

# Ischemická choroba srdeční u nemocných s diabetes mellitus 1. typu

J. Charvát

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

## Souhrn

Přítomnost kardiovaskulárního onemocnění a zejména ischemické choroby srdeční u pacientů s diabetes mellitus 1. typu vede ke zkrácení očekávané délky života. Hyperglykemie, která zvyšuje oxidativní stres, je považována za klíčový faktor v jejich etiopatogenezi. Kalcifikace v koronárním řečišti, přítomnost srdeční autonomní neuropatie a diabetické nefropatie představuje stavy, které jsou významně asociovány s manifestací ischemické choroby srdeční. Rovněž hypoglykemické stavy významně zvyšují kardiovaskulární riziko. Na podkladě výsledků klinických studií existují důkazy o tom, že dobrá kompenzace diabetes mellitus 1. typu od doby její manifestace snižuje významně výskyt a progresi makrovaskulárních komplikací, včetně ischemické choroby srdeční. Korekce hypertenze a poruchy lipidového metabolismu je rovněž spojena s příznivým účinkem.

## Klíčová slova

diabetes mellitus 1. typu – hyperglykemie – ischemická choroba srdeční

## Coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus

### Abstract

The presence of cardiovascular disease, and especially coronary artery disease, in patients with type 1 diabetes mellitus impairs life expectancy. Hyperglycaemia, which increases oxidative stress, is the key pathophysiological factor. Coronary artery calcifications, the presence of cardiac autonomic neuropathy and diabetic nephropathy are significantly associated with coronary artery disease manifestations. Likewise, the hypoglycaemic episodes significantly increase the cardiovascular risk. Based on the clinical trial outcomes, there is evidence showing that good compensation of type 1 diabetes from the time of its manifestation can significantly reduce the occurrence and progression of macrovascular complications, including coronary artery disease. The correction of hypertension and dyslipidaemia is also beneficial.

### Key words

type 1 diabetes mellitus – hyperglycaemia – coronary artery disease

## Úvod

V posledních 40 letech došlo k významnému snížení mortality pro kardiovaskulární onemocnění a zejména pro ischemickou chorobu srdeční u diabetiků podobně jako u nediabetiků [1]. K pozitivnímu trendu přispívá zlepšená kontrola kardiovaskulárních rizikových faktorů a pokroky v intervenční kardiologii. Průměrný věk, kterého se dožívají nemocní s diabetes mellitus 1. typu, se v tomto období zvýšil o 14 let [2]. Nicméně riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění a zejména ischemické choroby srdeční je u jedinců s diabetes mellitus 1. typu ve srovnání s nediabetiky dvou- až třínásobné u mužů a až čtyřnásobné u žen [3].

## Epidemiologie

Dle Eurodiab IDDM studie, které se zúčastnilo 3 200 jedinců, je prevalence kardiovaskulárních chorob 9 % u mužů a 10 % u žen nemocných

s diabetes mellitus 1. typu. Ve věkové skupině do 30 let je prevalence ischemické choroby 6 %, zatímco ve věkové kategorii 45–59 let dosahuje až 25 % [4].

## Patofyziologie

U nemocných s diabetes mellitus 1. typu ve srovnání s diabetiky 2. typu je vztah hyperglykemie k makrovaskulárním komplikacím včetně ischemické choroby srdeční významnější. Kardiovaskulární mortalita souvisí s kompenzací diabetu, která je posuzována na podkladě hodnoty glykovaného hemoglobinu. Význam této asociace je popisován u mužů i u žen, je nezávislý na době trvání diabetes mellitus 1. typu, přítomnosti dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako je kouření a obezita, i detekci mikrovaskulárních komplikací diabetu, jako je proteinurie nebo retinopatie [5].

Chronická hyperglykemie vede k mikrovaskulárním i makrovaskulárním komplikacím. Zvýšená tvorba superoxidu indukovaná hyperglykemií je považována za klíčový moment při aktivaci metabolických změn, které hrají významnou roli v patogenezi diabetických komplikací. Současně je zvýšena produkce oxidu dusíku, což vede k tvorbě peroxy-nitratu, který způsobuje poškození DNA. Následuje kaskáda metabolických změn způsobujících poruchu endoteliální funkce, která se spolupodílí na vzniku diabetických komplikací [6]. Patogeneze makrovaskulárních diabetických změn se účastní i zvýšení tvorby cytokinů, které přispívají k nestabilitě aterosklerotických plátů. Řada zánětlivých parametrů, jako je CRP, interleukin 6 a 8, TNF alfa nebo endotelin-1, je zvýšena během hypoglykemie [7]. Akumulace zánětlivých cytokinů vede opět k poruše endoteliální funkce a k abnormalitám v koagulačním

stýmu. Plazmatická koncentrace prokoagulačních faktorů je zvýšená, zatímco fibrinolytické faktory jsou sniženy. Hyperinzulinemie vede ke zvýšené jaterní syntéze fibrinogenu a inhibitoru plazmatického aktivátoru. Současně dochází ke glykaci a oxidaci koagulačních faktorů, čímž se tendence k vzniku trombozy zvyšuje [8].

Autonomní neuropatie je častou komplikací nemocných s diabetes mellitus 1. typu, která souvisí především se špatnou kompenzací. Řada studií prokázala, že srdeční autonomní neuropatie je spojena se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou a morbiditou. Dochází ke snížení aktivity vagové inervace a k relativní převaze sympatiku, což vede ke zvýšení krevního tlaku a častějšímu výskytu hypertenze. Autonomní neuropatie je také asociována se zhoršením cévní distenzibility a prodloužením QT intervalu na EKG [9]. Sympatická stimulace u nemocných s diabetes mellitus 1. typu je spojena i se zhoršením koronárního průtoku. S poruchou autonomní funkce je asociována rovněž diastolická dysfunkce levé srdeční komory. U nemocných s diabetes mellitus 1. typu je popsán výskyt protilátek proti sympatických gangliím, což vede ke stavům s významnou poruchou sympatické inervace [10].

Při léčbě nemocných s diabetes mellitus 1. typu může docházet k hypoglykemickým stavům. Hypoglykemie vede k tachykardii, ke snížení centrálního krevního tlaku a periferní cévní rezistence, což vede ke zvýšení pulzového tlaku a periferně měřeného systolického krevního tlaku. Zvyšuje se kontraktilita myokardu a zvětšuje se tepový objem. Také nároky na srdeční práci jsou zvýšené. Na EKG vede hypoglykemie k prodloužení intervalu QT, s čímž je spojeno vyšší riziko vzniku závažných arytmií. V průběhu hypoglykemie byly opakovaně zjištěny komorová tachykardie a fibrilace síní. Elektrické abnormality v průběhu hypoglykemie mohou tedy způsobit náhlou smrt [11]. Náhlá smrt je 4× častější u nemocných s diabetes mellitus 1. typu ve srovnání s nediabetiky.

### Význam diabetické nefropatie

Výskyt ischemické choroby srdeční u nemocných s diabetes mellitus 1. typu ovlivňuje podstatně diabetická nefropatie, která zvyšuje pravděpodobnost významného koronárního postižení až desetinásobně [12]. U diabetiků je jednoznačně prokázán význam hypertenze v patogenezi chronického renálního selhání. Zvýšení krevního tlaku v nočních hodinách

a výskyt maskované hypertenze u diabetiků 1. typu předchází manifestaci mikroalbuminurie. Tato skutečnost může vést k rozšíření indikace 24hodinového vyšetření krevního tlaku u nemocných s diabetes mellitus 1. typu [13]. Výskyt hypertenze u nemocných s diabetes mellitus 1. typu souvisí s kompenzací. Prevalence hypertenze v následujících 15 letech je asociována s hodnotou glykovaného hemoglobinu.

### Vyšetřovací metody

Distenzibilita vzestupné aorty měřena pomocí magnetické rezonance se snižuje s věkem, průměrným systolickým krevním tlakem, hodnotou LDL cholesterolu a glykovaného hemoglobinu. Nemocní s makroalbuminurií mají o 25 % sníženou aortální distenzibilitu. Také je významně asociována s narůstajícím poměrem hmotnosti levé srdeční komory vzhledem k jejímu objemu. Tyto skutečnosti potvrzují význam hypertenze, chronické hyperglykemie a makroalbuminurie u nemocných s diabetes mellitus 1. typu. Hodnota glykovaného hemoglobinu je asociována se zvětšením konečného diastolického objemu levé komory, tepovým objemem, srdečním výdejem, hmotností levé srdeční komory a aortální distenzibilitou po 15 letech sledování. Uvedené asociace jsou významné i poté, co klasické kardiovaskulární rizikové faktory byly zhodnoceny v analýze získaných dat. Srdeční funkce a remodelace levé srdeční komory u nemocných s diabetes mellitus 1. typu jsou proto závislé na glykemické paměti [14].

Podobný význam kompenzace diabetes mellitus 1. typu byl zjištěn i pro změnu intimomediální tloušťky karotické tepny. Její progresse v čase byla významnější u nemocných s vyšší hodnotou glykovaného hemoglobinu [15].

Kalcifikace v koronárních tepnách zjištěné pomocí počítačové tomografie představují u nemocných s diabetes mellitus 1. typu nezávislý rizikový faktor koronární choroby. Progrese kalcifikací v koronárních tepnách jsou u nemocných s diabetes mellitus 1. typu asociovány jednak se zhoršenou kompenzací hodnocenou pomocí  $HbA_{1c}$ , jednak s dobou trvání diabetu. Koronární kalcifikace jsou také častější u jedinců s autonomní neuropatií a retinopatií [16].

Sexuální dysfunkce je u nemocných s diabetes mellitus 1. typu asociována s výskytem kardiovaskulárních příhod [17].

Hypertenze u nemocných s diabetes mellitus 1. typu je většinou způsobena nefropatií. Pravidelné měření krevního tlaku je proto důležité, zejména trvá-li diabetes více než pět

let, kdy narůstá prevalence nefropatie. Současně je indikováno vyšetření exkrece albuminu močí a sérového kreatininu. Ve stejné době je vhodné provést vyšetření autonomního nervového systému [18].

Aktivní screening asymptomatické srdeční ischemie u nemocných s diabetes mellitus 1. typu pomocí zátěžových vyšetření je považován za kontroverzní. Nicméně je vhodný u rizikových skupin pacientů: u nemocných s dlouhodobým trváním onemocnění a proteinurií nebo s nálezem ischemie na periferním tepenném řečišti. Indikace zátěžového vyšetření je podpořena pozitivním nálezem kalcifikací v koronárním řečišti [19].

### Léčba

Úroveň kompenzace diabetes mellitus 1. typu je spojena s mírou výskytu mikrovaskulárních komplikací. Ve studii DCCT byl prokázán význam kompenzace na prevalenci kardiovaskulárních komplikací. Jejich výskyt byl snížen o 40 % ve skupině nemocných s  $HbA_{1c}$  7,4 % v porovnání s těmi, u kterých byla hodnota  $HbA_{1c}$  9,1 %, a to i po adjustaci na přítomnost albuminurie [20]. Na podkladě vlivu na regulaci glykemie a inzulinové sekrece se uplatnila léčba založená na ovlivnění glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) u nemocných s diabetes mellitus 2. typu. Léky, které ovlivňují GLP-1, mají dle pilotních studií i pozitivní vliv u nemocných s diabetes mellitus 1. typu tím, že podporují beta-buňky v pankreatu. Dle prozatím získaných dat vede exanitide k snížení dávek inzulínu nezbytných pro kompenzaci u nemocných s diabetes mellitus 1. typu [21]. Léky ovlivňující GLP-1 mají zároveň příznivý vliv na endoteliální funkci, oxidativní stres a zánětlivé projevy [20].

V léčbě se doporučuje vedle kompenzace vlastního diabetu kontrolovat albuminurii, změny v rámci metabolického syndromu a zánětlivé parametry. Úprava krevního tlaku je nezbytná. Dle posledních doporučení se za cílové hodnoty krevního tlaku považují hodnoty systolického tlaku do 140 mmHg a diastolického do 85 mmHg. V léčbě jsou využívány ACE inhibitory nebo sartany v kombinaci s diuretiky nebo blokátory kalciového kanálu. Většina nemocných potřebuje k úpravě krevního tlaku dvě i více účinných látek. Nezanedbatelný vliv má i fyzická aktivita a samozřejmě nekuřáctví. U nemocných se symptomatickým kardiovaskulárním onemocněním mají být u nemocných s diabetes mellitus vždy přidány statiny s cílem dosáhnout hodnoty LDL cholesterolu 1,8 mmol/l. Statiny jsou rovněž doporučeny

nemocným nad 40 let s jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Ve skupině nemocných bez zjevného kardiovaskulárního postižení je u diabetiků doporučena hodnota LDL cholesterolu 2,6 mmol/l [18].

## Závěr

Přes pokroky v léčbě diabetes mellitus 1. typu, v ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů a v samotné léčbě ischemické choroby srdeční je kardiovaskulární prognóza i nadále u nemocných s diabetes mellitus 1. typu závažnější ve srovnání s nediabetiky. Na podkladě získaných dat z klinických studií je průkazné, že především dlouhodobá dobrá kompenzace diabetes mellitus 1. typu, a to již od její první manifestace, vede k významnému snížení celkového kardiovaskulárního rizika.

## Literatura

- Preis SR, Hwang SJ, Coady S et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009; 119: 1728–1735. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176.
- Miller RG, Secrest AM, Sharma RK et al. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes* 2012; 61: 2987–2992. doi: 10.2337/db11-1625.
- Schnell O, Standl E. Diabetes and cardiovascular disease. Current status of trials. *Clin Res Cardiol Suppl* 2010; 5 (Suppl 1): S27–S34.
- Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe, EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 689–697.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. 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* 2007; 28: 88–136.
- Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a „casual“ antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589–1596.
- Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389–1394. doi: 10.2337/dc09-2082.
- Alzahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7: 260–273. doi: 10.1177/1479164110383723.
- Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N et al. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 164–171.
- Muhr D, Mollenhauer U, Ziegler AG et al. Autoantibodies to sympathetic ganglia, GAD, or tyrosine phosphatase in long-term IDDM with and without ECG-based autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 1009–1012.
- Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 2): S132–S137. doi: 10.2337/dc11-s220.
- Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Mollarius A et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetes subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998; 41: 784–790.
- Lurbe E, Redon J, Kesani A et al. Increase of nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797–805.
- Prince CT, Secrest AM, Mackey RH et al. Pulse wave analysis and prevalent cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 2010; 213: 469–474. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.080.
- Nathan DM, Lachin J, Cleary P et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294–2303.
- Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L et al. Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes: the importance of glycemic control. *Diabetes Care* 2003; 26: 2923–2928.
- Turek SJ, Hastings SM, Sun JK et al. Sexual Dysfunction as a Marker of Cardiovascular Disease in Males With 50 or More Years of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 3222–3226. doi: 10.2337/dc13-0294.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1): S11–S66. doi: 10.2337/dc13-S011.
- Geluk CA, Dikkers R, Kors JA et al. Measurement of coronary calcium scores or exercise testing as initial screening tool in asymptomatic subjects with ST-T changes on the resting ECG: an evaluation study. *BMC Cardiovasc Disord* 2007; 7: 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.
- Hari Kumar KV, Shaikh A, Prusty P. Addition of exenatide or sitagliptin to insulin in new onset type 1 diabetes: a randomized open label study. *Diabet Res Clin Pract* 2013; 100: e55–e58. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.020.
- Ceriello A, Novials A, Ortega E et al. Glucagon-Like Peptide 1 Reduces Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress Induced by Both Hyperglycemia and Hypoglycemia in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 2346–2350. doi: 10.2337/dc12-2469.

*Doručeno do redakce 7. 3. 2014*

*Přijato po recenzi 28. 3. 2014*

**doc. MUDr. Jiří Charvát, CSc.**  
[www.fnmotol.cz](http://www.fnmotol.cz)  
[jiri.charvat@fnmotol.cz](mailto:jiri.charvat@fnmotol.cz)

[www.eonkologie.cz](http://www.eonkologie.cz)