

## SRDCE A DIABETES MELLITUS

MUDr. Marie Berková<sup>1</sup>, MUDr. Zdeněk Berka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika Fakultní nemocnice v Olomouci

<sup>2</sup>II. interní klinika Fakultní nemocnice v Olomouci

Diabetes mellitus je onemocnění se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Incidence i prevalence diabetu, zejména 2. typu, neustále narůstá. Článek se zabývá problematikou postižení srdečního svalu diabetem a podává stručný souhrn subcelulárních, celulárních a tkáňových změn, které vedou ke zhoršení srdeční funkce.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus, kardiomyopatie, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání.

### HEART AND DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus is a disease with increased cardiovascular morbidity and mortality. Diabetes, type II especially, incidence and prevalence steadily increases. An article deals with problems of cardiac muscle affection due to diabetes and gives brief summary of subcellular, cellular and tissue changes, which lead to worsening of cardiac function.

**Key words:** diabetes mellitus, cardiomyopathy, ischemic heart disease, heart failure.

*Diabetes mellitus* (DM) je chronické onemocnění, nedjednotné etiologie, charakterizované hyperglykemií a sekundárně glykosurií. Hyperglykémie vzniká na podkladě nedostatečné sekrece inzulinu, nedostatečného účinku inzulinu nebo obojího. Onemocnění diabetem je spojeno se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. **Incidence i prevalence** zejména DM 2. typu, ale i 1. typu neustále narůstá (11). Současné nálezy ukazují, že 7,3 % Američanů ve Spojených státech amerických trpí diabetem. Pokud bychom však vzali v úvahu i nedidiagnostikovaný DM, pak je pravděpodobné, že diabetes má téměř 10 % dospělých Američanů. Tento odhad je založen na dřívějších studiích, kdy byla prevalence nedidiagnostikovaného diabetu 2,7 % (5). Přitom se dle amerických autorů jedná o odhady spíše opatrné než nadhodnocené. V naší republice je diagnostikováno více jak půl milionu diabetiků (asi 6 % obyvatelstva, zatímco v r. 1975 to bylo pouhých 2,3 %). DM se tak stává **náročným zdravotnickým, ale i socioekonomickým problémem** nejen pro postiženého jednotlivce, ale i pro celou společnost.

Diabetes mellitus zasahuje do metabolismu cukrů, tuků i proteinů. Protože metabolismus probíhá ve všech živých buňkách organismu, jsou jeho poruchou ovlivněny prakticky všechny orgány. Zatímco se v minulém století podařilo rozřešit akutní problémy diabetu rozpoznáním účinku inzulinu a zavedením perorálních antidiabetik (PAD) a inzulinu do běžné terapie diabetika, přetrvává a kvantitativně narůstá incidence a prevalence chronických komplikací diabetu. Vzhledem k negativnímu vlivu diabetu na kardiovaskulární aparát, zvýšené morbiditě a mortalitě diabetiků na kardiovaskulární komplikace, se upřela pozornost právě k těmto komplikacím a DM bývá přiřazován ke kardiovaskulárním chorobám.

Výzkum zaměřený na postižení srdečního svalu u diabetu podnítila zjištění zvýšené incidence srdečního selhání ve srovnání s celkovou populací, a to i bez známek ischemické choroby srdeční. Specifické změny srdečního svalu u diabetu popsala poprvé v r. 1972 S. Rublerová se spolupracovníky ve studii 17 diabetiků 1. typu s trváním diabetu 5–20 let, kteří zemřeli na kongestivní srdeční selhání a kteří neměli ani srdeční vadu, ischemickou

chorobu srdeční či jinou příčinu, způsobující kardiomyopatii, kromě diabetu. Rublerová popsala *dilataci srdečních dutin, hypertrofii a myokardiální fibrózu* postiženého myokardu. V intersticiu byla zjištěna *akumulace PAS* (per acid Schiff) *pozitivního glykoproteinu*. Nález se velmi podobal dilatační kardiomyopatii. Tento nález vyvolal zájem a další výzkum diabetického postižení srdečního svalu, a to jak po stránce patologicko-anatomické, tak i klinické.

### Histopatologické a biochemické změny srdečního svalu u diabetes mellitus

*Postižení srdečního svalu u diabetu zahrnuje nejenom patologii vlastních pracovních myokardiálních buněk, ale také intersticiální pojivové tkáň, kardiálních nervů a cév. Na poruchách krevního zásobení srdečního svalu mají podíl i abnormality hemokoagulace.*

Při dlouhodobé hyperglykémii dochází k *neenzymatické glykaci bílkovin*. Neenzymatická glykace bílkovin probíhá ve dvou stupních. V časně fázi reakcí proteinu s glukózou vzniká Schiffova báze. Tato fáze je reverzibilní. Ze Schiffovy báze vznikají irreverzibilní Amadoriho produkty. Změněné molekuly glykovaných proteinů mění své vlastnosti a dochází k poruše funkce tkání jejichž jsou součástí.

Vazbou pozdních produktů glykace na zvláštní receptor makrofágu dochází k uvolnění interleukinu a tumor necrosis factor (TNF) z makrofágu. Tyto látky aktivují trombocyty a endotelie, které uvolňují další růstové faktory a cytokiny (TGF- $\beta$ ,  $\beta$ -FGF), které stimulují proliferaci ve stěně arteriol a kapilár (2). Autooxidace glukózy se vznikem kyslíkových radikálů, aktivací zánětlivých, vazomotorických a cytotoxických kaskád přispívá k poškození tkání u diabetu.

U noninzulíndependentních tkání dochází ke zvýšení intracelulární hladiny glukózy přímým přestupem glukózy z extracelulárního prostoru do buňky. Enzym aldózoreduktáza katalyzuje redukci glukózy za účasti NADPH, jako donoru vodíku, na její polyol (víceuhlíkatý alkohol) *sorbitol* (tzv. *polyolová cesta*). Ve druhé fázi je sorbitol oxidován na fruktózu za účasti sorbitol dehydrogenázy a NAD<sup>+</sup> jako akceptoru vodíku. Zvýšený metabolismus glukózy polyolovou

cestou vede k dysbalanci mezi  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADPH}$ , které jsou nutné pro mnohé reakce, včetně funkce  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPázy}$ . Sorbitol neprochází snadno buněčnou membránou, kumuluje se intracelulárně a spolu s fruktózou zvyšují osmózu a nitro-buněčný obsah vody, objem buněk se zvětšuje a dochází k destrukci nitro-buněčných organel (2). Zvýšené množství sorbitolu a hyperglykémie v extracelulární tekutině brání aktivnímu transportu myo-inozitolu do buňky. Myo-inozitol je prekurzorem fosfatidylinozitolu, který je také důležitý pro aktivaci  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPázy}$ . Snížení aktivity  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPázy}$  vede k nahromadění intracelulárního  $\text{Na}^+$ . Důsledkem je změna membránového potenciálu buněk.

### 1. Subcelulární změny kardiomyocytů

Histopatologické a biochemické změny srdečního svalu vyvolané diabetem byly studovány nejprve v experimentu na zvířatech s farmakologicky vyvolaným (intravenózní aplikací alloxanu či intraperitoneální aplikací streptozotocinu) či geneticky podmíněným diabetem (biobreedings rats, BB rats). U diabetických potkanů byla provedena histochemická vyšetření srdečních myocytů. Již po několika měsících trvání diabetu byla zjištěna *kondenzace nukleárního chromatinu* v jádře, *tukové kapénky a vakuolizace myocytů* (25), *progresivní ztráta myofibril, transverzálních tubulů sarkoplazmatického retikula a separace buněk fasciae adherens* v oblasti interkalárních disků. I po delším trvání diabetu jsou tyto degenerativní změny fokální a vyskytují se na rozptýlených místech a různé oblasti myocytů jeví poškození různého stupně. Skupiny buněk, které nejeví žádné ultrastrukturální změny, jsou přítomny ve všech stadiích diabetu a není neobvyklé vidět kardiocyty s těžkým poškozením vedle buněk ultrastrukturálně zcela normálních. S délkou trvání diabetu se zvětšuje poškození i množství poškozených buněk. Po aplikaci léčby inzulinem některé z těchto změn vymizí, ale i po dlouhodobější léčbě inzulinem přetrvávají rozptýlená místa se *ztrátou myofibril* nebo myofibrily zůstávají tenké, dezorganizované (107). Na interkalárních discích a kapilárách včetně jejich bazální membrány změny poměrně rychle ustupují. Myokardiální buňky diabetiků vykazují *zduření mitochondrií* s degenerativními změnami a *disrupcí mitochondriálních krist, nekrózy myofilament, snížení aktivity mitochondriálních enzymů* (25). Diabetes mellitus vyvolává signifikantní *snížení vychytávání  $\text{Ca}^{2+}$  a snížení buněčné respirace v mitochondriích* (měřeno polygraficky). Cytochemicky byla zjištěna v buňkách srdečního svalu *snížená aktivita klíčových cytoplazmatických enzymů (hexokinázy, pyruvátkinázy, fosfofruktokinázy), akumulace srdečního glykogenu a glukózo-6-fosfátu, myokardiálních triglyceridů a cholesterolu a snížené množství ATP*. Tyto změny jsou reverzibilní (108) a přímo úměrné kompenzaci diabetu. To ukazuje na důležitost přísné kontroly diabetu. Subcelulární, cytochemické i histologické změny jsou podstatně horší u jedinců, kteří kromě diabetu trpí i hypertenzí. Hypertenze tak může kromě diabetu podstatnou měrou přispívat k rozvoji srdečního selhání.

### 2. Poškození pojivové tkáně u diabetu

Intracelulární změny jsou provázeny *zvýšením objemu intercelulární a perivaskulární pojivové tkáně* se struktu-

rálními změnami makromolekul v extracelulární matrix a charakteristickými změnami bazální membrány s depozity glykogenu (23). Změny makromolekul extracelulární pojivové tkáně se netýkají jen cévní bazální membrány, sítnice, ledvin, ale také pojivové tkáně kosterního svalstva a myokardu. Zvýšené množství intersticiální pojivové tkáně v srdečním svalu vede k *poklesu compliance* a snížení plnění levé komory, *prodloužení relaxace* a snížení rychlosti zkrácení obvodového vlákna.

### 3. Endoteliální dysfunkce u diabetu

Endoteliální dysfunkce se objevuje již v iniciální fázi poškození endotelu jak u mikro, tak i u makroangiopatie.

Přítomnost intaktního endotelu je nezbytná pro normální reaktivitu cévy. V endotelu byla identifikována řada neurohumorálních substancí (histamin, acetylcholin, serotonin, bradykinin, substance P, vasoaktivní intestinální peptid), látky typu hormonů (angiotenzin II, noradrenalin, adrenalin, vazopressin), látky účastníci se hemokoagulačních procesů (von Willebrandův faktor, tkáňový inhibitor plazminogenu a jeho inhibitor PAI), růstové faktory (bazický fibroblastový růstový faktor, transformační růstový faktor), adhezivní proteiny typu fibronektinu atd. Za normálních okolností jsou látky, způsobující cévní konstrikci a podporující proliferaci (tromboxan, volné radikály, endotel derived constricting factor ED-CF a endoteliny) v rovnováze s vazodilatačními působky (tj. prostacyklin, EDRF a endotel derived hypopolarizing factor EDHF), které mají antiproliferační efekt.

Při poškození endotelu, na kterém mají největší podíl u diabetu kromě dyslipidémie neenzymatická glykace a oxidační stress volnými kyslíkovými a hydroxylovými radikály (14), dochází nejprve k alteraci funkcí a poté i strukturálním změnám endotelu. Na endoteliální výstelce cévy jsou pak nacházeny acelulárními či hypercelulárními oblastmi a endoteliální krátery (8). V kolující krvi je možné prokázat zvýšený počet odloupaných epitelů (6).

V oblastech s poškozeným endotelem dochází nejprve ke zvýšenému uvolňování vazokonstrikčních a zmenšenému výdeji a destrukci vazodilatačních látek volnými radikály. U diabetiků jsou nacházeny asi  $3 \times$  zvýšené hodnoty endotelinů s vazokonstrikčním účinkem bez závislosti na typu diabetu, hyperalbuminurii i trvání diabetu, a jsou výrazně vyšší u osob s diabetickou retinopatií (21). Poškozený endotel reaguje na primárně vazodilatační podněty (např. acetylcholin) patologicky – dochází k „paradoxní vazokonstrikci“ (8, 14).

### 4. Diabetická mikroangiopatie

Kromě endotelu je nedílnou součástí cévní stěny bazální membrána, která obsahuje několik druhů makromolekul. Hlavní komponentou je kolagen typu IV, který tvoří kolagenovou síť, mezi dalšími se vyskytují molekuly lamininu a heparansulfát proteoglykanu, fibronektinu a entactinu. Jsou to glykoproteiny a v membráně jsou rozloženy nepravidelně. Největším rizikovým faktorem pro po-

škození bazální membrány je hyperglykémie, která vede ke zvýšenému polyolovému metabolismu. Zvýšený metabolismus glukózy polyolovou cestou je spojen s kapilárním ztlustěním, ale také se změnami permeability kapilární stěny. Po delším trvání diabetu jsou kapiláry v některých místech kompletně ucpané hypertrofickými endotelovými buňkami a jejich cytoplazmatickými mosty přes lumen kapiláry. Kapilární membrána je mírně a nepravidelně ztlustělá, místy duplikovaná (je možné, že tato duplikatura je v důsledku opakovaných degenerativních a reparativních procesů kapiláry) (23). V experimentu prokázané poškození hladkého svalstva intramurálních arterií a arterií, ztlustění bazální membrány kapilár ukládáním PAS pozitivních látek s tvorbou kapilárních aneurysmat potvrdili také patologické nálezy u diabetiků. K tvorbě mikroaneurysmat přispívá rovněž poškození kolagenové sítě bazální membrány, která se stává méně elastickou (18). Poškození endotelu a ztlustění bazální membrány kapilár má za následek ztrátu jejího přirozeného elektrického náboje, poškození funkce cévní stěny a zvýšení její permeability (1). Autoptické studie srdečního svalu ukázaly signifikantně menší denzitu kapilár u diabetiků než u pacientů bez diabetu (24). Tím se zvyšuje vzdálenost difuze kyslíku k mitochondriím. Angiogeneza je komplexní proces, který je u dospělých generován jen za určitých okolností, např. u ischemické choroby srdeční. U diabetiků s ischemickou chorobou srdeční je angiogeneza snižena a počet kapilár v ischemickém myokardu snížen (13).

### 5. Diabetická makroangiopatie koronárních tepen

Aterosklerotické postižení velkých cév u diabetiků není nedílnou součástí diabetického syndromu jako mikrovaskulární postižení, ale diabetes jednoznačně zvyšuje a urychluje rozvoj aterosklerózy a akceleruje progresi myokardiální dysfunkce (8). Složení aterosklerotického plátu je stejné jak u diabetika, tak nediabetika. Ale postižení je rozsáhlejší, aterosklerotické změny postihují delší úseky tepen, jsou často difúzní a lokalizovány i na drobných periferních tepnách, které jsou nevhodné k provedení aortokoronárních by-passů. Navíc i v tepnách většího kalibru je prokázáno ztlustění stěny cévní se zvýšeným množstvím kolagenu typu IV, fibronektinu a lamininu s depozity PAS pozitivních látek. Tyto změny jsou difúzní a nesouvisejí s poškozením intimy, jsou i v místech bez přítomných projevů aterosklerotického postižení a jsou patognomonické pro diabetes. Diabetici mají častěji při koronarografii prokázanou nemoc tří tepen. Aterosklerotické léze u diabetiků mají větší tendenci k ulceracím, trombóze a hemoragiím (286). Se stejnými, pro diabetiky negativními závěry vyzněly i práce českých autorů Charvátka a kol., kde u pacientů, kteří se podrobili koronarografickému vyšetření, byla zjištěna podstatně nižší ejekční frakce LK diabetiků, signifikantně vyšší počet hemodynamicky významných stenóz a nemoc tří tepen. Dvouletá mortalita činila u diabetiků 12 %, u nediabetiků 4 % ( $p < 0,01$ ) (7).

Ve Framinghamské studii měřené hodnoty glykemií ukazovaly nelineární závislost výskytu ICHS na glykemií

a ne ve všech studiích byly aterosklerotické změny přímo úměrné kompenzací diabetu. Avšak ve většině případů je obtížné, ba přímo nemožné po mnoho let sledovat přesně každodenní kolísání glykemie a hodnotit exaktně dlouhou celodenní kompenzaci.

Rozvoj ICHS je také přímo úměrný hladině inzulínu (19). U diabetiků, léčených inzulínem, je hladina inzulínu v systémové žilní krvi vyšší než v portální krvi. Normálně se dostává inzulín z pankreatu do portální krve a do jater, kde je 50 % odbouráno a zbytek jde teprve do systémového oběhu. Inzulín působí ve stěně cévní jako růstový faktor a stimuluje hladké buňky stěny cévní k proliferaci. Hyperlipoproteinémie je u diabetiků velmi častá, přítomno bývá především zvýšení triglyceridů (TG), a tím i VLDL částic, zvýšení LDL a snížení HDL cholesterolu. Hladina LDL kolísá podle kompenzace DM, u špatně kompenzovaných diabetiků je hladina vyšší než u dobře kompenzovaných. Hyperglykemie způsobuje neenzymatickou glykaci LDL. Glykovaný LDL se špatně váže na membránové receptory a je pohlcován makrofágy. Hypertriglyceridémie může být způsobena jak deficitem inzulínu, tak i jeho nadbytkem. U inzulínové rezistence hyperinzulinismus stimuluje syntézu triglyceridů a VLDL játry. Nedostatek inzulínu zvyšuje triglyceridy, protože je snižena aktivace lipoproteinové lipázy.

### 6. Poruchy hemokoagulace u diabetu

Diabetes mellitus podporuje vychýlení hemostázy ve prospěch prokoagulačního systému. Poškození endotelu cévní stěny vede k endoteliální dysfunkci. Změny bazální membrány, její obnažení při deskvamaci endotelu a glykace krevních proteinů vede k uvolňování prokoagulačních faktorů a zvyšuje koagulační pohotovost. V trombocytech diabetiků je zvýšený metabolismus kyseliny arachidonové, která se uvolňuje z destičkové membrány a je metabolizována na endoperoxidy a tromboxan A<sub>2</sub>. Trombocyty diabetiků produkují zvýšené množství tromboxanu A<sub>2</sub>. Tyto extrémně labilní látky mají agregační účinky a podporují shlukování trombocytů (10). Rovněž se zvyšuje hladina aktivovanými trombocyty uvolňovaného prokoagulačního beta-tromboglobulinu, jehož množství v krvi se dá měřit. Naopak syntéza a aktivita prostacyklinu, látky s mohutnými antiagregačními a vazodilatačními účinky, která rovněž vzniká z kyseliny arachidonové, je redukována (10).

U diabetiků se zvyšuje hladina fibrinogenu a faktoru VII a VIII a vzrůstá viskozita krve. Zvýšená hladina koagulačních faktorů zvyšuje agregabilitu erytrocytů (17). Na druhé straně se snižuje hladina přirozených inhibitorů koagulace, především proteinu C. Antitrombin III je u diabetiků, pokud je měřen imunologicky, zvýšen, avšak jeho biologická aktivita je snižena. Snižovaná aktivita antitrombinu III je pak vysvětlována zvýšenou glykací heparinu, která znemožňuje vazbu na antitrombin III (10).

Endoteliální buňky syntetizují aktivátor plazminogenu i von Willebrandův faktor. U diabetu je syntéza plazminogenu snižena, zatímco von Willebrandova faktorův zvyšuje

*ná.* To, že endotelium produkuje jednoho proteinu méně a druhého více, je způsobeno endoteliální dysfunkcí. Zvýšení von Willebrandova faktoru je časným ukazatelem endoteliálního poškození. Glykace krevních proteinů zvyšuje koagulační pohotovost.

Ačkoli se diabetes jeví jako hyperkoagulační stav vzhledem ke zvýšeným hladinám koagulačních faktorů a zvýšené agregabilitě trombocytů, klinické studie nepotvrzují zvýšený výskyt závažných případů intravaskulární koagulopatie. Nicméně zvýšená viskozita krevní a prokoagulační pohotovost mohou vést k poruchám mikrocirkulace, a to i v srdečním svalu, a mohou přispívat ke zvýšené incidenci koronárních příhod, zhoršení funkce diabetického srdce a horší prognóze srdečního selhávání u diabetiků.

## 7. Diabetická neuropatie

Diabetes mellitus poškozuje také srdeční autonomní nervový systém a zhoršuje jeho reaktivitu. Změny jsou prokazatelné i u jedinců, kteří nemají žádné klinické příznaky. Zvýšený polyolový metabolismus glukózy v nervových buňkách u diabetu vede k *intracelulární akumulaci sorbitolu, depleci myoinozitolu a snížení aktivity Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPázy*. Bylo zaznamenáno také mnoho *abnormalit v lipidovém metabolismu* v postiženém nervovém systému. Při hyperglykemii dochází ke *glykaci proteinů myelinu a interakci mezi myelinem a makrofágy*. To vede k *nodální demyelinizaci, zduření paranodální tkáně s nodální deformací a s dysjunkcí a poruše axonálního transportu proteinů* v nervech. Demyelinizace vláken bloudivého nervu a vakuolizace neuronů je spojena s vývojem diabetické autonomní neuropatie. Je snížena hustota beta-receptorů srdečních komor a přítomné jsou i postreceptorové defekty (16). Je prokazováno zvýšení srdečního noradrenalinu. *Diabetická mikroangiopatie* postihuje i cévy zásobující nervový systém. V těchto cévách bylo prokázáno ztlustění bazální membrány, endoteliální zduření a okluze drobných cév s redukcí endoneurální kapilární sítě, vedoucí k *ischemizaci neurální tkáně*. Některé práce ukazují souvislost rozvoje diabetické neuropatie se špatnou kompenzací diabetu (4).

## Klinické projevy postižení srdečního svalu u diabetes mellitus

### Ischemická choroba srdeční, srdeční selhání

U diabetiků je častější výskyt ICHS a jejich komplikací než u nediabetiků (1). Tři čtvrtiny diabetiků v Severní

**Tabulka 1.** Diabetici a ischemická choroba srdeční

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| akcelerace ICHS – výskyt v mladším věku                    |
| větší postižení žen                                        |
| léze mnohočetné, difuzní periferní, „multi vessel disease“ |
| větší výskyt IM a jeho komplikací                          |
| větší výskyt srdečního selhání a kardiogenního šoku        |
| větší výskyt reinfarktů                                    |
| větší mortalita na ICHS                                    |

Americe umírají na aterosklerózu. Dvacetiletá Framinghamská studie ukázala, že muži diabetici mají o 50 % a diabetičky dokonce o 200 % zvýšenou incidenci koronárních příhod ve srovnání s nediabetikami. Studie SOLVD prokázala, že diabetes mellitus je spojen se zvýšeným rizikem mortality u pacientů s ischemickou kardiomyopatií. Zvýšené riziko rozvoje ICHS je přítomno jak u diabetiků 1., tak 2. typu. U diabetu 1. typu je zvýšené riziko ICHS dokonce již nad 30 let věku a prevalence ICHS se dále s věkem zvyšuje. Nejrizikovější skupinou jsou pacienti léčení inzulinem, méně pak nemocní užívající PAD a nejméně pacienti kompenzovaní dietou (9). Riziko akutního IM je stejné u diabetiků i u diabetiček, ale diabetičky mají o 40 % větší mortalitu na akutní IM než diabetici. U pacientů s diabetem je průběh IM častěji provázen komplikacemi než u nediabetiků, včetně zvýšeného výskytu kardiogenního šoku. U diabetiků navzdory menší velikosti infarktu měřené vzestupem kardioprotektivních enzymů a podobné ejekční frakci jako u nediabetiků, mají diabetici vyšší mortalitu. K vývoji ICHS přispívá také často přítomná hypertenze, která je 2 × častější u diabetiků než u nediabetiků. Pacienti s diabetem 2. typu jsou obvykle obézní, hypertenzní a mají dyslipidémii, avšak přesto studie prokazují, že hlavním rizikovým faktorem zůstává pro rozvoj ICHS diabetes mellitus. U diabetiků po operaci aortokoronárních by-passů je větší perioperační a pooperační mortalita způsobená komplikovaným hojením a event. kardiálním či renálním selháním, zejména u pacientů závislých na inzulinu.

Přes zavedení nových postupů při léčbě ICHS, a srdečního selhání (koronární angioplastika s implantací stentů, aortokoronární by-passy, balonková kontrapulzace, pacemakery, implantabilní defibrilátory, nové farmakologické přístupy) nedošlo u diabetiků k předpokládanému snížení kardiiovaskulární mortality tak jako u pacientů bez diabetu (1). Je tedy zřejmé, že našim hlavním úkolem zůstává řádná kompenzace diabetu tak, aby bylo možno závažným kardiiovaskulárním komplikacím předcházet nebo alespoň jejich vznik časově oddálit.

## Literatura

1. Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes mellitus. John Wiley and Sons Ltd 1992: 1245–1255.
2. Anděl M, et al. Komplikace diabetes mellitus. In: Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu. Galén 2001: 75–113.
3. Aschermann M. Diabetes mellitus a koronární nemoc - čas k novému přístupu ze strany kardiologa? Cor Vasa 2000; 42,(10): 486–488.
4. Engermann R, Bloodworth JMB Jr, Nelson S. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. Diabetes 1977; 26: 760–769.
5. Harris MI, Glegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. Diabetes Care 1998; 21: 518–524.

6. Hladovec J. Endothelium in the pathogenesis of main vascular disease. Folia Haematol 1989; 116: 887–894.
7. Charvát J, Hlaváček K, Vaněček T, Samková D, Rimarčíková M, Kvapil M, Chlumský J. Výsledky koronarografických nálezů a prognóza nemocných s diabetes mellitus a s ischemickou chorobou srdeční. Cor et Vasa 2001; 10: 483–487.
8. Jenšovský J, Anděl M, Štolba P. Endoteliální dysfunkce u diabetes mellitus. Čas Lék čes 1994; 14: 419–422.
9. Lemp BF, Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz F, Ramanathan KB, Mirvis DM, Sullivan JM. Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. Amer J Cardiol 1987; 13: 1015–1019.

10. Mc Millan DE. Clotting Disorders in Diabetes. In: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, and Zimmet P. International textbook of diabetes mellitus. John Wiley and sons Ltd 1992; 4: 1446-1455.
11. Mokhad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and Diabetes in the United States. JAMA 2001; 286: 1195-1199.
12. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxidase to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature 1976; 263: 663-665.
13. Montesano R, Pepper M, Orci L. Angiogenesis in vitro, morphogenetic and invasive properties of endothelial cells. NIPS 1990; 5: 75-79.
14. Pieper Gm, Gross Gj. Oxygen free radicals abolish endothelium dependent relaxation in diabetic rat aorta. Amer J Physiol 1988; 255: H825-832.
15. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications. A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes care 1978; 1: 168.
16. Ponfuch P, Vozár J, Potocký M, et al. Význam albuminurie pre určenie diabetickej nefropathie a ich vzťah k vývoju retinopathie a autonomnej neuropathie u diabetikov I. typu. Brat lek listy 1991; 92: 355-361.
17. Rampling M, Sirs JA. The interactions of fibrinogen and dextrans with erythrocytes. J Physiol 1972; 223: 199-211.
18. Spiro MJ, Crowley TJ. Increased rat myocardial type IV collagen in diabetes mellitus and hypertension. Diabetologia 1993; 36: 93-98.
19. Standl E, Janka H. High serum insulin concentrations in relation to other cardiovascular risk factors in macrovascular disease of Type 2 diabetes. Horm Metabol Res 1985; 15 (suppl): 46-51.
20. Steiner G. Atherosclerosis: the major complication of diabetes. Adv Exp Med Biol 1985; 189: 277-289.
21. Takahashi K, Ghatei MA, Lam HC, et al. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. Diabetologia 1990; 33: 306-310.
22. Tanaka Y, Konno N, Kako KJ. Mitochondrial dysfunction observed in situ in cardiomyocytes of rats in experimental diabetes. Cardiovascular research 1992; 26: 409-414.
23. Thompson EW. Structural manifestations of diabetic cardiomyopathy in the rats and its reversal by insulin treatment. The Am J of Anatomy 1988; 182: 270-282.
24. Yarom R, Zirkin H, Stämmeler, Rose AG. Human Coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material J of Pathology 1992; 166: 265-270.
25. Zhu-xing, Zhou-Xiao-peng, Zhong Xue-li, Zhong Ci- sheng, Yu Yong-fu: Streptozocin induced cardiomyopathy in diabetic rat. Chinese Medical Journal 1993; 6: 463-466.