

Diabetes a vaskulárne poškodenie

J. Murín, M. Yaghy

I. interná klinika Lekárskej fakulty UK Bratislava, Slovenská republika, prednostka doc. MUDr. Soňa Kiňová, Ph.D.

Súhrn: Prevalencia diabetes mellitus 2. typu presvedčivo stúpa. Vaskulárne ochorenie je hlavnou príčinou morbiditu a mortality u diabetikov, a pritom je to urýchlená ateroskleróza, ktorá zapríčiňuje 80 % mortality a 75 % hospitalizácií. Diabetici majú 2–4násobne zvýšené riziko vzniku ischemickej choroby srdca, viac a výraznejšie sú postihnuté ženy. Autori rozoberajú patofyziológiu diabetického vaskulárneho ochorenia – všímajú si zápalové mediátory uvoľňované z tukového tkaniva, ďalej vzťah metabolických a ďalších (AGEs, ADMA) abnormalít k endotelovej dysfunkcii. Hlavnú pozornosť venujú liečebným možnostiam u diabetického vaskulárneho ochorenia.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – vaskulárne komplikácie – ischemická choroba srdca – zápalové mediátory – endotelová dysfunkcia

Diabetes and vascular diabetic disease

Summary: The prevalence of type 2 diabetes mellitus is growing. Vascular disease is here the main cause of morbidity and mortality, and accelerated atherosclerosis is responsible for about 80% of mortality and for about 75% of hospitalizations. In diabetics there is 2–4times greater risk of ischemic heart disease in comparison to non-diabetics, and this risk is even greater in diabetic-females. Authors put greater attention to pathophysiology of diabetic vascular disease (inflammation and adipose tissue, metabolic and other – AGEs, ADMA – abnormalities, their contribution to endothelial dysfunction). The main concern is devoted to the treatment possibilities of diabetic vascular disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus – vascular diabetic disease – ischemic heart disease – inflammation and adipose tissue – endothelial dysfunction

Úvod

Vaskulárne ochorenie je hlavnou príčinou morbiditu a mortality u diabetikov, pričom tu ide buď o mikrovaskulárne (nefropatia, neuropatia a retinopatia), a/alebo makrovaskulárne (koronárna, cerebrálna a periférna ateroskleróza) ochorenie – ateroskleróza zodpovedá pritom asi za 80 % mortality a za 75 % hospitalizácií [1].

Prevalencia diabetu stúpa v populáciách a sleduje trendy prevalence obezity. Asi pred 30 rokmi bolo na Slovensku 3,5 % diabetikov s odhadom, že asi 50 % diabetikov nie je diagnostikovaných. Dnes máme na Slovensku 7 % diabetikov a 12,5 % prediabetikov (osoby s porušenou glukózovou toleranciou) podľa nedávnej štúdie o prevalencii diabetu [2]. Teda spolu 19,5 % občanov na Slovensku je v riziku vzniku diabetických (vaskulárnych) komplikácií. Možno predpokladať, že tento trend vo výskyte diabetu prispieva (bude prispievať) k vzostupu výskytu kardiovaskulárnych ochorení a ich dôsledkov.

Kardiovaskulárne (koronárne) ochorenie

Diabetici majú 2–4násobne zvýšené riziko vzniku ischemickej choroby srdca (ICHS) [3]. Klinická štúdia MRFIT (the Multiple Risk Factor Intervention Trial) preukázala (asi 5 000 diabetikov, 35 000 nediabetikov, 12-ročné sledovanie, všetko muži), že diabetici mali 3násobne vyššie absolútne riziko mortality pri ICHS než nediabetici, a to i pri zohľadnení veku, etnickej príslušnosti a prítomnosti známych rizikových faktorov [4]. Aj iné klinické sledovania ponúkli podobné výsledky.

V populačných sledovaniach je výskyt ICHS u žien asi o 10 rokov neskôr než u mužov. Tento benefit žien (oproti mužom) je výskytom diabetu zrušený. Americký survey (NHANES I a II, časový rozdiel 10 rokov) preukázal nasledovné skutočnosti: u nediabetikov (muži i ženy) s prekonaným infarktom poklesla mortalita, tento pokles bol podstatne nižší u diabetikov (muži, zohľadnenie veku), ale u žien diabetičiek (i pri zohľadnení veku) mortalita stúpala až o 23 % [5].

Fínsky epidemiologický survey v trvaní 7 rokov porovnal výskyt prípadov infarktu myokardu u diabetikov a nediabetikov. Preukázal, že diabetici bez prekonaného infarktu mali rovnaké riziko vzniku infarktu myokardu ako nediabetici s už prekonaným infarktom [6]. V klinickej štúdii SHOCK (the SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) sa vyhodnocovala liečebná stratégia včasnej revaskularizácie u pacientov s akútnym infarktom myokardu komplikovaným kardiogénnym šokom – až 31,1 % pacientov trpelo diabetom, čo je omnoho viac, než je výskyt diabetu v obecnej populácii [7].

Patofyziológia diabetického vaskulárneho ochorenia

Zápal a tukové tkanivo

U diabetu (2. typu) zápalové mediátory, uvoľnené z tukového tkaniva, hrajú kľúčovú úlohu v patogenéze KV komplikácií. Ide tu o TNF- α (ale i o ďalšie cytokíny), ktorý prispieva významne k vzniku inzulínovej rezistencie, ak-

tivuje endoteliálne a hladkosvalové bunky, čím vyvoláva vaskulárnu dysfunkciu a podporuje aterosogénu [8]. Viscerálne tukové tkanivo je hlavným producentom týchto cytokínov [9].

Diabetická metabolická a vaskulárna dysfunkcia

Diabetes vyvoláva metabolické abnormality (hyperglykémia, dyslipidémia, inzulinová rezistencia), ktoré narušujú arteriálnu funkciu a podporujú aterosogénu. Diabetes znižuje biologickú dostupnosť NO prostredníctvom poklesu jeho produkcie i zvýšenia jeho degradácie (reaktívne kyslíkové radikály) – účastní sa na tom hyperglykémia, voľné mastné kyseliny, adipokíny (cytokíny z tukového tkaniva) [10].

U diabetikov bol objavený endogénny inhibítor NO syntázy (tzv. asymetrický dimetylgarginín – ADMA), ktorý významne prispieva k vaskulárnej dysfunkcii [11]. Diabetes spôsobuje vaskulárnu dysfunkciu aj neenzymatickou glykáciou makromolekúl. Glykované proteíny vytvárajú AGEs (advanced glycosylated endproducts), ktoré sa hromadia v cievnej stene a akcelerujú vaskulárne poškodenie [12]. Vaskulárne bunky majú receptory pre AGEs a reagujú pri receptorovej aktivácii produkciou zápalových cytokínov, expresiou adhezívnych molekúl pre leukocyty a zvýšením prokoagulačnej aktivity (pokles aktivity trombomodulínu a upregulácia exprese tkanivového faktora).

Diabetes tiež podporuje progresiu vývoja aterosklerotického plaku. Jednak produkciou cytokínov v endotele, ktoré znižujú produkciu kolagénu v hladkosvalových bunkách, a jednak podporou produkcie matrixových metaloproteináz a tkanivového faktora (tiež v endotelových bunkách). Nuž a tieto zmeny znižujú stabilitu čiapky plaku [13].

Diabetes narušuje subcelulárnu distribúciu iónov kalcia (Ca^{2+}) v hladkosvalových vaskulárnych bunkách, a preto nastáva zvýšená vazokonstrikcia voči pôsobeniu noradrenalinu. Narušuje kalciovú homeostázu aj v trom-

bocytoch, čím podporuje ich aktiváciu [14].

Diabetes tiež podporuje dysbalanciu v rovnováhe pôsobenia systémov koagulácie a fibrinolyzy (obvykle nachádzame v aterosklerotických léziách vzostup koncentrácie PAI-1, pokles fibrinolytickej aktivity, vzostup exprese tkanivového faktora a ďalších koagulačných faktorov) [15], tým sa podporuje vzostup výskytu trombotických komplikácií u aterosklerózy.

Liečebné možnosti u diabetického vaskulárneho ochorenia

Asi vyše dekády vieme, že ak chceme zlepšiť osud diabetikov, treba mať k ochoreniu globálny prístup. Znamená to riešiť všetky rizikové faktory súčasne: upraviť hyperglykémia, upraviť inzulinovú rezistencia, dyslipidémia, hypertenziu, zlepšiť vaskulárnu dysfunkciu a znížiť trombocytárnu aktiváciu.

Nefarmakologický prístup

Nefarmakologický prístup, t.j. modifikácia životného štýlu. Poučiť sa môžeme z klinickej štúdie Diabetes Prevention Program (> 3 300 pacientov s porušenou glukózovou toleranciou, randomizácia k intenzívnej zmene životného štýlu versus k štandardnému životnému štýlu a tiež randomizácia k metformínu versus k placebo): intenzívna zmena životného štýlu znížila významne vývoj diabetu o 31 % a liečba metformínom o 58 % voči placebo. Spomínaná zmena životného štýlu priaznivo ovplyvnila aj iné rizikové faktory – v priebehu 3 rokov došlo k 27% redukcii potreby antihypertenzívnej liečby a k 25% redukcii potreby liečby dyslipidémie [16]. Aj ďalšie podobne zamerané štúdie toto potvrdili.

Farmakologický prístup

1. ACE inhibítory a prevencia diabetu.

Viaceré klinické štúdie preukázali (srdcové zlyhanie, hypertenzia, nefropatia, pacienti po infarkte myokardu, osoby vo vysokom kardiovaskulárnom riziku), že blokáda RAAS (renín-angiotenzín-aldosterónový systém)

odďaluje vývoj diabetu. V klinickej štúdii DREAM (the Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication, > 5 200 osôb nad 30 rokov veku s porušenou glykózovou toleranciou) však ramipril (15 mg/d, dostatočná dávka) v tomto smere neuspel v prevencii.

2. Veľa sa čakalo pri **prevencii/liečbe obezity** (tým prevencie diabetu 2. typu) od rimonabantu (blokátor kanabinoidných receptorov typu 1), ktorý bol nedávno z hľadiska bezpečnosti z liečby stiahnutý (ovplyvnenie psychických prejavov, aj suicídnych). V liečbe ostávajú sibutramín a podávanie preparátov lipázy s ovplyvnením resorpcie tukov.

3. **Hyperglykémia a jej liečba.** V štúdii UKPDS sa preukázalo, že každé 1 % zvýšenie HbA_{1c} (glykovaného hemoglobínu) zvyšuje riziko vzniku ICHS o 11 % [17]. Tiež táto štúdia preukázala, že intenzívna kontrola (liečba) hyperglykémie (oproti obvyklej liečbe hyperglykémie) v priebehu jednej dekády liečby a sledovania pacientov (> 3 800 novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu) významne znížila výskyt mikrovaskulárnych komplikácií a naznačila i trend (nevýznamný pokles) k poklesu výskytu infarktu myokardu.

Nedávne údaje z klinických štúdií preukázali, že prísna (tesná, účinná) glykemická kontrola u diabetikov môže redukovať kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu:

a) Dlhodobé sledovanie pacientov v klinickej štúdii DCCT (the Diabetes Control and Complications Trial), kde boli zaradení/sledovaní pacienti s diabetom 1. typu (podrobení vyšetrovaniu karotíd ultrazvukom v priebehu 1–2 rokov po skončení štúdie a ešte raz po ďalších 4 rokoch). Pacienti v ramene intenzívnej glykemickej kontroly mali významne menšiu progresiu intimo-mediálneho karotického zhrubnutia než pacienti v druhom „obvyklom režime“ liečby diabetu. V priebehu 17-ročného dlhodobého sledovania redukovala intenzívna liečba diabetu riziko výskytu všetkých kardiovasku-

lárnych príhod o 42 %, a to zo 7,1 % (52 spomedzi 780 pacientov, obvyklý liečebný režim liečby) na 4,4 % (31 spomedzi 711 pacientov, intenzívne liečebné rameno) [18,19].

b) V klinickej štúdii NIDDM (the STOP-Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) boli pacienti s porušenou glukózovou toleranciou v priebehu 3,3 rokov (prediabetes) randomizovaní na liečbu akarbózou alebo placebom. Aktívne (akarbózou) liečení pacienti mali významne menej kardiovaskulárnych príhod (výskyt prípadov infarktu myokardu, novej anginy pectoris, revaskularizácie, kardiovaskulárnej mortality, chronického srdcového zlyhania, cerebrovaskulárnych príhod, periférneho arteriálneho ochorenia) ako osoby liečené placebom [20]. Ďalšie podobné štúdie prebiehajú a snáď prinesú ďalšie doklady o tom, že dobrá glykemická kontrola u diabetikov zabezpečuje prevenciu kardiovaskulárnych ochorení či prevenciu kardiovaskulárnych príhod u diabetikov.

4. **Dyslipidémia.** Diabetici obvykle majú sérové hladiny LDL-cholesterolu v priemernej úrovni (teda nezvýšené), ale súčasne majú zvýšené triacylglyceroly v sére, a znížené sérové hladiny HDL-cholesterolu v sére. Podporu aterogenézy, okrem už uvedeného, zabezpečuje funkčný defekt HDL častic u diabetikov, tiež znížená kapacita v prevencii LDL oxidácie, a tiež zvýšené koncentrácie malých denzných LDL častíc [21].

V popredí liečebného prístupu býva tuná modifikácia životného štýlu na prvom mieste. Každá komponenta diabetickej dyslipidémie je zlepšená poklesom váhy, zvýšením telesnej aktivity a modifikáciou diétnych zvyklostí.

Veľké klinické štúdie preukázali benefit farmakologickej intervencie:

a) Liečba statínmi je účinnejšia (v redukcii kardiovaskulárneho rizika) u diabetikov (než u nediabetikov) [22], napr. štúdia HPS s poklesom až o 33 % vo výskyte spoločného cieľa „infarkt myokardu – cerebrovaskulárna príhoda – koronárna revaskularizácia – nekoronárna

revaskularizácia“ [23]. V štúdii ASCOT (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) znížil atorvastatín výskyt veľkých kardiovaskulárnych príhod o 23 % (u hypertonikov s diabetom 2. typu, počet zaradených 2 532 pacientov) [24].

b) Liečba fibrátmi. V štúdii VAHIT (the Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention trial) viedla liečba gemfibrozilom k 24 % redukcii rizika vzniku akútneho infarktu u diabetikov (predstavovali 25 % pacientov v klinickej štúdii) [25]. Je možné, že vplyv fenofibrátov nezávisí na znížení hladiny sérových lipidov. Fibráty sa viažu na PPAR α a tento efekt vedie aj k protizápalovému vplyvu, t.j. k redukcii aktivácie endotelových buniek (protizápalovými cytokínmi) a k redukcii produkcie tkanivového faktora prostredníctvom makrofágov [26].

c) Niacin (kyselina nikotínová) môže naopak zvýšiť hladinu sérového HDL-cholesterolu, a tak byť „atero-protéktívnym“.

5. **Hypertenzia.** Hypertenzia u diabetikov významne zvyšuje kardiovaskulárne riziko. Agresívna liečba hypertenzie zabraňuje viacerým kardiovaskulárnym príhodám u diabetikov (než u nediabetikov) [22]. ABCD štúdia (the Appropriate Blood-Pressure Control in Diabetes) si všimla vplyv agresívnej kontroly (liečby) hypertenzie u diabetikov 2. typu s periférnym vaskulárnym ochorením – intenzívne liečená podskupina pacientov (s TK < 128/75 mm Hg) nemala zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod v priebehu 4-ročného sledovania [27]. Aj iné štúdie preukázali, že čím nižšia úroveň liečeného TK u diabetika, tým väčší benefit tejto liečby – nuž a tento pokles TK nedosiahneme monoterapiou [28].

6. **Modulácia (potlačenie aktivity) systému RAAS** je hlavne u diabetikov dôležitá. ACE inhibítory významne redukujú riziko vzniku diabetickej nefropatie a renálneho terminálneho zlyhania u diabetikov 1. typu. A sartany (blokátory AT₁ receptoru angiotenzínu II) to isté renálne riziko významne redukujú u diabetikov 2. typu [29–31].

7. V závere treba pripomenúť a zdôrazniť, že **agresívna modifikácia (úprava) všetkých rizikových (aterosklerotických) faktorov súčasne** u diabetikov prináša väčší (additívny) benefit, než len agresívna úprava jedného rizikového faktora. Môžeme sa tu oprieť o klinickú štúdiu STENO-2, ktorá to krásne preukázala [32].

Teda osud diabetikov je v rukách lekára, no a ak ten je schopný upraviť sprievodné rizikové faktory pacienta, tak významne zlepšuje prognózu pacienta.

Literatúra

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
2. Mokáň M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 238–242.
3. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA et al. Diabetes and vascular disease – pathophysiology, clinical consequences and medical therapy, part II. *Circulation* 2003; 108: 1655–1661.
4. MRFIT Research group: Mortality after 10 and half years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990; 82: 1616–1628.
5. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291–1297.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T et al. 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; 339: 229–334.
7. Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA et al. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (3 Suppl A): 1097–1103.
8. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939–949.
9. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793–1801.
10. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1527–1532.

11. Lin KY, Ito A, Asagami T et al. Impaired NO synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002; 106: 987–992.
12. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM et al. Advanced glycation end-products: sparing the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006; 114: 597–605.
13. Uemura S, Matsushita H, Li W et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. *Circ Res* 2001; 88: 1291–1298.
14. Sudic D, Razmara M, Forslund M et al. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *Br J Haematol* 2006; 133: 315–322.
15. Eckel RH, Wassef M, Chait A et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002; 105: e138–e143.
16. Ratner R, Goldberg R, Haffner S et al. Impact of intensive life style and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005; 28: 888–894.
17. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2. diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
18. Nathan DM, Lachin J, Cleary PA et al. Intensive diabetes therapy and carotid intimo-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294–2303.
19. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653.
20. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
21. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipids in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 379–387.
22. Beckman JA, Creager, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
23. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol-lowering with simvastatin in 5.963 patients with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
24. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2.532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial-lipid lowering arm. *Diabetes Care* 2005; 28: 1151–1157.
25. Rubins HB, Robins SJ, Collins DJ et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of HDL-Ch. Veterans Affairs HDL-Ch. Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
26. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC et al. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116: 571–580.
27. Mehler PS, Coll JR, Estacio R et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 753–756.
28. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003; 138: 593–602.
29. Deinum J, Chaturvedi N. The renin-angiotensin system and vascular disease in diabetes. *Semin Vasc Med* 2002; 2: 149–156.
30. HOPE Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
31. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
32. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
www.faneba.sk
e-mail: murin@faneba.sk

Doručeno do redakce: 15. 6. 2009