminogénu PAI-1 atď.)
8. hyperviskozita a iné nepriaznivé hemoreologické zmeny
9. hyperaktivita sympatikového nervového systému (SNS), pri fluktuácii glykémie, ktorá okrem iného aktivuje aj systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)
10. hyperandrogenizmus a hirzutizmus u niektorých žien

Hlavné následky polyolovej cesty (22, 23, 44):

1. *Hromadenie D-glucitolu (sorbitolu)* spôsobuje intracelulárne zvýšenie osmotického tlaku a poškodenie buniek, najmä pericytov kapilár (*osmotická teória*).
2. *Deficit redukovaného nikotínamidadenín-dinukleotidfosfátu (NADPH)*, ktorý je potrebný na regeneráciu redukovaného glutatiónu. *Pokles redukovaného glutatiónu* môže mať za následok oslabenie intracelulárnej zložky antioxidantnej ochrany.
3. *Nadbytok redukovaného nikotínamidadenín-dinukleotidu (NADH)* vedie jednak k zmenám v metabolizme myoinozitolu, jednak má význam pri vzniku diabetickej hyperglykemickkej pseudohypoxie (pozri ďalej).
4. *Nadbytok fruktózy*, ktorá sa pri reakcii katalyzovanej fruktózo-3-fosfokinázou mení na fruktózo-3-fosfát a potom sa spontánne oxiduje na *3-deoxyglukozón* (jeden z produktov neskoršej fázy glykácie bielkovín).
5. *Blokovanie transportu myoinozitolu* do bunky, čo môže spôsobiť zníženie syntézy *fosfatidylinozitolbisfosfátu* (PIP 2) a narušenie tohto dôležitého signálneho systému bunky.
6. *Zmenený pomer NADH/NAD*, resp. *zmenený pomer pyruvát/laktát* spôsobuje *diabetickú hyperglykemickú pseudohypoxiu*, ktorou možno vysvetliť skoré zmeny mikrocirkulácie pri hyperglykémii.

Priaznivý účinok liekov blokujúcich aktivitu aldózoreduktázy (*blokátory aldózoreduktázy*) na prevenciu neskorých diabetických komplikácií je tiež dôkazom účasti polyolovej cesty v patogenéze.

Neenzýmová glykácia bielkovín

Pri neenzýmovej glykácii bielkovín dochádza medzi glukózou a bielkovinami najprv k tvorbe voľnej labilnej *Schiffovej bázy*

(*aldimidín*), čo prebieha pomerne rýchlo. V nasledujúcom pomalom prešmyku vzniká pomerne stabilný *Amadoriho produkt* (*ketamin*). Tieto skoré fázy glykácie sú ešte reverzibilné. Nasledujú ireverzibilné reakcie, pri ktorých sú dôležitými medzičlánkami *3-deoxyglukozón* a *metylglyoxál*, až v neskorých fázach vznikajú tzv. konečné produkty neskorkej glykácie (*advanced glycation endproducts* — AGE).

Sú to bielkoviny, ktoré vykazujú zmenené fyzikálno-chemické a biologické vlastnosti a viacerými mechanizmami poškadzujú cievnú stenu. „AGE“ spôsobujú významné štruktúrne a funkčné zmeny, najmä vytváranie skřížených vnútrómolekulových väzieb bielkovín a ich derivátov (*crosslinking*). Napríklad krížové väzby medzi reťazcami kolagénu navzájom, ako aj krížové väzby kolagénu s proteoglykánmi, imunoglobulínami, fibrínom atď., čo môže vyvolať zhrubnutie bazálnej membrány (22, 23, 44).

Niektoré bunky cievej steny obsahujú aj bunkové receptory konečných produktov neskorkej glykácie. Jeden z nich je nešpecifický a vlastne totožný so *scavengerovým receptorom makrofágov* a zodpovedá za endocytózu zmenených bielkovín plazmy. Nedávno bol objavený *špecifický receptor AGE* („*RAGE*“) na povrchu endotelových buniek, hladkých svalových buniek a mononukleárných leukocytov, čo aktivuje niektoré rastové faktory a zvýšenú produkciu *endotelínu 1* s vazospazmom a sklonom k trombóze.

Glykácia bielkovín bunkových membrán krvných elementov, napr. erytrocytov, spôsobuje zhoršenie ich flexibilitnosti, a teda zmenu hemoreologických vlastností (22).

Ďalším príkladom funkčných zmien je napr. glykácia hemoglobínu, čo má za následok vyššiu afinitu hemoglobínu ku kyslíku. To vyvoláva posun disociačnej krivky hemoglobínu doľava, sťažené odovzdávanie kyslíka tkanivám a hypoxiu (22).

Najúčinnejším blokátorom neskorých fáz glykácie, ktorý sa skúša v klinických štúdiách je *aminogvanidín*.

Autooxidácia glukózy a porucha rovnováhy medzi tvorbou bioreaktívnych foriem kyslíka a antioxidantnou ochranou pri diabetes mellitus.

Glukóza podlieha autooxidácii, ktorá spočíva v presunoch elektrónov vo vnútri molekúl. Výsledkom sú nové formy, z ktorých niektoré pôsobia ako **bioreaktívne formy kyslíka** (superoxidový radikál, hydroxylový radikál atď.). Ich vznik podmieniajú aj glykované bielkoviny a možným zdrojom bioreaktívnych foriem kyslíka sú aj makrofágy stimulované väzbou AGE na RAGE. Na druhej strane je pri diabetes mellitus znížená aktivita endogénnych antioxidantných systémov (pozri hore) a deficit, resp. zvýšené nároky diabetického organizmu na exogénne antioxidanty (vitamín E, C, A, stopové prvky, napr. selén, kyselina alfalipoová atď.) (4, 7, 12–24, 25, 29, 41, 43, 44). Následkom a zároveň ukazovateľom zvýšenej tvorby bioreaktívnych foriem kyslíka je zvýšená koncentrácia lipidových peroxidov, ktoré majú veľký význam aj v patogenéze aterosklerózy.

Bioreaktívne formy kyslíka spôsobujú teda funkčné a štruktúrne poškodenie tkanív a nerovnováha medzi oxidantami a antioxidantnou ochranou pri diabetes mellitus zároveň zjednocuje obe, zdanlivo nesúvisiace, metabolické cesty (22).

Okrem metabolických faktorov sa však v patogenéze angio-patie uplatňujú aj ďalšie – hemodynamické, hemokoagulačné, hemoreologické, imunopatologické a iné faktory (22, 23).

V posledných rokoch sa sústreďuje pozornosť na multifazetový syndróm, ktorý označil r. 1988 Reaven ako „metabolický syn-

dróm X“ (39), neskoršie iní autori ako „secret killer“ (11), „deadly kvartet“ (30), „plurimetabolic syndrome“ (3), „new world syndrome“ (46), „syndróm 5H“ (27, 28), „**hypersyndróm X**“ (22, 23), na pozadí ktorého je podľa všetkého inzulínová rezistencia („insulin resistance syndrome“) (8). Týmito názvami sa dnes označuje simultánny výskyt rôznych patofyziologických abnormalít a klinických jednotiek, ktoré sú v konečnom dôsledku spojené so zvýšeným rizikom vzniku a akcelerovaného rozvoja aterosklerózy (diabetickej makroangiopatie) a diabetickej mikroangiopatie (tab. 5).

Na diagnózu „hypersyndrómu X“ (okrem pôvodného výrazu „iks“ sa môže vyjadrovať ako „desať“, „) stačí (22) súbežný výskyt prvej polovice „hyperznakov“ (tab. 5).

Mechanizmy vzniku diabetickej angiopatie sú teda veľmi komplexné a doteraz nie presne známe. Zdá sa však, že primárnou príčinou je „diabetické prostredie“, ktoré priamo alebo nepriamo cez zložitú, často protichodne pôsobiace mechanizmy, spôsobuje funkčné a štruktúrne poškodenie cievneho systému (a iných tkanív) (22).

Klinický obraz. Klinický obraz diabetickej mikroangiopatie vyplýva jednak zo základného ochorenia (diabetes mellitus), jednak z jednotlivých angio-organových (vaskulo-organových) ischemických syndrómov (tab. 3), ktoré sú podmienené diabeticou makroangiopatiou a/alebo diabeticou mikroangiopatiou (18, 22). Z toho vyplývajú aj určité špecifické prejavy voči angio-organovým ischemickým syndrómom, ktoré sú podmienené inými obliterujúcimi chorobami tepnového systému (tab. 1). Angio-kardiálny ischemický syndróm na podklade diabetickej mikroangiopatie (5—7, 9, 12—24) je známy skôr ako kardiologický syndróm X, angina pectoris s normálnym koronarogramom, mikrovaskulárna angina pectoris, small vessel disease a pod inými vágnymi termínmi.

Angio-kardiálny ischemický syndróm môže byť vo včasných štádiách diabetickej mikroangiopatie podmienený vazospazmom pri *dysfunkcii endotelu*, neskoršie už morfológicky zistiteľnou diabeticou mikroangiopatiou (22).

V týchto prípadoch sa už intímne spája obliterujúca choroba malých ciev srdca — diabeticá mikroangiopatická ischemická choroba srdca („kardiologický syndróm X“) s „hypersyndrómom X“ (tab. 5). Vzhľadom na súbežné choroby pri hypersyndróme X (desať) nemusí ísť vždy o samu diabeticú mikroangiopatiu, ale aj o iné obliterujúce choroby malých ciev (12—24, 26, 42, 47), napríklad arteriolosklerózu, trombózu atď. (tab. 1).

Pri diastolickej dysfunkcii ľavej komory, dilatácii a zlyhaní srdca sa hovorí aj o diabetickej kardiomyopatii (7, 22, 29, 41).

Angio-cerebrálny ischemický syndróm na podklade diabetickej mikroangiopatie (22), nazývajú niektorí autori ako diabeticá angiopatická encefalopatia, vhodnejšie snáď diabeticá mikroangiopatická ischemická choroba mozgu (22). Diabeticá mikroangiopatia sa často kombinuje s arteriolosklerózou (22), čo nie je prekvapujúce ani v oblasti malých krvných ciev mozgu, vzhľadom na simultánny výskyt hypertenzie pri hypersyndróme X (desať) (tab. 5). Aj klinický obraz diabetickej angiopatickej encefalopatie sa podobá arteriolosklerotickej encefalopatii (22, 36).

Ak by sme urobili analógiu s „kardiologickým syndrómom X“, išlo by v tomto prípade vlastne o „neurologický syndróm X“, čo by bol tiež termín, ktorý by absolutizoval princípy orgánovej medicíny (špecializácie) (22).

Diabeticú angiopatickú encefalopatiu je niekedy ťažko odlišiť od *hypoglykemickej* alebo *ketoacidotickej formy diabetickej encefalopatie* (22).

Tab. 6. Hlavné faktory diabetickej nohy.

1. Diabeticá angiopatia: a) diabeticá makroangiopatia
b) diabeticá mikroangiopatia
2. Diabeticá neuropatia,
3. Diabeticá osteoartropatia
4. Infekčné (zápalové) diabeticé komplikácie

Angio-extremálny ischemický syndróm na podklade diabetickej mikroangiopatie (22) sa v oblasti dolných končatín vyskytuje obvykle aj s ďalšími obliterujúcimi chorobami tepien (tab. 1). Diabeticá noha (Diabetic foot) je všeobecný termín, ktorý vyjadruje už dlho známy fakt, že dolná končatina diabetika, predovšetkým jej distálna časť — noha, je úplne odlišná od nohy nediabetika. Tkanivá nohy sú miestom, kde sa u diabetika združujú (12, 15, 18, 22, 34) najmä štyri komplikácie (tab. 6).

Interakcie hlavných faktorov diabetickej nohy podmieniajú širokú škálu príznakov a znakov v oblasti nohy diabetika, ktoré môžu vyvrcholiť ťažkými trofickými zmenami tkanív nohy, najmä v zmysle ulcerácie, gangrény s event. nevyhnutnou finálnou amputáciou (12—23, 31, 33, 34, 37).

Odpoveď na otázku, prečo sú pri diabetes mellitus predilekčne postihnuté práve nohy, nie je presne známa, ale iste pôsobia aj zmeny hydro-statického tlaku, zvýšená expozícia fyzikálnym (mechanickým, termickým a iným) faktorom, dĺžka nervov, sklon k zápalovej autolyze a infekcii tkanív atď. (12—22).

Rozdiely medzi diabeticou makroangiopatiou končatinových tepien a aterosklerózou končatinových tepien u nediabetikov (tab. 2) sú podmienené aj diabeticou mikroangiopatiou, ktorá postihuje aj vasa vasorum, vasa nervorum atď. (12—24).

Angio-okulárny ischemický syndróm na podklade diabetickej mikroangiopatie (22, 23, 24) môže postihovať krorúkoľvek časť zrakového analyzátoru, najčastejšie však oblasť retiny, čo je známe skôr pod termínom diabeticá retinopatia (1, 7, 29, 41). Je hlavnou príčinou získanej slepoty (amaurosis acquisita) v produktívnom veku, aj napriek novším úspechom v liečbe, vrátane foto-koagulácie.

Podľa AAO (American Academy of Ophthalmology) z r. 1989 sa rozlišuje deväť štádií, resp. tri klinické formy diabetickej retinopatie (1):

1. Neproliferatívna diabeticá retinopatia (NPDR): pri tejto forme sa pri funduskopii zisťujú *mikroaneuryzmy* (sú obvykle prvými znakmi diabetickej retinopatie, najčastejšie vznikajú v oblasti makuly, majú tvar červených bodiek, ale v štádiu hyalinizácie sú biele), *krvácacia* (podľa ich tvaru sa usudzuje o ich lokalizácii), *tvrdé exsudáty* (depozity lipidov a/alebo proteínov v senzorickej časti sietnice), *mäkké exsudáty* (ischemické infarkty vo vrstve nervových vlákien). Ak nie je perfundovaná väčšia oblasť, nemusia vzniknúť mäkké exsudáty, ale vzniká *edém sietnice* a *diabeticá makulopatia*. Rozlišujú sa pritom štyri štádiá: V 1. štádiu je normálny nález alebo len minimálne zmeny NPDR, 2. štádium — NPDR bez edému makuly, 3. štádium — NPDR s nesignifikantným edémom makuly, 4. štádium — NPDR so signifikantným edémom makuly (1, 22, 23, 24).
2. Preproliferatívna diabeticá retinopatia (PPDR): pri tejto forme sú prítomné *abnormality v priebehu retinálnych vén* — di-

Tab. 7. Hlavné orgánové klinické formy diabetickej mikroangiopatie.

Srdce	diabetická mikroangiopatická ischemická choroba srdca („kardiologický syndróm X“)
Mozog	diabetická mikroangiopatická ischemická choroba mozgu
Oko (sietnica)	diabetická retinopatia
Obličky	diabetická nefropatia
Periférne nervy	diabetická neuropatia
Koža	diabetická dermatopatia
Svaly	diabetická myopatia
Kosti, kĺby	diabetická osteoartropatia a ďalšie

latácia vén (je prvým prejavom aj funkčnej mikroangiopatie pri dysfunkcii endotelu), „korálkovité“ *vény* (sú indikátorom rozsahu a závažnosti kapilárnych oklúzií), *vénové slučky* (vznikajú v dôsledku tvorby kolaterál okolo oklúzie a v dôsledku kontrakcie fibrózneho tkaniva), *početné krvácania*, *početné mäkké exsudáty* a *intraretinálne mikrovaskulárne abnormality* – „IRMA“ (sú hlavným znakom PPDR a prekursorom PDR. Ide o intraretinálnu neovaskularizáciu až pokiaľ neprerazí membrana limitans interna) (5. štádium) (1, 22, 23, 24).

3. Proliferatívna diabetická retinopatia (PDR): *novotvorba ciev (neovaskularizácia)* pokračuje v okrskoch bez perfúzie, akoby bola vyjadrením snahy o reperfúziu. Pri *retinálnej* neovaskularizácii novotvorené cievy prerazia membrana limitans interna, rastú najprv po zadnej sklovcovej membráne, ktorá sa odlupuje a novotvorené cievy sa dostávajú do sklovcovej dutiny. Novotvorbu ciev sprevádza *proliferácia fibrózneho tkaniva*, ktoré sa kontrahuje, spôsobuje ťah na novotvorené cievy, ktorý môže vyvolať ruptúru ciev a následné *krvácanie do dutiny sklovca*. Po každom krvácaní sa množstvo fibrózneho väziva zvyšuje. V dôsledku ťahu vzniká *trakčné odlúčenie sietnice (ablatio, amotio retinae)*. Rozlišuje sa pritom: 6. štádium — PDR bez vysokého rizika a bez edému mykuly, 7. štádium — PDR bez vysokého rizika so významným edémom makuly, 8. štádium — PDR s vysokým rizikom, 9. štádium — s vysokým rizikom, nereagujúca (nevhodná) na fotokoaguláciu (1, 22–24).

Angio-renálny ischemický syndróm na podklade diabetickej mikroangiopatie (22), je známy ako diabetická nefropatia, diabetic renal disease, diabetic kidney disease (diabetická choroba obličiek), najvhodnejšie hádam diabetická mikroangiopatická choroba obličiek (22).

Podľa Mogensena (1996) sa rozlišuje päť klinických štádií diabetickej nefropatie u diabetikov 1. typu (35):

1. štádium: *Akútna hypertrofia a hyperfunkcia obličiek*. Je na začiatku diabetu. Charakteristické je zväčšenie obličiek s hypertrofiou glomerulov, ale glomerulová bazálna membrána (GBM) nie je zhrubnutá. Glomerulová filtrácia (GF) je zvýšená o 20–50 % oproti norme. Albuminúria môže byť zvýšená pri neuspokojivej kompenzácii diabetu, ale po rekompensácii sa normalizuje. Krvný tlak je obvykle normálny.
2. štádium: *Normoalbuminúria*. Prebieha počas prvých päť rokov diabetu, ale už po dvoch rokoch sa pri renálnej biopsii zisťuje zhrubnutie GBM. GF je normálna, albuminúria je normálna (menej ako 20 µg za minútu). Krvný tlak je ešte normálny, ale zvyšuje sa asi o 1 mmHg za rok.

3. štádium: *Incipientná diabetická nefropatia*. Prebieha v 6.-15. roku trvania diabetu, postihuje asi 35 % diabetikov. V mikroskopickom obraze dominuje ďalšie zhrubnutie GBM, expanzia mezangia so zmožením mezangiálneho matrixu a mezangiálnych buniek. GF je najskôr zvýšená, neskôr sa normalizuje. Mikroalbuminúria, t.j. zvýšené vylučovanie albumínu močom v rozpätí 20–200 µg za minútu, je včasným a spoľahlivým ukazovateľom začiatku diabetickej nefropatie a odráža celkové cievne poškodenie. Krvný tlak je normálny alebo zvýšený, stredný artériový tlak stúpa asi o 3 mmHg za rok.
4. štádium: *Manifestná diabetická nefropatia*. Prebieha v 15.–25. roku trvania diabetu, postihuje asi 35 % diabetikov. Morfologicky pokračuje expanzia mezangia, neskôr sa objavuje *interkapilárna skleróza*, ktorej *nodulárna forma* je pre diabetes vysoko špecifická, ale menej častá. *Difúzna forma interkapilárnej sklerózy* je menej špecifická, ale oveľa častejšia. Začína sa *oklúzia niektorých glomerulov*, so zánikom ich funkcie. Zostávajúce hyperperfundované glomeruly kompenzačne hypertrofujú. Glomerulová filtrácia (GF) klesá ročne asi o 0,16 ml za sekundu, objavujú sa príznaky a znaky chronickej renálnej insuficiencie. Charakteristickým nálezom je proteinúria, t.j. vylučovanie bielkovín močom v množstve viac ako 200 µg za minútu, spravidla viac ako 0,5 g za 24 hodín. U časti chorých sa vyvinie nefrotický syndróm s ťažkou proteinúriou (5–10 g za 24 hodín), hypalbuminemiou, hyperlipoproteinemiou a ďalšími prejavmi tohto syndrómu. Neliečený zvýšený artériový krvný tlak stúpa asi o 5 mmHg za rok.
5. štádium: *Terminálne zlyhanie obličiek*. Konečné štádium diabetickej nefropatie vzniká obvykle po 25 rokoch trvania diabetu, pri oklúzii podstatnej časti glomerulov a pri glomerulovej filtrácii pod 0,16 ml za sekundu, teda pri hodnote trochu väčšej, ako je to obvyklé pri iných príčinách chronickej renálnej insuficiencie. Prejavuje sa príznakmi a znakmi *urémie* (22, 35).

Diagnóza a diferenciálna diagnóza. Aj keď sa podľa orgánovej lokalizácie rozpoznávajú určité klinické formy diabetickej mikroangiopatie (tab. 7), treba si uvedomiť, že je to systémová, generalizovaná choroba malých ciev pri diabetes mellitus, ktorá postihuje prakticky všetky vaskulárne tkanivá organizmu! (22, 26, 37).

Diferenciálnodiagnosticky treba diabetickú (mikro)angiopatiu odlišiť predovšetkým od všetkých iných organických obliterujúcich i neobliterujúcich a funkčných chorôb artériového systému (tab. 1). Pri diagnóze každého angio-orgánového ischemického syndrómu je potrebné sa vždy presne vyjadriť o etiopatogenéze tohto syndrómu (22). Vždy treba vylúčiť aj hypoxiu tkanív a orgánov z neovaskulárnych príčin (cirkulačná, hypoxemická, anemická, metabolická a histotoxická hypoxia) (2, 10, 12–22, 31, 32, 38).

Prevenčia a liečba. Prvým cieľom je prevencia a liečba diabetes mellitus, najmä edukácia, racionálna strava, pohybový režim, resp. telesné cvičenie, orálne antidiabetiká, inzulínová liečba atď. (4, 44), druhým hlavným cieľom je prevencia a liečba diabetickej angiopatie a iných chronických komplikácií diabetes mellitus (12–24). Tu platia rovnaké komplexné angioprotektívne zásady ako pri komplexnej prevencii a liečbe aterosklerózy (19, 22).

Pri jednotlivých orgánových klinických formách sú aj špeci-
fické terapeutické postupy (1—47). V liečbe diabetickej mikroan-
giopatie sa nemôže uplatniť žiadna invazívna angiologická liečba
ani angiochirurgická liečba (22).

Spolupráca diabetológa a internistu—angiológa je preto pr-
voradá (18, 20, 22).

Záver

Diabetická angiopatia podobne ako ďalšie choroby ciev a ich
rizikové faktory sú poruchy a ochorenia interného charakteru (in-
ternej medicíny) a špecializovaného (nadstavbového) odboru in-
ternej medicíny — angiológie. Najkomplexnejšiu úlohu v manaž-
mente diabetickej angiopatie a ďalších cievnych chorôb musia mať
internisti—angiológovia, ktorí vykonávajú aj primárnu dispenzáru
angiologickú starostlivosť. Pregraduálna a postgraduálna eduká-
cia v angiológii musí byť aj preto zásadne na pôde internej medi-
cíny.

Literatúra

- American academy of ophthalmology:** Diabetes 2000. Eliminating preventable blindness, 1989. s. 1—7.
- Abramson D.I.:** Vascular disorders of the extremities. 2nd ed. Hagerstown—Maryland—New York, Harper and Row 1974, 898 s.
- Crepaldi G.:** Plurimetabolic syndrome or syndrome X. In: Woodford F.P., Davignon J., Sniderman A. (Eds.): Atherosclerosis X. Amsterdam—London—New York—Tokyo, Elsevier 1995, 1084 s.
- Bartoš V., Pelikánová T.:** Praktická diabetologie. Praha, Maxdorf, Jense-
nius 1996, 376 s.
- Boccalon H. (Ed.):** Vascular medicine. 1. vyd. Amsterdam—London—
New York—Tokyo, Elsevier science publishers, b.v., 1993, 664 s.
- Collins P., Fox K.M.:** Pathophysiology of angina. Lancet, 335, 1990,
č. 8681, s. 94—96.
- Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L.:** Robbins pathologic basis of
disease. 4th ed. Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—
Tokyo, W.B. Saunders comp. 1989, 1519 s.
- de Fronzo R.A., Ferrannini E.:** Insulin resistance: a multifaceted syn-
drome responsible for niddm, obesity, hypertension, dyslipemia and athe-
rosclerotic cardiovascular disease. Diabetes care, 14, 1991, č. 3, s. 173—
194.
- Dukát A., Gavorník P.:** Holterovo ekg monitorovanie pri cievnych
chorobách. Noninvas. Cardiol., 3, 1994, č. 3, Suppl. 1, s. s21—s22.
- Fairbairn J.F., Juergens J.L., Spittel J.A.:** Allen-Barker-Hines:
Peripheral vascular diseases. 4th ed. Philadelphia—London—Toronto,
W.B. Saunders comp. 1972, 797 s.
- Foster D.W.:** Insulin resistance. A secret killer? New Engl. J. Med.,
320, 1989, č. 11, s. 733—734.
- Gavorník P., Kolesár P., Dukát A.:** Pohybová liečba (kinezioterá-
pia) ischemickej choroby dolných končatín III. štádia. Vnitř. Lék., 32,
1986, č. 6, s. 597—604.
- Gavorník P.:** Diabetická angiopatia. Pulsus, 2, 1993, č. 2, s. 15—18.
- Gavorník P., Dukát A., Gašpar E.:** Diabetická angiopatia. Prakt.
Flebol., 4, 1995, č. 4, s. 145—146.
- Gavorník A., Dukát A.:** Diabetická angiopatia a diabetická noha.
Slov. Lekár, 6 (20), 1996, č. 1, s. 32—36.
- Gavorník P.:** Nestabilný aterosklerotický plát a akútne koronárne syn-
drómy. Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 7—8, s. 351—359.
- Gavorník P.:** Periférne cievy a diabetes mellitus. Slov. Lekár, 7 (21),
1997, č. 10—11, s. 66—70.
- Gavorník P.:** Angiológia. 1. vyd. Bratislava, Univerzita Komenského
1998, 148 s.
- Gavorník P.:** Prevencia a liečba instabilnej aterosklerotickej lézie pri
ateroskleróze. Vnitř. Lék., 44, 1998, č. 9, s. 563—570.
- Gavorník P.:** Angiológia ako najvýznamnejší špecializovaný (nad-
stavbový) odbor, ale aj integrálna súčasť internej medicíny. Vnitř. Lék.,
44, 1998, č. 10, s. 606—608.
- Gavorník P.:** Štvrtstoročné výročie angiologického pracoviska vo
Fakultnej nemocnici v Bratislave. Slov. Lekár, 9 (23), 1999, č. 8—9, s.
369—372.
- Gavorník P.:** Ateroskleróza a iné choroby tepien. 1. vyd. Bratislava,
Vydavateľstvo UK 1999, 216 s.
- Gavorník P.:** Diabetická angiopatia ako jedna z najzákernejších obli-
terujúcich cievnych chorôb. Med. Mil. Slov. (v tlači).
- Gavorník P.:** Fundoskopia — nenahraditeľná vyšetrovací metóda
ciev v angiológii a v internej medicíne. Med. Mil. Slov. (v tlači).
- Ginter E.:** Úloha antioxidantov v prevencii kardiovaskulárnych och-
rení. Bratisl. lek. Listy, 95, 1994, č. 2, s. 199—211.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt
D., Julius S., Menard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S.:** Effects
of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with
hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (hot)
randomized trial. Lancet, 351, 1998, č. 9118, s. 1755—1762.
- Hrnčiar J., Jakubíková K., Okapová J.:** Aké by sme mali prijať
zásady liečenia diabetes mellitus 2. typu (niddm) z hľadiska hormonál-
no-metabolického syndrómu X (5H)? Vnitř. Lék., 38, 1992, č. 8, s. 729—
737.
- Hrnčiar J. a spol.:** Endokrinné choroby a hormonálne — metaboli-
cké rizikové faktory ischemickej choroby srdca (syndróm X-5H). 1. vyd.
Žilina. EPP 1997, 243 s.
- Hurst J.W., Logue R.B., Rackley Ch.E., Schlaut R.C., Sonnenblick
E.H., Wallace A.G., Wenger N.K.:** The heart, arteries and veins. 6th ed.
New York — St. Louis—San Francisco—Auckland—Bogotá—Guatemala
—Hamburg—Johannesburg—Lisbon—London—Madrid—Mexico—Mon-
treal—New delhi—Panama—Paris—San Juan—Sao Paulo—Singapore—
Sydney — Tokyo—Toronto, McGraw-Hill book comp. 1986, 2082 s.
- Kaplan N.M.:** The deadly kvartet. Upper-body obesity, glucose into-
lerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch. Int. Med., 149, 1989,
č. 7, s. 1514—1520.
- Kappert A.:** Angiológia. Učebnica a atlas. Choroby tepien, žíl, vlá-
sočnice a lymfatických ciev. Martin, Osveta 1987, 488 s.
- Kozák P.:** Choroby obvodových ciev. Praha, Avicenum 1981, 318 s.
- Krahulec B.:** Diabetes mellitus ako rizikový faktor aterosklerózy.
Noninvas. Cardiol., 5, 1996, č. 4, s. 193—200.
- Levin M.E., O'Neal L.W.:** The diabetic foot. 4th Ed. St.Louis—Wash-
ington—Toronto, c.v. Mosby comp. 1988, 364 s.

- 35. Mogensen C.E.:** Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function tests. S. 11–12. In: Mogensen C.E. (Ed.): *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. 3rd ed. London, Kluwer Academic Publishers 1996.
- 36. Mosnářová A., Gavorník P. (Eds.):** Lekárske listy na tému: angiológia. *Lek. Listy (Zdrav. Nov.)*, 5 (49), 2000, č. 1, s. 8.
- 37. Mustard J.F., Packham M.A., Kinlough-Rathborne R.L.:** Platelets, blood flow, and the vessel wall. *Circulation*, 81, 1990, Suppl. 1, s. 24–27.
- 38. Ratschow M.:** *Angiologie*. 1. vyd. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1959, 831 s.
- 39. Eeaven G.M.:** The role of insulin resistance in human disease (banting lecture 1988). *Diabetes*, 37, 1988, č. 12, s. 1595–1607.
- 40. Report of the expert committee** on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 20, 1997, č. 7, s. 1183–1197.
- 41. Rubin E., Farber J.L.:** *Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott comp. 1994, 1578 s.
- 42. The sixth report of the joint national committee** on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch. Int. Med.*, 157, 1997, s. 2413–2452. (*JAMA*-cs, 6, 1998, č. 2, Suppl. 1, s. 7–31.)
- 43. Válek J., Vlasáková Z.:** Metabolický syndrom, dědičnost, způsob detekce a klinický význam. *Vnitř. Lék.*, 43, 1997, č. 9, s. 566–573.
- 44. Vozár J., Kreze A., Klimeš I. (Eds.):** *Diabetes mellitus*. 1. vyd. Bratislava, SAP 1998, 286 s.
- 45. Young J.R., Graor R.A., Olin J.W., Bartolomew J.R.:** *Peripheral vascular diseases*. St. Louis—Baltimore—Boston—Chicago—London—Philadelphia—Sydney—Toronto, Mosby Year Book 1991, 790 s.
- 46. Zimmet P.E.:** Hyperinsulinemia — how innocent a bysander? *Diabetes Care*, 16, 1993, Suppl. 3, s. 56–89.
- 47. 1999 World Health Organization** — International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens.*, 17, 1999, č. 2, s. 151–183.

Received July 7, 2000.

Accepted October 20, 2000.