

DIABETES MELLITUS VE VZTAHU KE KARDIOVASKULÁRNÍM CHOROBÁM

MUDr. Denisa Janíčková Žďárská

Interní klinika, FN Motol, Praha

Diabetes mellitus je závažné metabolické onemocnění, které je spojeno s významně zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Diabetes mellitus 1. i 2. typu přináší 2–4 násobně vyšší kardiovaskulární riziko ve srovnání se zdravou populací. Příčina tohoto rizika je multifaktoriální, zahrnuje zvýšenou prevalenci klasických rizikových kardiovaskulárních faktorů jako hypertenzi, obezitu, dyslipidémii, ale i další jako hyperglykémii, inzulinovou rezistenci, glykaci a oxidaci proteinů, prokoagulační stav a jiné. V článku jsou uvedeny patofyziologické mechanismy rozvoje makroangiopatických komplikací u diabetu s možnostmi jejich ovlivnění vedoucími ke snížení incidence kardiovaskulární morbidity a mortality.

Klíčová slova: kardiovaskulární (makroangiopatické) komplikace, diabetes mellitus typ 1, typ 2, inzulinová rezistence.

DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Diabetes mellitus is a serious metabolic disease that is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Both type 1 and 2 diabetes increase cardiovascular risk 2–4 fold compared with the general population. This increase in the risk of macrovascular complications is attributed to multiple factors, including classic risk factors such as arterial hypertension, obesity, dyslipidemia and also hyperglycaemia, insulin resistance, glycation and oxidation of proteins, procoagulated status and the other. In the text there are shown pathophysiologic mechanism of macroangiopatic complications and the ways of influence which go to decrease of cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: cardiovascular (macroangiopatic) complications, diabetes mellitus type 1 and type 2, insulin resistance.

Úvod

Kardiovaskulární choroby (KVCH) představují nejčastější komplikaci diabetes mellitus (DM), které přináší diabetikům několikanásobně vyšší morbiditu a mortalitu ve srovnání s nediabetickou populací. KVCH představují 70–75% úmrtnost u diabetiků, z čehož infarkt myokardu je zodpovědný za 30% úmrtí. KVCH a ostatní formy aterosklerotické nemoci jsou prezentovány v diabetické populaci se specifickými etiopatogenetickými i klinickými projevy, jsou častější, časnější s horší prognózou a vyšší mortalitou. Vyšší incidence a prevalence všech makroangiopatických komplikací u DM 2. typu je jednoznačně prokázána řadou epidemiologických studií (tabulka 1). Incidence kardiovaskulární mortality u diabetických pacientů bez předchozí anamnézy kardiálního onemocnění je stejně vysoká jako u nediabetických subjektů s historií infarktu myokardu – incidence fatálního a nefatálního infarktu myokardu u diabetiků bez infarktu v anamnéze je 20%, u nediabetiků s infarktem myokardu je 19% (7). U DM 2. typu jsou komplikace makroangiopatické častější než mikroangiopatické (do 9 let trvání DM 2. typu bude mít 20% ne-

mocných makroangiopatické komplikace, 9% mikroangiopatické) (15).

Mechanismy vzniku makroangiopatických (kardiovaskulárních) komplikací a možnosti jejich ovlivnění:

Patogeneze KVCH u DM 1. typu i DM 2. typu je multifaktoriální, ačkoli zastoupení rizikových faktorů je v obou typech různé. U DM 1. typu jsou aterosklerotické komplikace v úzkém vztahu k diabetické nefropatii, potažmo mikroalbuminurii, věku, délce trvání diabetes, u DM 2. typu je jednoznačná asociace se symptomy syndromu inzulinové rezistence.

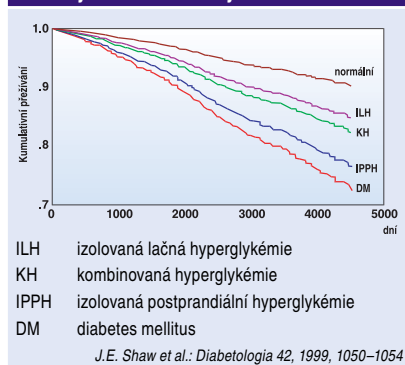
A) Jelikož **hyperglykémie** představuje zásadní odchylku diabetes mellitus, který byl prokázán jako nezávislý rizikový faktor KVCH, je tímto faktorem chronická hyperglykémie. Závislost glykémie jako rizikový faktor mortality ukazuje graf 1. Avšak hodnoty hyperglykémie délka trvání diabetu nejsou jedinými a rozhodujícími etiopatogenetickými rizikovými faktory u obou typů diabetu. V současné době je v popředí zájmu postprandiální glykémie a hyperglykémie. Akutně vzniklá hyperglykémie a rychlé kolísání glykemií během dne jsou jednou z příčin vedoucí k dysfunkci endotelu jako časnému stádiu vývoje aterosklerózy. Z praktického hlediska to znamená, že pouze výborné hodnoty glykovaného hemoglobinu nezajistí dostatečnou prevenci cévních komplikací diabetu. Mechanismy, kterými hyperglykémie vede k makroangiopatii, jsou vícečetné. Hyperglykémie snižuje vazodilataci, zkracuje poločas fibrinogenu, zvyšuje hladinu protrombinu a faktoru VII, zvyšuje produkci volných

radikálů, které jsou spolu s glykovanými proteiny nejvíce obviňovány. Řada experimentálních i klinických studií ukázala přímý vztah hyperglykémie a těsné metabolické kontroly na redukcii mikrovaskulárních komplikací diabetu jako diabetické retinopatie, nefropatie a neuropatie u DM 1. typu (the Diabetes Control and Complications Trial, DCCT), u DM 2. typu (the United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS), i když obě studie neprokázaly signifikantní zlepšení makrovaskulárních komplikací. Výjimku představila skupina nemocných léčených metforminem v UKPDS, která prokázala signifikantní redukcii mortality na IM. Pozitivní vliv metforminu nebyl vysvětlen snížením glykémie, ve srovnání se skupinou léčenou sulfonylureou či inzulinem, ale nejmenším přírůstkem hmotnosti a jeho kardioprotektivními vlastnostmi dány ne – glykemickou cestou, což potvrzuje jeho významnou úlohu v léčbě KVCH u DM 2. typu asociovaného s metabolickým syndromem (15).

Tabulka 1. Výskyt makroangiopatických komplikací u diabetiků 2. typu ve světě v porovnání se zdravou populací

Komplikace	Výskyt u diabetiků častější
ICHS a IM	2,5x až 3,0x
ICHDK	15,0x až 20,0x
CMP	2,0x až 2,5x
ICHS – ischemická choroba srdeční, IM – infarkt myokardu, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, CMP – mozková příhoda	

Graf 1. Postprandiální hyperglykémie jako rizikový faktor mortality



B) Inzulínová rezistence (IR) je asociována s vyšším kardiovaskulárním rizikem a zasluhuje nemalou pozornost. Již v roce 1988 popsal Reaven syndrom, kde je inzulínová rezistence asociována s centrální obezitou, hyperglykemií, dyslipidemií a hypertenzí jako syndrom X čili syndrom inzulínové rezistence (SIR). IR obecně rozumíme poruchu účinku inzulínu v cílové tkáni. Jde o stav, kdy normální koncentrace volného plazmatického inzulínu vyvolává sníženou metabolickou odpověď. Charakteristickým rysem klinického SIR je IR v metabolismu glukózy, s defektní signalizací postihující větev PI3 – kinázy (13). Další účinky inzulínu, které jsou závislé na signalizaci vedoucí přes Ras komplex a MAP kinázu, nemusejí být postiženy. Vlivem kompenzatorní hyperinzulinémie mohou být dokonce zvýšeny. Manifestace jednotlivých součástí SIR je pravděpodobně výrazem kombinace dysregulace ostatních účinků inzulínu a genetické determinace. Přestože je 90% diabetiků 2. typu obézních, sama obezita k manifestaci diabetu nestačí. U zdravých obézních jedinců je k udržení glukózové homeostázy IR kompenzována hyperinzulinémií. Pokud je funkce beta-buněk narušena, geneticky či později zevními vlivy, dojde k vzestupu glykémie a manifestaci DM (14). Z klinického hlediska existují čtyři nezávislé cesty ke zlepšení inzulínové senzitivity, tudíž redukci IR a kardiovaskulárního rizika, přičemž každá z terapeutických možností ovlivňuje riziko KVHD i nezávisle na IR. Jsou to modifikace životního stylu, metformin, thiazolidinediony a inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (4).

1. modifikace životního stylu jako snížení hmotnosti, cvičení, abstinence kouření přináší zlepšení IR, lipidového spektra, snížení krevního tlaku, redukci IM a CMP a zůstává zásadním momentem ve snížení kardiovaskulárního rizika (6).

2. metformin hydrochlorid. Pozitivní ovlivnění IR metforminem vychází zejména ze závěrů již výše citované studie UKPDS a její „metforminové větve“. Snížení makrovaskulárních komplikací bylo u pacientů léčených metforminem o 40%. Jinými slovy, metforminem indukované zlepšení inzulínové senzitivity se současným poklesem inzulinémie bylo doprovázeno významnějším snížením kardiovaskulárních chorob než u nemocných, kde došlo k adekvátnímu snížení glykémie (ve skupinách léčených sulfonylureou a inzulinem) bez zlepšení inzulínové senzitivity (15). Tudíž léčba hyperglykémie bez cíle snížit IR a inzulinémii není natolik kardioprotektivní jako v opačném případě.

3. thiazolidindiony, inzulínové senzitivizéry – rosiglitazon a pioglitazon. Za komplexní působení glitazonů je zodpovědná jejich vazba na jaderné receptory PPAR (10). Zasahují do metabolismu sacharidů, lipidů, ovlivňují kardio-

vaskulární systém, koagulační a fibrinolytickou kaskádu, mají imunomodulační a antioxidační účinek a tím významně zlepšují kardiovaskulární rizikové faktory.

4. Ovlivnění systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Studie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) prokázala navzdory téměř identickým hodnotám krevního tlaku, že pacienti s DM léčení angiotenzin-converting enzym inhibitory (ACEI)-ramipril, dosáhli signifikantního snížení (21% redukce) IM, CMP či náhlé smrti než u placebo skupiny (8). Studie LIFE (Losartan Intervention for End-points Reduction in Hypertension) také ukázala, že ovlivnění RAAS, nezávisle na hodnotách krevního tlaku, vedou ke snížení kardiovaskulárního rizika u diabetiků (5).

C) Dyslipidémie: Nejmalignější kombinací pro riziko cévních komplikací představuje hyperlipoproteinémie a hyperglykémie, potažmo diabetes mellitus. Lipidové abnormality asociované s DM 1. typu jsou úzce spjaty s glykemickou kontrolou. Hyperglykémie je spojena se zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu, hypertriglyceridemií (TAG) a nízkými hladinami HDL-cholesterolu. Tyto abnormality jsou reverzibilní normalizací glykémie (11). U diabetiků 2. typu je lipidové spektrum dáno IR a metabolickým syndromem. Hladina VLDL u diabetiků 2. typu představuje marker IR, která je zde spojena s defektem intracelulární lipázy a lipoproteinové lipázy, což přispívá k typickému obrazu dyslipidémie u DM 2. typu. Abnormální lipidový profil, který lze nalézt dle posledních uveřejněných údajů u 40–50% diabetiků 2. typu, představuje zvýšení TAG, zvýšení LDL, snížení HDL a zvýšení celkového cholesterolu. Do popředí zájmu vystupují zejména malé denzní a vysoce aterogenní částice LDL-cholesterolu, které jsou spojeny s vysokým kardiovaskulárním rizikem. V konečném důsledku nejen hyperglykémie, ale i elevace lipidů prohlubují již přítomnou inzulínovou rezistenci a inzulínovou deficienci tím, že vedou k desenzibilizaci beta-buněk vůči jejich fyziologickým sekretagogům. Hovoříme o glukolipotoxicitě.

Nejvýznamnější studií zabývající se dyslipidemií u nemocných s diabetes mellitus je Heart Protection Study (HPS), kdy byl podáván originální preparát simvastatinu. Výsledky přinesly významné snížení závažných koronárních příhod, u 90% nemocných byl dosažen terapeutický cíl LDL-cholesterolu (<3,0 mmol/l) (9). Tato studie podporuje doporučení, aby diabetici 2. typu užívali statiny již v rámci primární prevence makroangiopatických komplikací.

D) Krevní tlak (TK): Patofyziologie hypertenze u diabetiků je komplexní. Mezi mechanismy vedoucí k jejímu vzniku patří zvýšená

retence sodíku s následnou hypervolémií, zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému. IR je spojena rovněž s poruchou membránových pump, kdy v buňkách nacházíme zvýšený obsah sodíkových, kalciových a vodíkových iontů, dochází ke zvýšené reaktivitě cév, proliferaci cévní stěny, je vystupňována vnímavost na presorické podněty. Rovněž je přítomna alterace tkáňového renin-angiotenzinového systému, kdy angiotenzin II vede k vazokonstrikci a následně také k proliferaci cévní stěny. Výsledky UKPDS ukázaly, že kardiovaskulární riziko významně koreluje s hodnotami krevního tlaku u diabetiků. Hypertenze musí být u diabetiků léčena včas a agresivně. S léčbou počínáme již při hodnotách systolického TK 140 mm Hg a diastolického 90 mm Hg, přičemž za výbornou kompenzaci považujeme hodnoty systolického TK pod 130 mm Hg a diastolického pod 85 mm Hg, u nemocných s diabetickou nefropatií pod 125 mm Hg systolického tlaku a pod 75 mm Hg diastolického tlaku (16). K dosažení cílových hodnot jsou nutná nefarmakologická opatření (redukce hmotnosti, restrikce příjmu soli, dietní opatření, fyzická aktivita, abstinence alkoholu a kouření) a vesměs kombinační medikamentózní léčba, kdy všeobecně akceptované léky první volby zůstávají u diabetiků ACEI.

E) Prokoagulační stav. U diabetiků 1. i 2. typu nalézáme změny adhezivitu a agregace krevních destiček, navíc tromby koronárních arterií jsou bohaté na destičky, na rozdíl od trombů venózních, což podporuje léčbu kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v rámci prevence KVCH u diabetiků. Sekundární prevence je všeobecně akceptována. Zda zařadit ASA již v rámci primární prevence, zejména u mladých osob (podobně je tomu i se statiny) s DM I. typu, je stále diskutováno. Přístup musí být individuální, zejména s ohledem na přítomnost diabetické retinopatie (3). U rizikových DM 2. typu je v rámci primární prevence doporučováno 100 mg ASA denně.

Nové poznatky o dalších rizikových faktorech patogeneze KVCH

Je všeobecně akceptováno, že pouze 50% IM je asociováno s klasickými lipidovými rizikovými faktory. Jsou studovány další rizikové faktory, z nichž je **mikroalbuminurie** (MA) jedním z nejdůležitějších coby marker endoteliální dysfunkce u diabetu. ACEI a blokátory angiotenzinu II (AT II) mají bezpochyby své místo v léčbě diabetické MA (2), ačkoli nemáme přesvědčivé důkazy užívat tyto léky profylakticky.

Zvýšené hladiny **C-reaktivního proteinu** (CRP) u diabetiků představují další rizikový faktor KVCH, neboť diabetici mají tendence mít zvýšené hladiny CRP ve srovnání se zdravými

Tabulka 2. Preventivní opatření pro snížení mikro- a makroangiopatických komplikací u diabetiků 2. typu (standardy péče o diabetes mellitus 2. typu vypracované výborem České diabetologické společnosti)

úsilí o co nejlepší metabolickou kompenzaci diabetu (s ohledem na daného pacienta)
úsilí o co nejlepší kompenzaci krevního tlaku (důsledná léčba arteriální hypertenze)
účinná léčba dyslipidémie
úsilí o dosažení optimální tělesné hmotnosti (léčba obezity)
úsilí o realizaci správných režimových návyků (fyzická aktivita)
zákaz kouření
pravidelné vyšetřování dolních končetin jako součást jednotného plánu
pravidelné vyšetřování očního pozadí a albuminurie ve stanovených intervalech

subjekty (12). Zdá se, že imunitní odpověď přispívá k akceleraci aterosklerózy u diabetiků. Zde nutno poznamenat, že léčba statiny vede ke snížení CRP nezávisle na jejich působení na lipidové spektrum (1).

Mezi další rizikové faktory patří **lipoprotein a a homocystein**.

Závěr

Prevalence diabetes mellitus stoupá celosvětově a v důsledku toho stoupá také počet osob s kardiovaskulárními chorobami. Preventivní opatření pro snížení pozdních komplikací DM jsou shrnuty v tabulce 2. Časná a důsledná terapie krevního tlaku se zdá být tou nejdůležitější terapeutickou strategií. Cílové hodnoty a kritéria kompenzace u DM 2. typu jsou vyjádřeny v tabulce 3. Cíle terapie musí být konkretizovány pro každého pacienta s ohledem na přidružené choroby a medikaci. Platí, že časný screening a identifikace rizikových faktorů, včetně měření mikroalbuminurie, představují cestu ke snížení incidence KVCH.

Tabulka 3. Kritéria kompenzace diabetu 2. typu (doporučení výboru České diabetologické společnosti)

	Kompenzace diabetu		
	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
Glykemie nalačno* (mmol/l)	4,0*0	6,0–7,0	>7,0
Glykemie po jídle** (mmol/l)	5,0–7,5	7,5–9,0	>9,0
Glykovaný hemoglobin (%) dle DCCT dle IFCC (od 1. 1. 2004)	<6,5 <4,5	6,5–7,5 4,5–6,0	>7,5 >6,0
Celkový cholesterol (mmol/l)	<4,5	4,5–5,0	>5,0
HDL cholesterol (mmol/l)	>1,1	1,1–0,9	<0,9
LDL cholesterol (mmol/l)	<2,6	2,6–3,0	>3,0
Triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7	1,7–2,0	>2,0
Krevní tlak (mm Hg)	< 130/80	–	>130/80
BMI (kg/m ²) muži / ženy	21–25 / 20–24	26–27 / 24–26	>27 / >26

*Glykemie stanovená v kapilární krvi aspoň po osmihodinovém lačnění

**Glykemie stanovená v kapilární krvi za 60–120 min po jídle

Literatura:

1. Albert MA, Danielson, Rifai N, Ridker PM, for the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA, 2001; 286: 64–70.
2. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2002. Diabet Care. 2002, 25 (suppl 1): S1–S147.
3. Cardiovascular disease morbidity and mortality in patients with type 1 diabetes mellitus: management strategies. Soedamah-Muthu SS, Stehouwer CD. Treat Endocrinol. 2005; 4 (2): 75–86.
4. Cecilia C, Low Wang, Marc L Goalstone, et al. Molecular mechanism of insulin resistance that impact cardiovascular biology. Diabetes 2004; 53, 2735–2740.
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
6. Grandy SM, Garber A, Goldberg R, et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group IV: lifestyle and medical management of risk factors. Circulation 2002; 105, 153e–158e.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaat T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1998; 23, 339 (4): 229–234.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000, 342: 145–153.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2005–2016.
10. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. Annu Rev Med 2001, 52: 239–257.
11. Pickup JC, Williams G. Textbook of diabetes, 3rd ed. Oxford. Blackwell-Science, 2003.
12. Riker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000; 342: 836–843.
13. Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance. J. Clin Invest 2000; 106: 171–176.
14. Perušičová J. Můžeme snížit riziko kardiovaskulárních chorob u diabetiků 2. typu? Diabetes and its complications 2004, ročník 2, číslo 4.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood – glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854–865.
16. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J. Hypertens 1999, 17: 151–183.