

Makrovaskulární komplikace diabetu

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

Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Diabetes mellitus je onemocnění vedoucí k akceleraci aterosklerózy řadou patofyziologických mechanismů. U diabetu může docházet na podkladě aterosklerózy k rozvoji tzv. makrovaskulárních komplikací – ICHS, ICHDK a CMP. Jejich výskyt lze částečně ovlivnit preventivními opatřeními zahrnujícími úpravy životního stylu a léčbu rizikových faktorů.

Klíčová slova: diabetes mellitus, makrovaskulární komplikace, ateroskleróza, endotelová dysfunkce.

Macrovascular complications in diabetes mellitus

Diabetes mellitus often leads to an acceleration of atherosclerosis via a range of pathophysiological mechanisms. In diabetes mellitus macrovascular complications such as coronary artery disease, peripheral arterial disease and ischemic strokes could develop based on atherosclerotic process. Their occurrences could be partially influenced by preventive precautions including adjustment of lifestyle and treatment of risk factors.

Key words: diabetes mellitus, macrovascular complications, atherosclerosis, endothelial dysfunctions.

Interní Med. 2009; 11(9): 390–394

Diabetes mellitus ohrožuje pacienty nejen onemocnění samotným a jeho akutními komplikacemi, ale zejména pozdními komplikacemi, do nichž patří mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace, které mohou ovlivnit kvalitu života nemocných, jejich morbiditu i mortalitu. Mikrovaskulární komplikace jsou reprezentovány diabetickou retinopatií, nefropatií a neuropatií. Makrovaskulární komplikace, vznikající na podkladě aterosklerotických změn středně velkých a velkých (elastických a muskulárních) tepen (1), zahrnují ischemickou chorobu srdeční (ICHS), ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) a cévní mozkové příhody (CMP). Mikrovaskulární komplikace jsou častější u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, u diabetu 2. typu tomu bývá právě naopak (2); např. studie UKPDS udává, že prognosticky do 9 let trvání diabetu bude mít 20 % pacientů s diabetes mellitus 2. typu makroangiopatické komplikace oproti 9 % nemocných, kteří budou mít mikroangiopatické (3).

Rozvoj aterosklerózy u pacientů s diabetes mellitus

Ateroskleróza u pacientů s diabetem má určité charakteristiky, kterými se odlišuje od aterosklerotického postižení tepen nemocných bez diabetu – je 2–4 x častější u diabetiků oproti pacientům bez diabetu, ženy jsou stejně postiženy jako muži, věková hranice, kdy dochází k výskytu makrovaskulárních komplikací, se snižuje a postižení tepen aterosklerózou je difúznější a lokalizované i na tepnách s menším průsvitem. Přítomnost diabetu nezvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění jen součtem s ostatními rizikovými faktory, ale

pokud jsou přítomny ostatní rizikové faktory, toto riziko znásobuje (4).

Mechanismus vzniku aterosklerózy a aterosklerotického plátu byl již opakovaně popisován (5). Ovšem u pacientů s diabetem existují určité odchylky v patogenezi aterosklerózy a v její indukci.

Aterosklerotické postižení cév je většinou výslednicí „obvyklých“ faktorů přítomných při vzniku aterosklerózy i u nediabetické populace a „unikátních“ faktorů typických pouze pro aterosklerózu diabetiků. Mezi „obvyklé“ faktory řadíme **primární hypertenzi, dyslipidémii, kouření, hyperkoagulační stav a aktivaci trombocytů**. Z „unikátních“ faktorů cílených na molekulární úroveň jmenujme **vznik pozdních produktů glykace (AGE) a jejich endoteliálních receptorů (RAGE), oxidační stres a poruchu antioxidační kapacity, klesající produkci NO, aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a zánětlivou reakci endotelu způsobenou glukózou, inzulinem, prekurzory inzulinu a AGE/RAGE** (6).

Většina výše zmíněných faktorů úzce souvisí s jedním z hlavních článků rozvoje aterosklerotických změn u pacientů s diabetem, a to s hyperglykemií.

Hyperglykemie akceleruje aterosklerózu řadou přímých a nepřímých mechanismů. Hyperglykemie přímo zprostředkuje stimulaci proliferace fibroblastů a buněk hladké svaloviny, inhibici replikace endotelií, poruchu syntézy kolagenu apod. Taktéž ovlivňuje produkci růstových faktorů (IGF1, PDGF, VEGF, TGF-β). Mechanizmy, kdy hyperglykemie nepřímo ovlivňuje vznik

ateromového plátu, zahrnují neenzymatickou glykaci proteinů kolagenu, strukturálních proteinů arteriální stěny, enzymů a lipoproteinů. Dále vlivem hyperglykemie dochází k akumulaci AGE v subendoteliální vrstvě cévní stěny (4).

Hyperglykemie ovšem může ovlivnit ještě celou řadu jiných metabolických reakcí a působků, které se účastní patogeneze aterosklerotických změn. Hyperglykemie je např. schopna aktivovat proteinkinázu C a zvyšovat koncentraci vazokonstrikčních působků – např. eikosanoidů, angiotenzinu II a endotelinů, které následně vedou v cévním řečišti ke změnám hemodynamiky (1). Také bylo prokázáno, že zvyšuje koncentrace protrombinu a faktoru VII (2), které zvyšují pohotovost organismu ke koagulaci. Hyperglykemie dále indukuje vznik sorbitolu polyolovou cestou, který spolu s AGE ovlivňuje produkci cytokinů působících na endotelie a aktivujících sled reakcí, které vedou k porušení cévní stěny a integrity buněk. Při vzniku aterosklerotického postižení cév hraje velkou roli i hyperglykemií indukovaná produkce tzv. volných kyslíkových radikálů, zvýšení oxidačního stresu a snížená antioxidační kapacita organismu.

Všechny zmíněné abnormality vedou k proliferaci buněk, syntéze mezibuněčné matrix a ke zvýšení permeability cév. Následně dochází k aktivaci endotelových buněk a rozvoji tzv. endotelové dysfunkce. Po navázání monocytů na takto porušené endotelie se tvoří pěnové buňky a dochází k ukládání lipidových partikul intracelulárně a do cévních stěn (1).

Výsledky studií zkoumajících asociaci hyperglykemie s rozvojem endotelové dysfunkce jsou

často protichůdné. Např. Cugnet-Anceau a spol. ve své studii uvedli, že z hlediska možného vzniku endotelové dysfunkce působí nejvýznamněji na organismus akutně vzniklá hyperglykemie, zejména postprandiálně, a rychlé kolísání glykemií během dne (2). Dá se předpokládat, že uspokojivé hodnoty HbA_{1c} nesvědčí vždy o dobré kompenzaci diabetu a dostatečně nezabrání vzniku makrovaskulárních komplikací.

Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s diabetem

Mezi rizikové faktory kardio- a cerebrovaskulárních chorob u pacientů s diabetem řadíme vedle faktorů uvedených výše i **věk u mužů nad 45 let, u žen nad 55 let a aterosklerotické onemocnění v rodině**. U pacientů s diabetem mellitem 1. typu je ateroskleróza urychlena kromě dyslipoproteinémie i přítomností **diabetické nefropatie** a s ní související **mikroalbuminurii** (mikroalbuminurie je i prognostickým faktorem mortality na kardiovaskulární onemocnění u pacientů s diabetes mellitus 2. typu) a **sekundární hypertenzí**, která se ovšem vyskytuje u závažnějšího poškození renálních funkcí (1).

Aterosklerotické postižení je také akcelerováno **hyperhomocysteinémií a zejména metabolickým syndromem (inzulinovou rezistencí, abdominální obezitou, hypertenzí a dyslipoproteinémií, glukózovou intolerancí a diabetem mellitem 7))**. Jednotlivá onemocnění sdružená do obrazu metabolického syndromu řadíme mezi tzv. kardiometabolické rizikové faktory.

Inzulinová rezistence se v organismu projevuje sníženou odpovědí periferních tkání na danou koncentraci inzulínu. Proto velmi často k dosažení požadovaného účinku je třeba vyšších koncentrací inzulínu, což ve svém důsledku vede k hyperinzulinémii. Inzulin přímými i nepřímými účinky ovlivňuje rozvoj aterosklerózy. Přímě stimuluje proliferaci a migraci buněk hladké svaloviny a zvyšuje syntézu cholesterolu v buňkách cévních stěn. Dále inzulin zvyšuje vazbu LDL partikulí na hladkou svalovinu cév a makrofágů. Nepřímě inzulin ovlivňuje např. fibrinolýzu (4).

Obezita a její souvislost s rozvojem inzulinové rezistence, diabetes mellitus a aterosklerózy byla již opakovaně popsána (1). Obezita sama o sobě zvyšuje riziko ICHS (např. vzrůst hmotnosti o 20 kg zvyšuje riziko ICHS až šestinásobně). Provázanost obezity s aterosklerózou lze jednoznačně prokázat i dle výsledků, kterých je dosaženo léčbou obezity. Redukce hmotnosti

vede ve většině případů k poklesu TK, zlepšení lipidového spektra, zlepšení inzulinové senzitivity a kompenzace diabetu apod., což v dlouhodobém horizontu může riziko výskytu makrovaskulárních komplikací nepochybně zmírnit.

Dyslipidémie se vyskytuje poměrně často nejen u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (ve 40–50 % případů) v rámci syndromu inzulinové rezistence (zvýšení triacylglycerolů, malých denzních LDL partikulí a snížení HDL cholesterolu), ale i u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, kdy je patofyziologickým korelátem dyslipidémií dekompenzace diabetu a/nebo diabetické nefropatie.

Primární hypertenze je dvakrát častější u pacientů s diabetem oproti nediabetické populaci (8). Vyšší incidence hypertenze je pozorována ve skupině pacientů s diabetes mellitus 2. typu (60–80 %) oproti diabetikům 1. typu (40 %; 7). Odhaduje se, že 35–75 % diabetických komplikací, včetně onemocnění ledvin, lze přičíst hypertenzi. Pacienti, kteří již mají jak hypertenzi, tak diabetes, jsou riziková z hlediska rozvoje ledvinových a kardiovaskulárních chorob (8). Dokonce bylo prokázáno, že vaskulární mortalita stoupá u diabetiků s hypertenzí až šestinásobně, a pokud je přítomna proteinurie až 35násobně (7).

Hypertenze u pacientů s diabetem je způsobena zejména nepřiměřeným zvýšením celkové periferní cévní rezistence, jelikož srdeční výdej se většinou oproti nediabetické populaci nemění. U diabetiků vzniká vyšší cévní rezistence následkem funkčních a strukturálních změn v cévní stěně (tabulka 1), změn krevní viskozity a zvýšením aktivity vazokonstriktorů nebo citlivosti na ně, která ovšem není doprovázena patřičným vzestupem aktivity nebo citlivosti na vazodilátory.

Na vzniku hypertenze se funkčními změnami podílí i RAAS a autonomní nervový systém. Schopnost presorů reagovat na noradrenalin a angiotenzin II je zvýšena. Je to pravděpodobně způsobeno významným zvýšením směnitelného sodíku vlivem hyperinzulinémie (inzulin zvyšuje renální tubulární reabsorpci sodíku; 8). Retence sodíku je pravděpodobně způsobena zvýšeným sodíko-glukózovým kotransportem v proximálním tubulu ledvin, hyperinzulinémií, extravaskulárním přesunem tekutin a sodíku do intersticia a do buněk, apod. Retence sodíku a hyperglykemie zvyšují filtraci v glomerulech (7).

Mezi strukturální změny v rámci patofyziologického procesu vzniku hypertenze řadíme u pacientů s diabetem zesílení cévní stěny, které je dáno expanzí matrix a hypertrofií buněk hladké svaloviny. Hypertrofie je zapříčiněna produkcí

Tabulka 1. Vznik hypertenze u pacientů s diabetes mellitus (7, 8)

Faktory přispívající ke zvýšení výskytu hypertenze u pacientů s diabetes mellitus	
1. Zvýšená aktivita vazokonstriktorů	a) zvýšená reakce na katecholaminy b) zvýšená reakce na angiotenzin II
2. Snížená aktivita vazodilátorů	a) snížená citlivost na endotelin b) snížená citlivost na NO
3. Zvýšená rigidita cévní stěny	a) hypertrofie buněk hladké svaloviny b) produkce matrix
4. Retence sodíku	a) zvýšená sympatická aktivita b) Na ⁺ -glukózový kotransport c) hyperinzulinémie
5. Zvýšení intracelulárního kalcia	
6. Zvýšená viskozita krve	
7. Hyperglykemie	a) hypervolémie b) glykosylace proteinů c) hyperfiltrace glomerulů

růstových faktorů a cytokinů, která je indukována hyperglykemií (8).

Prokoagulační stav (zahrnující zvýšenou agregabilitu trombocytů, vyšší krevní srážlivost, nedostatečnou fibrinolýzu a zvýšenou viskozitu krve) vede u pacientů s diabetem také k akceleraci aterosklerózy (4).

Ischemická choroba srdeční

ICHS je akutní nebo chronická porucha srdeční funkce vzniklá na podkladě nedostatečného krevního zásobení myokardu při aterosklerotickém poškození věnčitých tepen (2).

Prevalence ICHS a infarktu myokardu (IM) se v populaci pacientů s diabetes mellitus 1. typu pohybuje mezi 10–18 %, u pacientů s diabetem mellitem 2. typu mezi 35–60 % (4). Akutní nebo chronická forma ICHS je příčinou úmrtí až ¾ pacientů s diabetes mellitus. Také je nutné zdůraznit, že mortalita na ICHS je 2–3krát větší u diabetiků oproti nediabetické populaci. To je zřejmě způsobeno větší predispozicí pacientů k srdečnímu selhání.

V rámci ICHS se setkáváme se stabilní i nestabilní anginou pectoris, akutním IM, poruchami rytmu, jejichž průběh a léčba jsou až na několik výjimek (zejména v rámci klinických symptomů) shodné s nediabetickou populací. Symptomy v rámci ICHS jsou často u pacientů s diabetem modifikovány. Např. diabetici mívají ve větším procentu (3–4krát častěji) nebolestivý průběh IM, jelikož u těchto nemocných dochází k poruše nervového vedení sympatikem a sníženému vnímání bolesti (1). Dalším rozdílem oproti nediabetické populaci je, jak již bylo uvedeno, di-

fuzní postižení koronárních tepen, dále postižení mladších věkových skupin, výskyt tzv. diabetické kardiomyopatie a vyšší výskyt srdečního selhání. Také se u diabetiků stírá rozdíl mezi incidencí ICHS u ženského a mužského pohlaví (4).

Diagnostika ICHS se provádí na základě anamnézy, klinických příznaků, EKG, v některých případech podle Holterovské monitorace EKG (cave velký počet falešně pozitivních i negativních nálezu), dále pomocí zátěžové echokardiografie či thaliové scintigrafie myokardu. ICHS je dále jednoznačně potvrzena invazivní selektivní koronarografií.

Prevence ICHS spočívá v léčbě a terapeutických opatřeních vedoucích ke zmírnění nebo odstranění rizik kardiovaskulárních onemocnění. Terapie ICHS je shodná s léčebnými postupy doporučenými i u nediabetické populace v rámci guidelines, která jsou sestavována předními specialisty v daném oboru podle výsledků mnoha klinických studií. Odlišnosti spočívají v léčbě diabetu během IM a revaskularizační terapie ICHS, v léčbě hyperglykemie u pacientů bez diabetu s akutní formou ICHS a v rozdílech úspěšnosti revaskularizační terapie mezi diabetiky a nediabetickou populací.

Léčba diabetu mellitu při akutní či chronické formě ICHS se řídí dostupnými obecnými doporučeními, která připravila Česká diabetologická společnost a která jsou dostupná na jejích webových stránkách (www.diab.cz). Malmberg prokázal ve své studii, že infuze s inzulinem po akutním IM a následně léčba intenzifikovaným inzulínovým režimem zlepšují přežití nemocných (9). Normoglykemií je důležité udržet nejen během akutní ataky ICHS, ale i během revaskularizační terapie a po ní (zejména po aortokoronárních bypassech), jelikož uspokojivá kompenzace diabetu ovlivňuje výskyt infekčních komplikací a počet úmrtí pacientů s diabetem. Li a spol. prokázali, že po aortokoronárním bypassu zajišťuje kontinuální aplikace inzulínu lepší kompenzaci diabetu oproti intenzifikovanému inzulínovému režimu. Dle této studie ale nebyl nalezen mezi pacienty léčenými infuzní aplikací inzulínu a IIR signifikantní rozdíl ve výskytu pooperačních infekčních komplikací a v mortalitě (10).

Přechodná hyperglykemie se vyskytuje poměrně často i u pacientů bez diabetu během akutního IM a je spojena s vyšší mortalitou a s vyšším výskytem komplikací během hospitalizace (11). Po PTCA mají nejhorší prognózu stran mortality právě pacienti bez diabetu s přechodnou hyperglykemií oproti diabetikům a nemocným bez diabetu a hyperglykemie (12). Tyto rizikové pacienty bez diabetu s hyperglykemií

je nutné intenzivně monitorovat a zaléčit jejich hyperglykemií intravenózní aplikací inzulínu, jelikož tato léčba následně statisticky významně redukuje jejich morbiditu i mortalitu (13). Snahou je přiblížit hodnoty glykemií fyziologickým hodnotám nebo alespoň je snížit pod 9,9 mmol/l. Vždy je nutno se vyvarovat těžkých hypoglykemií (11). Tito nemocní by měli vždy po залечení akutního IM a stabilizaci ICHS absolvovat vyšetření diagnostikující možnou poruchu glukózové tolerance nebo diabetes mellitus (1, 11).

Horších výsledků léčby akutních koronárních příhod PTCA nebo bypasy se dosahuje právě u pacientů s diabetem oproti nediabetické populaci (14). Při statistickém zhodnocení účinnosti revaskularizačních metod bylo prokázáno, že bypasy jsou u diabetiků účinnější terapeutickou metodou oproti PTCA. Ovšem dále se zkoumá úspěšnost léčby PTCA, která je spojena s aplikací stentů potažených rozličnými účinnými látkami (14).

Ischemická choroba dolních končetin

ICHDK je definována jako porucha prokrvení dolních končetin způsobená aterosklerotickými změnami na tepnách dolních končetin. V diabetické populaci lze zaznamenat poměrně vysoký výskyt ICHDK (u diabetiků 1. typu 1–12 %, u 2. typu 10–40 %; 4). Riziko ICHDK je diabetem zvyšováno 2–4krát, přičemž incidence ICHDK stoupá u diabetiků 2. typu 15–20násobně (4). ICHDK podstatně ovlivňuje prognózu pacientů se syndromem diabetické nohy. Oproti nediabetické populaci vede aterosklerotické postižení tepen dolních končetin poměrně často u diabetiků ke vzniku kritické formy ICHDK a k amputacím dolních končetin (6). Dle naší práce zvyšuje přítomnost ICHDK riziko amputací dolních končetin více než 4násobně (15).

Diabetická makroangiopatie postihuje tepny dolních končetin multietážově, zejména se vyskytuje ve femoropopliteální a podkolenní oblasti (16). Diagnostiku provádíme dle anamnestických údajů, klinických příznaků a dále neinvazivními a invazivními vyšetřeními (17). Příznaky ICHDK mohou být u pacientů s diabetem modifikovány zejména ze dvou důvodů – z důvodu přítomnosti diabetické neuropatie a odlišné lokalizace cévních stenóz (viz výše). Neinvazivní vyšetření ICHDK lze provádět pomocí dopplerovského vyšetření tepen dolních končetin, kdy hodnotíme tzv. Dopplerovské indexy (poměr kotník/paže). Za ischemické se považují hodnoty Dopplerovských indexů < 0,9; kritická ICHDK je diagnostikována při hodnotách < 0,6.

Dopplerovské indexy > 1,2 svědčí o přítomnosti tzv. mediokalcinózy, která se vyskytuje zejména u pacientů s diabetickou nefropatií. Tyto hodnoty nemají pro lékaře žádnou výpovědní hodnotu. Další alternativou neinvazivního vyšetření tepenného řečiště dolních končetin je měření palcových tlaků, Laser Doppler Flowmetrie, kapilaroskopie a stanovení tenze tanskutánního kyslíku (TcPO₂). ICHDK je diagnostikována pomocí TcPO₂ při hodnotách pod 40 mm Hg; za kritické se považují hodnoty pod 30 mm Hg. Invazivně se tepny dolních končetin vyšetřují angiograficky, CT nebo MR angiografií.

Prevence ICHDK spočívá v ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy u pacientů s diabetes mellitus. Léčba ICHDK opět zahrnuje terapeutické ovlivnění rizikových faktorů makroangiopatií, jak bylo demonstrováno v různých studiích (HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation, LIFE – Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension a HPS – Heart Protection Study), samotnou terapii ICHDK, adjuvantní terapii po revaskularizaci a/nebo symptomatickou léčbu klaudikací (16). Terapie ICHDK spočívá v revaskularizaci, tedy PTA či bypassu, a medikamentózní terapie je omezena na antiagregancia (kyselinu acetylsalicylovou, ticlopidin, clopidogrel), která se používají i jako následná terapie po revaskularizaci. Pokud nelze provést revaskularizační výkon, je pacient dále léčen symptomaticky – provádí pravidelnou RHB dolních končetin, která zprostředkuje uvolnění endogenních mediátorů vyvolávajících dilataci rezistentního cévního řečiště periferně od okluze. V krajním případě lze provést u nerevaskularizovatelných pacientů, kteří mají závažné klidové bolesti nebo ischemické gangrény hrozící vysokou amputací, lumbální sympatektomií. Ovšem u pacientů s diabetickou neuropatií by neměla být indikována (16). Jako novější alternativa léčby ICHDK se v poslední době nabízí aplikace kmenových buněk.

Cévní mozkové příhody

Pro definici CMP je nutné splnit 3 podmínky – 1. přítomnost rychle se rozvíjejících ložiskových a/nebo globálních klinických příznaků postižení CNS, 2. symptomy trvající déle než 24 hodin nebo symptomy vedoucí ke smrti, 3. absence jiných příčin neurologických abnormalit (18). CMP se také vyskytují ve větším procentu u pacientů s diabetes mellitus. Nejčastějšími typy jsou ischemické příhody (80 %), u pacientů s diabetem se mohou vyskytovat i hemoragické CMP (1). Incidence CMP je 3–5krát vyšší u pacientů s diabetem oproti nediabetické populaci. Ovšem diabetes mellitus

v tomto případě také negativně ovlivňuje prognózu nemocných a zvyšuje frekvenci recidiv CMP. Dle studií byla popsána vyšší incidence CMP u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, avšak u pacientů s diabetes mellitus 1. typu mají CMP vyšší mortalitu (1). Rizikové faktory pro CMP jsou obdobné jako pro jiné makrovaskulární komplikace. K rozvoji CMP mohou přispět u diabetiků i ortostatická hypotenze, hypoglykemie, hyperosmolarita a abúzus alkoholu.

Další komplikací může být tzv. TIA (transitorní ischemická ataka), která je definována jako přechodné ložiskové neurologické postižení, jehož příznaky plně vymizí do 24 hodin. Patogeneticky se může jednat o přechodnou dysfunkci neuronů nebo mozkový infarkt s přechodnými příznaky (18). Ve většině případů je TIA předzvěstí CMP.

Diagnostika CMP je prováděna na základě anamnézy, klinického obrazu, fyzikálního vyšetření a vyšetřovacích metod, při diferenciální diagnostice nám mohou pomoci i laboratorní markery. Příznaky CMP zahrnují neurologické abnormality včetně poruch motility, jemné motoriky, stability, expresivní afázie event. i poruchy vědomí. Symptomy CMP se neliší mezi diabetiky či nediabetiky.

Pacienta s diabetem vyšetřujeme fyzikálně (šelesty nad karotidami) a orientačně neurologicky. Z vyšetřovacích metod používáme UZ karotid, CT nebo MR vyšetření mozku. Ovšem je třeba zdůraznit, že změny mozkové tkáně charakteru ischemických až nekrotických ložisek nebo lakun se objevují na CT až s odstupem 48–72 hodin.

CMP nebo TIA lze zabránit preventivními opatřeními ovlivňujícími rizikové faktory makrovaskulárních komplikací. Prevence a léčba CMP a TIA u pacientů s diabetem se neliší od nediabetické populace.

Ovlivnění výskytu makrovaskulárních komplikací z hlediska kompenzace diabetu (klinické studie)

Předchozí studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) prokázala u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, podobně jako studie DCCT (Diabetes Control and Complications) u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, že těsná kompenzace diabetu v dlouhodobém horizontu redukuje počet makrovaskulárních komplikací (např. snížení IM o 16 %; 4), ale bez signifikantního vlivu na mortalitu nemocných (2). Ovšem v UKPDS vykazala podskupina nemocných léčených metforminem snížení mortality na IM (3),

což bylo zřejmě způsobeno nejmenším váhovým přírůstkem a zlepšením kompenzace diabetu.

Ovšem ani jedna z recentních studií (ACCORD, ADVANCE, VAD), které posuzovaly efekt intenzivní hypoglykemizující terapie na kardiovaskulární rizika diabetiků, neprokázala signifikantní redukci kardiovaskulárních příhod ve skupině intenzivně léčených nemocných oproti pacientům se standardní medikací (19, 20). Dokonce ve studii ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), kde se snažili u pacientů s diabetes mellitus 2. typu dosáhnout během krátké doby $HbA_{1c} < 6\%$, došlo ke zvýšení celkové mortality těchto nemocných (21). Proto tato studie byla pro nepříznivé výsledky předčasně ukončena. Z podrobnější analýzy vyplynulo, že terapie hypoglykemizujícími terapeutiky byla příliš intenzivní a že docházelo poměrně rychle k poklesu HbA_{1c} (již během 4 měsíců o 1,5 % oproti ADVANCE – pokles HbA_{1c} o 1 % během 3 let) kombinací relativně vysokých dávek léků bez ohledu na aktuální kompenzaci diabetu a výskyt hypoglykemií.

Na druhé straně studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease, Perindopril and Diamicon MR Modified Release Controlled Evaluation) sice prokázala, že lepší kompenzace diabetu (průměrný $HbA_{1c} < 6,5\%$), které bylo dosaženo intenzivní terapií (gliklazidem a dalšími PAD či inzulinem), snížila souběžný výskyt mikro- a makrovaskulárních komplikací, ale nevedla k signifikantnímu poklesu počtu makrovaskulárních příhod ve skupině intenzivně léčených pacientů oproti nemocným léčeným standardním způsobem (gliklazidem a event. jiným derivátem sulfonylurey; 22). Ovšem pomalejší zlepšení kompenzace ve studii ADVANCE nevedlo k významnému nárůstu počtu úmrtí, jak tomu bylo ve studii ACCORD. Zajímavým zjištěním byl vliv intenzivní terapie diabetu na rozvoj diabetické nefropatie, kdy na rozdíl od UKPDS došlo k poklesu jejího výskytu nebo progresi o jednu pětinu. Změny v rámci diabetické nefropatie ve svém důsledku jistě mohou vést k ovlivnění rizik výskytu makrovaskulárních komplikací a úmrtí u pacientů s diabetem. Dopad intenzivní léčby diabetu na klinické výstupy studie ADVANCE nesouvisel signifikantně s věkem, pohlavím, vstupním HbA_{1c} či předchozím výskytem makrovaskulárních komplikací (22).

VAD (Veterans Affairs Diabetes) studie odhalila, že efekt lepší kompenzace diabetu na makrovaskulární komplikace mizí s trváním onemocnění a že riziko kardiovaskulárních příhod se zvyšuje u pacientů se závažnými hypoglykemiemi (20).

Prevence aterosklerózy a léčba jejích následků

Jak zabránit makrovaskulárním komplikacím diabetu? Primárně je nutné působit na možné faktory související se vznikem makrovaskulárních komplikací. Doporučuje se blokovat vznik AGE, snižovat oxidační stres, apod. Ale zejména je nutné snížit výskyt ostatních rizikových faktorů, které přispívají k rozvoji aterosklerózy.

Klíčové pro pacienty s diabetem je zlepšení kompenzace diabetu, kterého lze dosáhnout terapií, jež se řídí guidelines vyhotovenými předními odborníky v oboru diabetologie (www.diab.cz; 19). Dle dostupných informací z posledních dvou intervenčních studií prováděných u pacientů s diabetes mellitus 2. typu je nutné intervenovat a komplexně léčit diabetes mellitus, ovšem ne vždy za cenu rychlého zlepšení nebo co nejtěsnější kompenzace (viz studie ACCORD). Proto je vždy vhodnější při určení terapeutických cílů léčby diabetu nebrat v potaz pouze standardně doporučené hodnoty, ale přihlédnout i ke stavu pacienta, jeho věku, trvání diabetu, přítomnosti kardiovaskulárních rizikových faktorů, potenciálně nežádoucím účinkům jako např. efektu hypoglykemií, ke komplikacím a přidruženým komorbiditám a momentální kompenzaci tak, abychom dosáhli zlepšení kompenzace diabetu (19, 22). Z tohoto důvodu léčba diabetu 2. typu z hlediska kardiovaskulárních komplikací vyžaduje časnou, ne příliš rychlou intenzivní terapii, která by nevedla k hypoglykemiím, kterých je nutné se vyvarovat.

Dále je nutné u pacientů s diabetem zvýšit jejich fyzickou aktivitu a snížit stres, zredukovat hmotnost a zlepšit inzulinovou senzitivitu. Těchto změn lze dosáhnout úpravou jejich životního stylu včetně změn dietních návyků, zákazu kouření a adekvátní medikamentózní léčbou. Dále je důležité důsledně dbát na patřičné hodnoty lipidového spektra a krevního tlaku, jelikož přísná kontrola TK je esenciální pro snížení nejen kardiovaskulárních příhod, ale také mikroangiopatických komplikací. Proto musí být hypertenze léčena včas a agresivně tak, abychom dosáhli hodnot nižších nežli 130/85, u nemocných s diabetickou nefropatií pod 125/75 (2). Terapie hypertenze spočívá v nefarmakologických opatřeních (pokles hmotnosti, restrikce příjmu solí, úprava diety, cvičení, zákaz alkoholu a kouření) a ve vhodné farmakoterapii.

Pokud došlo k selhání opatření týkajících se primární prevence a došlo již k výskytu makrovaskulárních příhod, je nutné je adekvátně zaléčit podle všech dostupných guidelines.

Závěrem lze shrnout, že péče o pacienty s diabetes mellitus 2. typu, zejména o nemocné s DM 2T, kteří jsou extrémně riziková stran rozvoje makrovaskulárních komplikací, by měla být vždy komplexní a měla by se řídit výsledky klinických studií.

Práce byla podporována VZ MZO 00023001.

Literatura

1. Bartoš V, Pelikánová T, et al. Praktická diabetologie, 2. vydání, Praha: Jessenius Maxdorf 2000.
2. Janíčková Žďárská D. Diabetes mellitus ve vztahu ke kardiovaskulárním chorobám. Interní medicína pro praxi 2005; 7–8: 332–335.
3. 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.
4. Perušičová J, Šmahelová A. Chronické komplikace u diabetes mellitus (1. část). Interní medicína pro praxi 2001; 1: 34–38.
5. Murín J. Akútny koronárny syndrom a nešpecifický aterosklerotický zápal. Interní medicína pro praxi 2003; 1: 24–26.
6. Coccheri S. Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus. Drugs 2007; 67 (7): 997–1026.
7. Perušičová J. Trendy soudobé diabetologie, Praha: Galén 1999.
8. Porush JG, Faubert PF. Clinician's Manual on Hypertension, Diabetes mellitus and Nephropathy. London: Science Press Ltd. 2001: 1–5.
9. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 1997; 314: 1512–1515.
10. Li JY, Sun S, Wu SJ. Continuous insulin infusion improves postoperative glucose control in patients with diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass surgery. Tex Heart Inst J 2006; 33(4): 445–451.
11. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, Anesthesiology 2008; 109: 14–24.
12. Lavi S, Kapeliovich M, Gruberg L, et al. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis. Int J Cardiol 2008; 123(2): 117–122.
13. Madonna R, Colella ME, De Caterina R. Glycemic control in the coronary care unit: prognostic value and new therapeutic strategies. G Ital Cardiol 2008; 9(9): 603–614.
14. Cola C, Sabaté M. Revascularization in high risk patients: diabetes mellitus. Minerva Cardioangiol 2007; 55 (5): 557–577.
15. Fejfarová V, Jirkovská A, Skibová J, Petrov V. The association of resistant Staphylococcus aureus and the rate of lower limb amputations in patients with the diabetic foot. Diabetologia 2006; (Suppl. 1): 685–686.
16. Jirkovská A, et al. Syndrom diabetické nohy, Praha: Jessenius Maxdorf 2006.
17. 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.
18. Škoda O. Antiagregační léčba po ischemické cévní mozkové příhodě. Interní Med 2006; 12: 534–538.
19. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care 2009; 32(1): 193–203.
20. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, Paquot N, Scheen AJ. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials. Rev Med Liege 2008; 63(7–8): 511–518.
21. Cugnet-Anceau C, Bauduceau B. Glycemic control and cardiovascular morbimortality: What's new with the 2008 studies? Ann Endocrinol (Paris) 2009; 4.
22. 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.

MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph.D.
Centrum diabetologie IKEM
Videňská 1958, 140 21 Praha 4
vlfe@medicon.cz

