

# Kardiovaskulární mortalita u diabetu

Jan Škrha jr, Jan Škrha

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

## Úvodem

Diabetologie se v posledních letech více než kdy dříve zabývá vlivem léčby na celkovou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Je nepochybné, že očekávaná délka života při diabetu je ovlivněna nejen samotnou hyperglykemií, ale i dalšími (nejen) metabolickými faktory. Se stárnoucí populací přibývá osob s kombinací závažných metabolických (diabetes mellitus) a kardiovaskulárních onemocnění (např. infarkt myokardu nebo iktus). Zatímco jsou dostupná poměrně přesná data o mortalitě u těchto jednotlivých diagnóz, není vůbec jasné, jak kombinací rizikových diagnóz morbidita dále narůstá. Výzkumy v této oblasti jsou komplikované, neboť je problematické zajistit dostatečně velkou kontrolní skupinu a detailně ji dlouhodobě sledovat.

## Analýza vztahu mezi mortalitou a kardiometabolickou multimorbiditou Registry Emerging Risk Factors Collaboration a UK Biobank

Autoři skupiny Emerging Risk Factors Collaboration publikovali v roce 2015 v JAMA analýzu vztahu mezi mortalitou a kardiometabolickou multimorbiditou, kterou definovali jako přítomnost alespoň 2 a více diagnóz z následujících – diabetes mellitus, iktus, infarkt myokardu [1]. Analýzována byla data 689 300 účastníků z registru Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC) z let 1960–2007 a následně byla srovnána s výsledky prospektivní kohortové studie 499 808 účastníků studie UK Biobank z let 2006–2010.

Do registru ERFC byly zařazeny prospektivní studie, které obsahovaly informace o případném diabetu, iktu a infarktu myokardu, neselektovaly pacienty s předchozím chronickým onemocněním, zároveň zaznamenávaly příčiny úmrtí a trvaly alespoň 1 rok. Během sledování bylo v registru ERFC popsáno asi 129 000 úmrtí.

V registru UK Biobank splnilo kritéria pro vyhodnocení (tedy mělo vstupní anamnézu diabetu, iktu či infarktu myokardu) 499 808 osob z 22 center Spojeného království a během sledování v tomto registru došlo k asi 8 000 úmrtím.

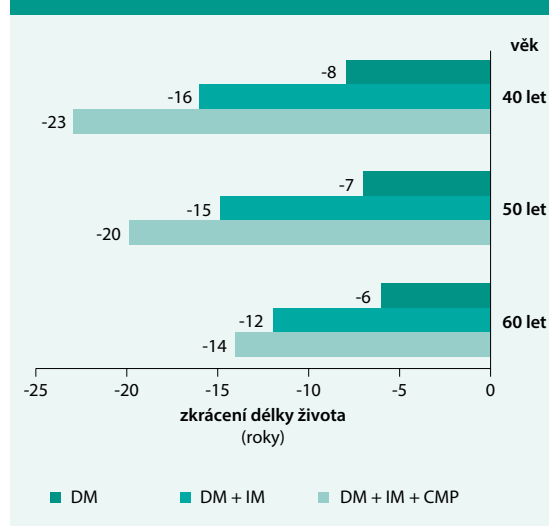
Účastníci z obou registrů byli rozděleni do 8 kategorií: (1) diabetes, (2) iktus, (3) infarkt myokardu, (4) diabetes a infarkt myokardu, (5) diabetes a iktus, (6) iktus a infarkt myokardu, (7) diabetes, iktus a infarkt myokardu, (8) referenční skupina osob bez uvedených diagnóz, přičemž v každé skupině bylo stanoveno riziko úmrtí.

Kompletní analýza zahrnuje více než 135 000 úmrtí mezi sledovanými 1,2 milionů osob.

Bylo prokázáno, že přítomnost jedné sledované diagnózy zvýšila riziko úmrtí (HR – hazard ratio) 2násobně, přítomnost 2 sledovaných diagnóz 4násobně a přítomnost všech 3 sledovaných diagnóz (diabetu, iktu, infarktu myokardu) až 8násobně. Ukazuje se, že kardiometabolická multimorbidita snižuje odhadovanou délku života podobně významně jako např. celoživotní nikotinismus či infekce virem HIV. Kardiometabolická multimorbidita v 60 letech života vedla k průměrnému zkrácení života o 15 let, kombinace všech 3 sledovaných diagnóz ve 40 letech zkrátila život v průměru o 23 let.

Zatímco mortalita v případě samotného diabetu, samotného iktu nebo samotného infarktu myokardu se významně neliší, současná kombinace těchto diagnóz má násobný vliv na celkovou mortalitu, a dramaticky tak zkracuje odhadovanou délku života (graf). Je tedy pravděpodobné, že vztah mezi diabetem a kardiovaskulárními onemocněními a mortalitou je komplexní a je třeba mu věnovat náležitou pozornost. Význam prevence kardiovaskulárního onemocnění u diabetiků, resp. snaha o odvrácení diabetu u kardiaků tak ve světle těchto výsledků nabývá na důležitosti.

**Graf. Odhadované zkrácení délky života pacientů ve srovnání s osobami bez jednotlivých onemocnění. Upraveno podle [1]**



## Multifaktoriální intervence – výsledky národních intervenčních studií

Velké národní intervenční studie (DCCT – Diabetes Control and Complications Trial, UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study, CARDS – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study a další) v nedávné minulosti prokázaly zásadní význam léčby hyperglykemie, dyslipidemie i arteriální hypertenze u osob s diabetem a efekty takové multifaktoriální intervence v posledních 20 letech již lze pozorovat.

## Trend celkové a kardiovaskulární mortality u diabetiků ve Švédsku

Dlouhodobé trendy celkové a kardiovaskulární mortality ve Švédsku u osob s diabetem ukazuje recentní publikace Rawshaniho et al v New England Journal of Medicine [2]. Data vycházejí ze švédského národního diabetického registru (NDR – National Diabetes Register). Do prezentované analýzy byly zařazeny osoby, které vstoupily do registru v období mezi lety 1998 a 2012 a byly sledovány do konce roku 2014. Celkem byla vyhodnocena data 36 869 pacientů s diabetem 1. typu, 457 473 pacientů s diabetem 2. typu a srovnatelné množství kontrolních osob bez diabetu. Během sledování (medián 15 let) došlo k mírnému vzestupu glykovaného hemoglobinu u diabetiků 1. typu (ze 66,2 na 68,4 mmol/mol) a mírnému poklesu u diabetiků 2. typu (z 60,2 na 56,7 mmol/mol), zároveň v obou skupinách významně poklesly koncentrace LDL-cholesterolu, hodnoty krevního tlaku či prevalence makroalbuminurie. Absolutní snížení celkové mortality v uvedeném období bylo pozorováno jak u diabetu 1. typu (-31,4 úmrtí na 10 000 osobo-roků, resp. -13,9 úmrtí na 10 000 osobo-roků u srovnatelných kontrol), tak u diabetu 2. typu (-69,6 úmrtí na 100 000 osobo-roků, resp. -134,7 úmrtí na 10 000 osobo-roků u srovnatelných kontrol). Mortalita tak u osob s diabetem 1. typu poklesla o 29 % oproti 23% poklesu u srovnatelných kontrol, naproti tomu u osob s diabetem 2. typu poklesla mortalita o 21 %, zatímco u srovnatelných kontrol dokonce o 31 %. Rovněž ubylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin – o 42 % u diabetu 1. typu a 38 % u srovnatelných kontrol, resp. o 46 % u diabetu 2. typu a 52 % u srovnatelných kontrol. Zároveň bylo pozorováno snížení počtu hospitalizací z kardiovaskulárních příčin o 36 % u diabetu 1. typu a 44 % u diabetu 2. typu. Nebyl pozorován rozdíl v počtu hospitalizací pro srdeční selhání u diabetu 1. typu a ve všeobecné populaci, zatímco osoby s diabetem 2. typu byly hospitalizovány o 29 % méně. Snížení fatálních příhod se tedy příliš nelišilo mezi diabetiky 1. typu a kontrolami, v případě osob s diabetem 2. typu bylo toto snížení menší než v kontrolní populaci. Naproti tomu nefatální příhody mezi osobami s diabetem 1. i 2. typu poklesly výrazně více než v kontrolních skupinách. Přesto však zůstává incidence těchto příhod v diabetické populaci vyšší než v běžné nediabetické populaci.

Autoři se zamýšlejí nad možnými faktory zjištěného zlepšeného přežívání. Uvádějí vliv komplexnější lékařské péče, lepší edukace pacientů s diabetem, zlepšení

revaskularizačních technik i přínos častější a jednodušší monitorace glykemie. Za nejvýznamnější faktor vedoucí k nižší kardiovaskulární mortalitě však považují účinnější léčbu rizikových faktorů (arteriální hypertenze, dyslipidemie, hyperglykemie).

## Závěry

Význam kardiovaskulárních komplikací u diabetu je nesporný a nejen výše uvedená práce založená na registru Emerging Risk Factors Collaboration ukazuje násobné zvýšení mortality při kombinaci několika závažných kardiovaskulárních diagnóz. Na druhou stranu ale víme, že lze kardiovaskulární riziko ovlivnit – nejen režimovými opatřeními, omezením nikotinizmu, ale také farmakologickou intervencí některých rizikových faktorů. Je dobře, že i diabetologie se od úzce glukocentrického přístupu pomalu posouvá ke komplexnímu pohledu na pacienta.

## Komentář k výskytu kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu v České republice

V letech 2002–2010 probíhalo v České republice epidemiologické šetření o diabetu, které inicioval výbor České diabetologické společnosti. Výsledky za rok 2002 a 2006 byly zpracovány a publikovány [3,4]. Na počátku bylo osloveno 76 diabetologických ordinací, v nichž byli náhodně vybráni diabetici 1. a 2. typu podle zvoleného data narození (metodika je uvedena v obou publikacích). Celkově byla zpracována data při vstupní analýze za rok 2002 u 3 206 diabetiků 2. typu.

Ischemická choroba srdeční (ICHS) se vyskytla u 41,6 % diabetiků 2. typu s průměrnou délkou trvání diabetu  $9 \pm 7$  let, z nichž u 3,8 % byla popsána prodělaná akutní příhoda a u 37,8 % byla přítomna chronická ischemická choroba srdeční. Prodělaná cévní mozková příhoda (CMP) byla evidována u 11,4 % diabetiků. Relativní výskyt komplikací byl významně ovlivněn především trváním diabetu (při trvání  $\leq 10$  let byl výskyt ICHS u 32 %, kdežto při trvání  $> 10$  let byl výskyt u 54 % diabetiků 2. typu). Podobně tomu bylo u cévních mozkových příhod (8 %

**Tab. Výskyt komplikací v procentech z celkového počtu vyšetřených diabetiků 2. typu.**  
Upraveno dle [4]

	2002	2006
<b>retinopatie (celkem)</b>	17,0	22,0
proliferativní	2,0	2,7
<b>ischemická choroba srdeční</b>	41,0	49,2
akutní	3,6	2,2
chronická	39,0	47,0
<b>ischemická choroba dolních končetin</b>	20,6	25,0
<b>diabetická noha</b>	3,4	5,8
<b>cévní mozková příhoda</b>	13,0	15,5
<b>periferní neuropatie</b>	31,6	36,8

vs 16 %). Další faktory jako kompenzace diabetu vyjádřená  $HbA_{1c}$ , krevní tlak či koncentrace cholesterolu v séru nevedly k významnému rozdílu ve výskytu těchto komplikací. Kouření vedlo k poměrně malému navýšení výskytu ICHS, která byla u kuřáků v 38,9 % , zatímco u nekuřáků v 32,1 %.

Po 4 letech (2006) bylo zopakováno šetření, avšak data byla získána jen od 1 261 diabetiků 2. typu evidovaných v 36 ordinacích. V nich došlo během 4 let k úmrtí 242 diabetiků, z nichž 26 % zemřelo na ICHS, 13 % na CMP, ale vedle dalších diagnóz nebyla příčina úmrtí objasněna ve 30 % případů. Šetření probíhalo u diabetiků, kteří byli zařazeni již v roce 2002, a tím i jejich diabetes trval o 4 roky déle. Během uvedených 4 let došlo k zintenzivnění léčby diabetu a zvýšila se preskripce antihypertenziv a statinů, což se promítlo do lepší kompenzace diabetu, snížení krevního tlaku, cholesterolu i triacylglycerolů. Zdvojnásobil se relativní počet diabetiků dosahujících cílových hodnot uvedených parametrů.

U sledovaného souboru 1 261 diabetiků došlo k nárůstu výskytu ICHS z 41 % (2002) na 49,2 % (2006), na němž se podílela chronická forma ICHS 39 % vs 47 %. Výskyt CMP se zvýšil z 13 % (2002) na 15,5 % (2006), [tab.](#)

V dalších letech došlo k úbytku jak zúčastněných center, tak pacientů, takže v roce 2010 mohla být provedena analýza cévních komplikací jen u 395 diabetiků 2. typu (nepublikováno). ICHS byla evidována u 50 % pacientů, CMP u 13 % těchto pacientů.

## Závěry

Údaje o kardiovaskulárních komplikacích u diabetiků jsou v ČR jen orientační, neboť dosud neexistuje jednotný registr. Podobná prospektivní epidemiologická studie nebyla provedena. Data z naší epidemiologické studie nelze srovnávat s oběma uvedenými pracemi, které jsou zaměřeny na mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Navíc nejsou u nás k dispozici recentní data z posledních let. Nicméně výše uvedené nálezy svědčí o vysokém výskytu kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu, který narůstá s délkou trvání diabetu. Při cukrovce s trváním delším než 10 let lze očekávat výskyt těchto cévních komplikací téměř u poloviny pa-

cientů, což je obrovský počet. Vedle kardiovaskulární morbidity však jsou tyto komplikace hlavní příčinou úmrtí diabetiků 2. typu. Ovlivnění jejich výskytu a rozvoje je možné a snížení mortality je realizovatelné, jak uvádí výše citovaná švédská studie [2].

## Závěrem

Současné trendy v terapii diabetu poukazují na prognostickou závažnost kardiovaskulárních komplikací, a tím na potřebu zaměřovat výběr léků se zřetelem k jejich vlivu na kardiovaskulární systém.

Výsledky studií z poslední doby, zejména EMPA-REG Outcome a LEADER, přinesly do diabetologie nový pohled a možnosti, jak ovlivnit dosavadní trendy vývoje vaskulárních komplikací diabetu. Vedle invazivní kardiologie tak vstupuje do hry i cíleně zaměřená farmakoterapie, která by měla být u všech diabetiků 2. typu s přítomným kardiovaskulárním onemocněním preferována před antidiabetiky bez prokázaného kardiovaskulárního benefitu. Účinné ošetření rizikových faktorů současně s příznivým účinkem na další vývoj ischemické choroby srdeční může podstatně zlepšit jak její průběh, tak i kvalitu života diabetika.

## Literatura

1. Di Angelantonio E et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality – The Emerging Risk Factors Collaboration. *JAMA* 2015; 314(1): 52–60.
2. Rawshani A et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *NEJM* 2017; 376(15): 1407–1418.
3. Škrha J. Diabetes mellitus 2002 v České republice – epidemiologická studie. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2005; 8(1): 5–12.
4. Škrha J. Epidemiologická studie o diabetu mellitu v České republice. Porovnání výsledků z roku 2002 a 2006. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2010; 13(1): 55–62.

**MUDr. Jan Škrha jr**

✉ [jan.skrha@seznam.cz](mailto:jan.skrha@seznam.cz)

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu

1. LF UK a VFN v Praze

[www.int3.lf1.cuni.cz](http://www.int3.lf1.cuni.cz)

*Doručeno do redakce 21. 6. 2017*