

Diabetes mellitus a kardiovaskulárne ochorenia, možnosti predikcie rizika

A. Dukát, L. Mistríková, D. Baláž, P. Sabaka, M. Kriška, J. Gajdošík, M. Zelina, P. Gavorník, L. Gašpar

Súhrn

Napriek významným pokrokom v diagnostike a liečbe kardiovaskulárnych (KV) ochorení, globálne KV riziko a proporcia nedetekovaných subklinických foriem ICHS zostáva enormná. Podstatná časť pacientov nedosahuje potrebné požadované cieľové hodnoty parametrov vnútorného prostredia, ďalšia významná časť pacientov nie je schopná dodržať liečebný plán, celá polovica neadheruje na liečebné programy a u tých pacientov, ktorí liečebné ciele aj dosiahnu, patologický proces základného ochorenia pokračuje ďalej. Známe rizikové faktory, ako obezita a diabetes (ktoré bežia spolu ruka v ruke), v súčasnosti nevieme podstatnou mierou ovplyvniť, nakoľko ani nemáme EBM dôkazy o možnosti obrátenia tohto nepriaznivého trendu. Odhaduje sa, že iba 1 % populácie a adolescentov možno klasifikovať, že majú ideálne zdravie (z hľadiska KV). Vo všetkých populáciách vo svete alarmujúcim spôsobom narastá proporcia rizikových faktorov už od detského veku. Napriek tomu, že máme k dispozícii viacero nových možností liečby, nových liečiv vo farmakoterapii, vrátane intervenčných možností liečby, ktoré nám významne rozšírili naše armamentárium, významné a podstatné zníženie reziduálneho KV sa vôbec nedarí v populácii ovplyvniť. Jediným zrejším efektívnym a ekonomicky výhodným postupom bude smerovanie ku KV (i onkologickej) prevencii, a to už od detského veku.

Kľúčové slová

ateroskleróza – diabetes mellitus – reziduálne kardiovaskulárne riziko

Summary

Diabetes mellitus and cardiovascular diseases, risk prediction options. Despite significant progress in diagnostics and therapy of cardiovascular (CV) diseases, global CV risk and the ratio of undiagnosed subclinical forms of coronary artery disease remains enormous. The majority of patients do not attain the necessary required target values of internal parameters, another significant portion of patients is unable to keep to the therapeutical plan, half of them fail to adhere to the therapeutical programmes, and in those attaining the therapeutical objectives, the pathological process of the underlying disease continues further. Currently, we are not able significantly to influence the well-known risk factors, such as obesity and diabetes mellitus (which are linked), as we have no EBM evidence on the possibility of reversing this adverse trend. It is estimated that only 1% of the population and adolescents can be classified as healthy (from the CV viewpoint). The increase in the risk factor ratio in all populations of the world from the childhood is alarming. Despite the fact that several new therapeutic options, new medicines in pharmacotherapy, are available, including interventional therapeutical options that have significantly broadened our armament, we are not at all able to influence a significant and essential decrease in residual CV risk. The only obvious effective and economical approach is CV (as well as oncological) prevention from childhood.

Keywords

atherosclerosis – diabetes mellitus – residual cardiovascular risk

Pandémia diabetes mellitus a kardiovaskulárnych ochorení v súčasnosti viedla ku tvorbe takých modelov predikcie rizika, ktoré by umožnili včasnú identifikáciu pacientov s týmto nediaagnostikovaným základným ochorením [1]. V podmienkach celej populácie stanovenie rizikového skóre a následný benefit potom môže nasledovať po zahájení cielej intervencie, vrátane získania pacientovej motivácie.

Rizikové skóre sa obvykle definuje ako to, ktoré:

- a) presne hodnotí dané individuálne riziko (predikcia je založená na skóre, ktoré presne určuje zistené a merané) (*kalibrácia*),
- b) spoľahlivo rozlíši pacientov, ktorí majú vysokú pravdepodobnosť rizika oproti nízkemu riziku (*diskriminácia*),
- c) platí pre populácie všeobecne (*generalizácia*).

Do skórovaných systémov patria veľmi jednoduché zistenia parametrov životného štýlu pacienta, ako je napríklad pohybová aktivita, ale i zložitejšie, ako sú

napríklad biomarkery (adiponektín, apolipoproteín B, C-reaktívny proteín, feritín), či celkom nové, ako napríklad 25-hydroxyvitamín D a B-typ natriuretických peptidov. Genomika identifikovala viacero miest (viac ako 12 lokusov) u diabetes mellitus 2. typu, ktoré sú vo vzťahu ku jeho patofyziológii a dysfunkcii beta buniek pankreasu a šesť miest, ktoré sú vo vzťahu ku inzulínemii nalačno. Do rizikového skóre sa samozrejme zaraďujú aj zvýšené hladiny triacylglycerolov a znížené hladiny HDL-cholesterolu (zrejme vo vzťahu ku inzulínovej rezistencii).

Nasleduje informácia pre pacienta (percepcia rizika), ktorá môže významne ovplyvniť jeho zahájenie na intervenciu, akceptáciu rizika a zmenu jeho doterajšieho života (vrátane liečby) [1,2].

VISCERÁLNA ADIPOZITA, VZŤAH KU KARDIOMETABOLICKÉMU RIZIKU A DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Viscerálna adipozita je významným korelátom kardiometabolického rizika, toto potvrdila aj v minulom roku štúdia INSPIRE-ME IAA. Táto potvrdila aj CT zobrazením viscerálny tuk, tuk v pečeni a epikarde, obvod pásu a ich vzťah ku kardiometabolickému rizikovému profilu u pacientov s prehypertenziou, diabetes mellitus 2. typu a KV ochorením (závažnými KV príhodami počas troch rokov sledovania). Táto medzinárodná štúdia sledovala 4 277 pacientov (52 % boli muži) vo veku v priemere 57 rokov.

Šesťdesiat percent malo artériovú hypertenziu, 39 % diabetes mellitus 2. typu, alebo boli už pre toto ochorenie liečení, 62 % malo prítomný metabolický syndróm (podľa AHA/ NHLBI) a 24 % malo diagnostikované KV ochorenie. CT sken bol meraný na úrovni stavcov L4–L5 a Th12–L-1, odporúčanou štandardizovanou metódou počas prvého až tretieho týždňa na začiatku sledovania. Diagnostika diabetes mellitus bola na základe nález glykémie nalačno (nad 126 mg/dl), orálneho glukózového tolerančného testu (po 120 min 75 g glukózy nad 200 mg/dl), ak už boli diagnostikovaní diabetici a brali antidiabetickú liečbu. Existuje teda významný vzťah viscerálneho adipózneho tkaniva ku kardiometabolickým rizikovým faktorom, parametrom lipoproteínového spektra u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Status diabetes mellitus 2 pozitívne koreloval s prítomnosťou KV ochorenia u žien ($p = 0,008$). U mužov táto významná korelácia však nebola zistená ($p = 0,5$). Výskyt zvýšeného intraabdominálneho tuku bol asociovaný s diabetes mellitus 2. typu nezávisle na Body Mass Index (BMI). Tieto parametre boli

ajadjustované na vek, geografickú oblasť, BMI a pozitívna asociácia bola nájdená medzi viscerálnym tukom, obvodom medzi viscerálnym tukom, obvodom pásu, systolickým krvným tlakom a diabetes mellitus 2. typu, a to ako u žien, tak aj u mužov. Vzhľadom na nález veľkej variácie obvodu pásu (OP) u pacientov zahrnutých do sledovania v tejto štúdii sa odporúča používať v bežnej klinickej praxi oba somatometrické ukazovatele, ako OP, tak i BMI [3,4]. Opätovne sa ukázal význam zamerania na kardiovaskulárnu prevenciu na osoby s prediabetom.

PREDIABETES, DÔLEŽITÝ FAKTOR PRE KARDIOVASKULÁRNU PREVENCIU A LIEČBU

Podobne, ako je tomu u osoby s prehypertenziou, v preventívnej kardiológii má svoje nezastupiteľné miesto identifikácia osôb s prediabetom. Včasne zahájená intervencia môže výrazne zlepšiť ich zdravotný stav, kvalitu ich života a oddialiť neskoršiu prítomnosť komplikácií (diabetes mellitus i KV ochorenia). Predklinické stavy diabetes mellitus 2. typu (nazývané dnes prediabetes) predstavujú jeden z celosvetových problémov súčasnej medicíny. Prediabetes tvoria dve nozologické jednotky, porucha glukózovej tolerancie a hraničná glykémia nalačno, na ktorých vznikajú sa podieľa hlavne inzulínová rezistencia a diabetizita. Väčšinou ide o pacientov s metabolickým syndrómom a porušenou glukózovou homeostázou. Je veľmi dôležitý skorý časový záchyt prediabetu, úprava životného štýlu a zahájenie farmakoterapie, pretože jeho neliečenie môže viesť k vzniku diabetes mellitus 2. typu a KV komplikáciám. Hodnoty použité pre definovanie prediabetu sú subjektívne, pretože prediabetes predstavuje prostrednú kategóriu pozdĺž časového prechodu od bežnej hladiny glukózy a tolerancie k zjavnej hyperglykémii. Obe, IFG a IGT, vykazujú zvýšenú hladinu glukózy v krvi, ktoré nie sú dostatočné na klasifikovanie ako diabetes, ale ktoré predstavujú rozvoj inzulínovej rezistencie. Ukazuje sa, že IGT, teda na-

dmerne zvýšená koncentrácia krvného cukru po jedle, a IFG, nie sú na seba nadväzujúce prediabetické stupne, ale že ide o klinické stavy reprezentujúce rôzne segmenty populácie s poruchou glukózovej tolerancie.

Podľa WHO je prediabetes definovaný nasledovne:

IFG = glykémia nalačno medzi

5,6 a 6,9 mmol/l,

IGT = glykémia o dve hodiny medzi 7,8 a 11,0 mmol/l,

HbA_{1c} = 5,7–6,4 %, (podľa DCCT), čo zodpovedá 39–47 mmol/l.

Riziko progresie diabetu je približne dvojnásobne vyššie, keď je u jedinca diagnóza IFG aj IGT v porovnaní s izolovanými diagnózami IFG alebo IGT samotnými. Okrem toho je KV riziko väčšie u jedincov s IGT alebo diabetom na základe ich dvojhodinovej postprandiálnej glykémie. Podľa uvedených kritérií sa udáva v Európe asi 11–12 % dospelých populácie s prediabetom a v Ázii až 15 %. Prevencia diabetes mellitus 2. typu spočíva najmä v prevencii obezity racionálnou diétou, pravidelnou fyzickou aktivitou a korekciou rizikových faktorov. Obzvlášť sa zdôrazňuje význam zmien v správaní, ktoré vedú k zníženiu hmotnosti. IFG a IGT často progredujú do diabetu 2. typu, no u osôb s IGT a/alebo IFG je možné racionálnou životosprávou a farmakologickými intervenciami oddialiť, alebo dokonca prerušiť manifestáciu diabetes mellitus [5,6].

VÝZNAM VISCERÁLNEHO TUKU V KONTEXTE KARDIOMETABOLICKÉHO RIZIKA

Duálna pandémia súčasného sveta – diabetes a obezita – významným spôsobom zaťažuje všetky zdravotné systémy vo svete. Konvenčná liečba súčasnými antidiabetikami často vedie postupne ku zvyšovaniu telesnej hmotnosti, ako na to poukázala štúdia UKPDS. Krossekčná analýza participantov v štúdii Look AHEAD ukázala, že distribúcia tukového tkaniva je u týchto pacientov významne zmenená.

Kľúčovými otázkami na riešenie tohto problému sa ukazujú byť:

- hodnotenie rizika (viscerálny tuk a komorbidity),
- zahájenie intervencie na zníženie celkového a viscerálneho tuku (zmena životného štýlu, farmakoterapia, bariatrická chirurgia),
- inštitucionálne preventívne programy.

Postavenie ochorenia diabetes mellitus v modeli hodnotenia celkového KV rizika vychádza zo systému SCORE-Chart (ESC i SKS). Medzi faktory, ktoré ovplyvňujú prognózu patria opakované zvýšenie plazmatickej glykémie (nad 126 mg/dl, 7,0 mmol/l), alebo plazmatickej glykémie po záťaži (nad 198 mg/dl, 11,0 mmol/l). Diagnóza diabetes mellitus v platnom skórovanom systéme automaticky posúva pacienta do skupiny pacientov s veľmi vysokým prirátateľným rizikom pre KV ochorenia, kde je potrebný komplexný intervenčný prístup. Medzi rizikové faktory sa započítavajú systolický a diastolický krvný tlak, pulzný tlak (obzvlášť u starších pacientov), vek (muži nad 55 rokov, ženy nad 65 rokov), fajčenie, dyslipidémia (celkový cholesterol viac ako 190 mg/dl, 5,0 mM/l; LDL cholesterol viac ako 115 mg/dl, 3,0 mM/l; DL cholesterol u mužov menej ako 40 mg/dl, 1,0 mM/l a u žien menej ako 46 mg/dl, 1,2 mM/l; triacylglyceroly viac ako 150 mg/dl, 1,7 mM/l; glykémia nalačno 102–125 mg/dl, 4,56–6,90 mM/l) abnormálny glukózový tolerančný test, abdominálna obezita (obvod pása u mužov nad 102 cm a u žien nad 88 cm), pozitívna rodinná anamnéza predčasného výskytu KV ochorenia (u mužov pred 55. rokom a u žien pred 65. rokom života). Benefit z rôznych druhov intervencií u pacientov s diabetes mellitus pri liečbe trvajúcej päť rokov na zníženie rizika KV príhod podľa medicíny dôkazov bol publikovaný iba nedávno. Pokles príhod na znížených 4 mm Hg systolického krvného tlaku je o 12,5 %, na znížených 1 mmol/l hladiny LDL cholesterolu o 8,2 % a na znížených 0,9 % hladiny HbA_{1c} o 2,9% [7–9].

Diabetes mellitus je teda spojený so zvýšeným KV rizikom a potrebou dôsled-

nej kontroly zistených nameraných rizikových faktorov (napr. štúdia STENO-2). Už prítomnosť vysokého normálneho krvného tlaku u pacientov s diabetes mellitus je spojený so zvýšeným rizikom makrovaskulárnych aj mikrovaskulárnych komplikácií (napr. štúdia UKPDS). Posledné (tohoročné) odporúčania ESC liečbu odporúčajú ak je prítomné postihnutie cieľových orgánov pri hypertenzii (napr. mikroalbuminúria alebo proteinúria). Liečba skupiny pacientov s diabetes mellitus 2. typu a mikroalbuminúriou dvojitou liečebnou blokadou systému renín-angio-tenzín-aldosteron nie je klinicky úspešná a prospešná (napr. štúdia ALTITUDE).

Na znížení viscerálneho tuku sa významnou mierou podieľa telesné cvičenie. Spolu s redukciami telesnej hmotnosti vedie aj ku zníženiu celkovej hmoty tuku, tak i hepatálneho tuku. Toto sú hlavné determinanty pre metabolické zlepšenie. K telesnému cvičeniu pristupujú i niektoré farmakologické možnosti – centrálné pôsobiace látky (napr. sibutramín a kombinácia topiramát/fentermín), inhibícia lipázy (napr. orlistat) a látky znižujúce glukózu. Očakáva sa, že druhogeneračné periférne antagonisy kanabinoidov 1, inhibícia 11 beta hydroxysteroidov dehydrogenázy, GLP-1 (glukagón-like peptidové analógy/mimetiká), inhibitory SGLT-2 (sodíkový glukózový kotransportér) a kombinácia leptínu a pramlitinidu by sa mohli stať cieľom pre pôsobenie do intraabdominálneho tuku. Ukázalo sa, že GLP-1 analóg liraglutid významne redukoval viscerálny tuk. SGLT-2 inhibitor dapagliflozín znižoval celkovú telesnú hmotnosť po 24 týždňoch, predominantne tukovej hmoty, viscerálneho tuku a subkutánneho tuku u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí neboli dostatočne kontrolovaní pri liečbe metformínom [10–12].

Na tomto mieste je potrebné ešte zdôrazniť, že cukrom sladené nápoje (energetické nápoje či ovocné nápoje) sa významným spôsobom podieľajú na zdravotnom riziku, a preto je veľmi žiaduce zvýšiť zdravotné povedomie populácie o ich negatívnom význame vplyvu

na zdravie v populácii. V štúdií CARDIA (The Coronary Artery Risk Development in Young Adults) vyššia spotreba týchto nápojov bola asociovaná s vyšším obviadkom pásu, hladinami cholesterolu, triacylglycerolov a hypertenziou. Cukrom sladené nápoje majú iba malú nutričnú hodnotu, naopak asociujú s rizikom koronárnej choroby srdca, dnou, cholelitiázou, obličkovým ochorením, steatózou pečene a zníženou denzitou kostí.

Abdominálna obezita je markerom dysfunkčného tukového tkaniva. Existujú regionálne rozdiely metabolizmu adipocytov vo viscerálnej oblasti v porovnaní so subkutánnou oblasťou. Subkutánne adipocyty v porovnaní s oblasťou omenta sú väčšie a majú vyššiu aktivitu lipoproteínovej lipázy (majú nižšiu kapacitu hromadenia). Už 10% zvýšenie adipocytov v omente zvyšuje riziko triacylglycerolémie viac ako štvornásobne v porovnaní so subkutánnymi, kde táto významnosť k hypertriacylglycerolémii nebola zistená. Akumulácia viscerálneho tuku je aj markerom imunologickej odpovede, akumulácie a infiltrácie makrofágov [13,14].

Záverom je možné povedať, že:

- Viscerálne adipózne tkanivo expanduje prevažne hypertrofiou adipocytov pri akumulácii nadbytku lipidov.
- Obmedzená akumulácia kapacita je kritickou podmienkou kardiometabolických zmien.
- Lipolytická aktivita viscerálnych adipocytov na pozitívne stimuly je vyššia u viscerálnej obezity. Väčšina štúdií dokázala zníženie inhibičnej odpovedi na inzulín u viscerálnych oproti subkutánnym adipocytom.
- Viscerálna obezita a vyššia lipolýza sú asociované s infiltráciou makrofágov v adipocytoch a so zápalom.

Reziduálne KV riziko však ostáva napriek celej dostupnej liečbe v súčasnosti stále neúmerne vysoké [14,15].

Literatúra

- Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases.

The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035–3087.

2. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med* 2012; 19(4): 403–488.

3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL et al. (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. McGraw Hill New York 2012: 3610.

4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(12): 434–444.

5. Galajda P, Mokáň M. Aktuálne problémy v oblasti metabolického syndrómu. *Ateroskleróza* 2012; 10: 12–22.

6. Galajda P. Metabolický syndróm, kardiovaskulárne a metabolické riziká. *Via pract* 2007; 4: 5–9.

7. Sabaka P, Kruzliak P, Gaspar L et al. Postprandial changes of lipoprotein profile: effect of abdominal obesity. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 179.

8. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335(22): 1682–1683.

9. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2(6): 962–967.

10. Jonsson B. Health economic aspects of diabetes. *Endocrinol Metab* 1997; 4 (Suppl. B): 135–137.

11. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45: S5–S12.

12. DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H et al. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd ed. Chichester, West Sussex, Hoboken, NJ: John Wiley; 2004: 376.

13. Turner RC, Millns H, Neil HA et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316(7134): 823–828.

13. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28(12): 1039–1057.

14. Dukát A, Fábryová L. Možné prístupy na zníženie reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. *Cardiol* 2010; 19(6): 474–478.

15. Kones R. Reducing residual risk: modern pharmacology meets old-fashioned lifestyle and

adherence improvement. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7(3): 169–182.

PBYD0036SK012014

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP¹
MUDr. Lucia Mistríková²
MUDr. Dávid Baláž¹
MUDr. Peter Sabaka¹
prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.³
prof. MUDr. Ján Gajdošík, CSc.⁴
MUDr. Marian Zelina¹
doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD.,
mim. prof.¹
doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.¹

¹ II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

² Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb Košice

³ Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

⁴ Neštatná ambulancia pre dospelých, Nové Zámky
 andrej.dukat@sm.unb.sk

AstraZeneca



Spoločne pre zdravie

AstraZeneca 

AstraZeneca AB, o. z., Lazaretská 8, 811 08 Bratislava, Tel.: 02/5737 7777, Fax: 02/5737 7778, www.astrazeneca.com

PBYD0055SK032014