

Ateroskleróza u pacientů s diabetem 1. typu

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Diabetes mellitus 1. typu je často asociován s časnou manifestací aterosklerózy, která představuje morfologický podklad makrovaskulárních komplikací diabetiků. Ateroskleróza u nemocných s diabetem 1. typu má určité specifické rysy, které vyplývají z odlišného podílu rizikových faktorů, přítomnosti diabetu a jeho komplikací. Sdělení se věnuje možnostem ovlivnění a detekce aterosklerotického procesu u těchto rizikových pacientů.

Klíčová slova: ateroskleróza – diabetes mellitus 1. typu – diabetické onemocnění ledvin – dyslipidemie – hypertenze – obezita

Atherosclerosis in patients with type 1 diabetes

Summary

Type 1 diabetes is often associated with the early manifestation of atherosclerosis, which represents the morphological basis for macrovascular complications of diabetics. Atherosclerosis in patients with type 1 diabetes shows certain specific features that result from different proportions of risk factors, the presence of diabetes and its complications. The paper deals with the possibilities of influencing and detecting the atherosclerotic process in these risk patients.

Key words: atherosclerosis – diabetic kidney disease – dyslipidemia – hypertension – obesity – type 1 diabetes

Úvod

Diabetes mellitus (DM) se dělí na diabetes 1. typu, 2. typu, ostatní specifické typy diabetu a gestační diabetes. Pro diabetes 1. typu (DM1T) je charakteristické autoimunitní postižení B-buněk Langerhansových ostrůvků s následným inzulinovým deficitem. Pacienti s DM1T představují menšinu nemocných s diabetem (v roce 2017 byla relativní prevalence DM1T v ČR 6,8 %) [1]. Nicméně díky pokrokům v léčbě se tyto nemocní dožívají vyššího věku a narůstá tak u nich výskyt makrovaskulárních komplikací, jejichž morfologickým podkladem je ateroskleróza.

Kardiovaskulární (KV) onemocnění představují hlavní příčinu zvýšené mortality i morbidity diabetiků 1. typu a zejména to platí pro ženy [2]. Nedávná metaanalýza, která zahrnuje více než 200 000 jedinců, zjistila, že muži s DM1T mají ve srovnání se zdravými jedinci 5,7krát a ženy dokonce 11,3 vyšší riziko KV úmrtí [3]. Diabetičky 1. typu mají také asi 2krát vyšší incidenci nefatálních KV příhod. Např. data z britské databáze (UK GPRD) dokumentují 7,6krát vyšší riziko KV onemocnění u žen s DM1T při porovnání se zdravou populací, zatímco u mužů je zvýšené jen 3,6krát [4]. Absolutní KV riziko je u mužů i žen s DM1T podobné a ztrácí se tak protektivní efekt ženského pohlaví [2,5]. Podle nedávné švédské populační studie DM1T zvyšuje bez ohledu na pohlaví riziko infarktu myokardu (IM) 3,3krát, srdečního selhání

2,7krát a ischemické cévní mozkové příhody (CMP) 2,6krát [6]. U diabetiků 1. typu se také častěji setkáváme s výskytem subklinické aterosklerózy. V kohortě diabetiků 1. typu studie DCCT/EDCT mělo pozitivní nález koronárních kalcifikací asi 31 % účastníků [7]. Recentní norská studie (Dialong study) zjistila u nemocných s DM1T, který trval více než 45 let, že asi třetina má (dle CT angiografie) > 50% stenózu nejméně jedné z koronárních tepen, přičemž asi čtvrtina případů (24 %) nebyla do té doby diagnostikována [8]. DM1T tedy reprezentuje závažný rizikový faktor aterosklerózy, která jeví určité specifické rysy.

Charakteristika aterosklerotických lézí u DM1T

Diabetici mají ve srovnání s nediabetickou populací cévní léze rozsáhlejší a četnější, typické je multifokální postižení. Kromě vícečetných změn se setkáváme častěji i s nálezy na menších, periferních cévách a na kolaterálách [9]. Aterosklerotické pláty diabetiků mají mnohem výraznější zánětlivý infiltrát a mají i větší nekrotické jádro. Pokročilé léze obsahují více kalcifikací, hemoragií do plátu a sekundárních trombotických změn (obr) [10]. Ve srovnání s diabetem 2. typu (DM2T) jeví aterosklerotické léze u diabetiků 1. typu určité odlišnosti. Jsou měkčí, s vyšším podílem vaziva a více koncentrické [11]. Podle CT angiografie obsahují podobné množství koronárních kalcí-

fikací, jsou však většinou menší, s menším podílem obstrukce lumen. Limitovaná data svědčí o větším vlivu zánětlivé reakce na patogenezi aterosklerotických plátů u nemocných DM1T. Pro to svědčí i zvýšení prozánětlivých cytokinů a markerů zánětu a jejich asociace s cévním postižením [12]. Na odlišné morfologii plátů se zřejmě uplatňuje různý podíl jednotlivých rizikových faktorů aterosklerózy a délka jejich působení.

Rizikové faktory aterosklerózy u nemocných s DM1T

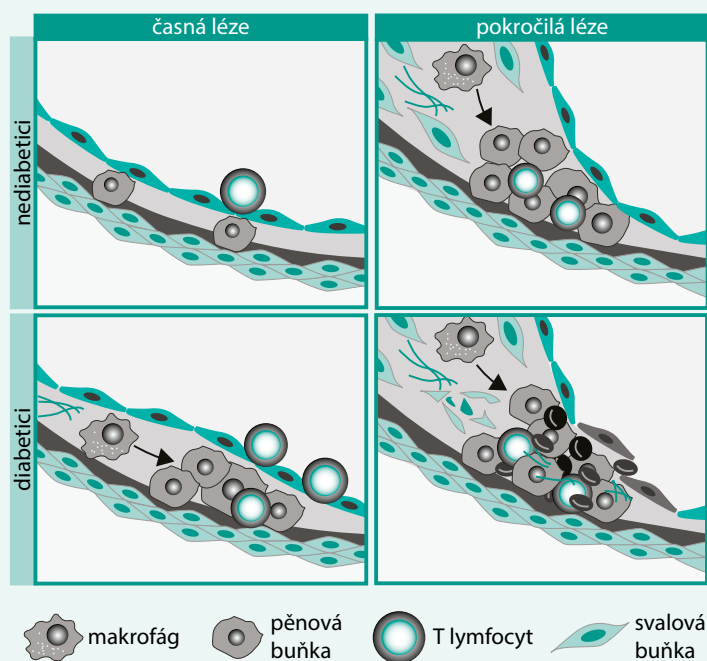
Tyto rizikové faktory můžeme rozdělit na nespecifické, které se vyskytují i v nediabetické populaci, a specifické, které souvisejí s přítomností diabetu a jeho trváním. Do první skupiny řadíme zejména dyslipidemii, hypertenzi, kouření, obezitu, nedostatek pohybu, věk a pohlaví. Do druhé skupiny pak patří samotný DM1T a jeho komplikace, které akcelerují aterosklerotický proces. Toto rozdělení není striktní, např. dyslipidemie může být projevem dekompenzace diabetu, nebo souvisí s přítomnou inzulinovou rezistencí v rámci obezity a metabolického syndromu. Taktéž hypertenze může být primární, nebo sekundární, na vrub diabetického onemocnění ledvin. Naopak obezita a s ní spojená inzulinová rezistence i u nemocných s DM1T potencují pomocí negativního ovlivnění glykemické kompenzace vývoj specifických diabetických komplikací.

Dyslipidemie

U nemocných s DM1T je dyslipidemie většinou patrná při manifestaci či dekompenzaci diabetu a při adekvátní

léčbě dochází k úpravě lipidového spektra. Inzulin hraje důležitou roli při expresi a regulaci aktivity lipoproteinové lipázy (LPL). Při jeho nedostatku je aktivita LPL inhibována zvýšenou expresí apolipoproteinu C-III (apoC-III) v játrech. Inzulin také snižuje aktivitu hormon-senzitivní lipázy v tukové tkáni, a pokud chybí, je akcelerovaná lipolýza provázená zvýšenou nabídkou volných mastných kyselin. Ty jsou spolu s hyperglykemií stimulem pro syntézu triacylglyceridů (TAG) v játrech [9]. Dekompenzace DM1T je proto spojena především s hypertriglyceridemií, zvýšením hladin lipoproteinů o velmi nízké a střední hustotě a snížením hladin lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL). Diabetici 1. typu mívají na rozdíl od diabetiků 2. typu také zvýšené hladiny lipoproteinu(a) – Lp(a), které klesají při lepší glykemické kontrole. U některých léčených nemocných (více u mužů) se setkáváme s vyšší tvorbou malých HDL částic (smHDL) a vyšší koncentrací HDL-cholesterolu (HDL-C) [12]. Tyto smHDL částice jsou však často dysfunkční a zvýšené hladiny HDL-C tak u nich nepředstavují kardiovaskulárně protektivní faktor. Inzulin zvyšuje katabolismus lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) a snižuje jejich produkci. Přesto někteří autoři nalézají mírně vyšší koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) a nižší HDL-C i u léčených nemocných, zejména u mladých žen s DM1T [9,12]. Pokud dojde v rámci mikrovaskulárních komplikací k rozvoji diabetické nefropatie, může být přítomná dyslipidemie projevem nefrotického syndromu, chronického selhání ledvin, či specifických změn po transplantaci ledvin. S narůstající prevalencí obezity, která se nevyhýbá ani těmto nemocným (viz dále), se u některých jedinců (především u těch s abdominální

Obr. Porovnání časných a pozdních aterosklerotických lézí u diabetiků a nediabetiků. Upraveno podle [10]



obezitou) setkáváme i s typickou aterogenní dyslipidemií spojenou s dalšími projevy metabolického syndromu a inzulinové rezistence [9].

Většina příznivých dat svědčící pro redukcí KV rizika u nemocných s diabetem pomocí hypolipidemické léčby pochází ze studií provedených u diabetiků 2. typu. Metaanalýza, která zahrnuje 18 686 jedinců s obojím typem diabetu (1 466 mělo DM1T a 17 220 DM2T) léčených statinem, zjistila, že každé snížení LDL-C o 1,0 mmol/l vede k redukcí celkové mortality o 9 % a ke snížení incidence hlavních KV příhod o 21 % [13]. Redukce KV příhod byla u nemocných s DM1T stejná jako u nemocných s DM2T. Aktuální evropská doporučení [14,15] stratifikují nemocné s diabetem (včetně jedinců s DM1T) do rizikových kategorií (tab. 1) a každé přiřazují cílové hodnoty sledovaných parametrů lipidového spektra. Základem léčby diabetické dyslipidemie nadále zůstává terapie statinem v maximální tolerované dávce. V nových doporučeních je kladen důraz na intenzifikaci statinové terapie, která by měla předcházet kombinaci s dalším hypolipidemikem. Je zajímavé, že zatímco doporučení pro léčbu dyslipidemií (ESC/EAS – 2019) pouze nabádají ke zvážení kombinace s ezetimibem [14], tak ve stejnou dobu publikovaná doporučení pro léčbu diabetu, prediabetu a KV onemocnění (ESC ve spolupráci s EASD – 2019) tuto kombinaci jednoznačně doporučují, stejně jako podání PCSK9 inhibitorů v dalším kroku u diabetiků s velmi vysokým KV rizikem [15]. Podle těchto doporučení u nemocných s nízkým HDL-C a vysokými hladinami TAG mohou být zváženy také fibráty. Obojí doporučení se pak shodují, že data o významu hypolipidemické léčby jsou u nemocných s DM1T limitovaná. Nicméně léčba statiny bez ohledu na hladinu LDL-C by u těchto nemocných měla být zvážena, pokud jsou ve vysokém KV riziku. Měla by být také zvážena u asymptomatických jedinců s DM1T mladších 30 let (zejména pokud mají orgánové komplikace nebo LDL-C > 2,6 mmol/l), pokud se ovšem nejedná o ženy, které by mohly být potenciálně těhotné [14,15].

Hypertenze

Přítomnost arteriální hypertenze bývá u nemocných s DM1T udávána v širokém rozmezí (8–41 %) podle kon-

krétní studované populace [16], závisí na věku sledovaných a trvání diabetu. Po 30 letech mají hypertenzi až dvě třetiny nemocných [17]. U pacientů s DM1T se hypertenze většinou dává do souvislosti s diabetickou nefropatií, nicméně bez ohledu na přítomnost chronického onemocnění ledvin (CKD) je u nich nezávislým rizikovým faktorem KV chorob [12]. Diabetici 1. typu s hypertenzí jsou většinou starší (muži), mají delší dobu diabetes a kromě častějších mikrovaskulárních komplikací mají také vyšší BMI, trpí více nadváhou či obezitou a jsou více inzulin-rezistentní [18]. Relativní hyperinzulinemie provázející inzulinovou rezistenci bývá spojována se zvýšením sympatické aktivity, retencí natria a vody. Předpokládá se, že v případě inzulinové rezistence převáží v cévním řečišti vazokonstrikční, vazoproliferativní a prozánětlivé působení inzulinu [9].

Léčba arteriální hypertenze ovlivňuje pozitivně výskyt mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací diabetiků, je však významná také pro redukcí KV úmrť [19]. Většina informací opět pochází ze studií nemocných s DM2T. Zahájení antihypertenzní léčby u diabetiků je doporučeno, pokud je krevní tlak v ambulanci opakovaně > 140/90 mm Hg. Cílové hodnoty krevního tlaku jsou udávány 130/80 mm Hg (pokud nemocný toleruje mezi 120–130/70–80 mm Hg, u starších 65 let by systolický tlak měl být v rozmezí 130–139 mm Hg) [15,19]. Preferenčně jsou doporučeny ACE inhibitory nebo sartany v kombinaci s kalciovými blokátory či diuretiky. ACE inhibitory a sartany jsou u nemocných s DM1T vhodné i pro pozitivní ovlivnění CKD [20].

Kouření

Kouření je u diabetiků asociované nejen s rizikem KV chorob, ale zhoršuje také inzulinovou rezistenci. Jeho prevalence se u nemocných s DM1T opět udává v širokém rozmezí (7–35 %) dle studované populace [16] Prostřednictvím chronického zánětu a endotelové dysfunkce akceleruje aterosklerotický proces a spolupodílí se i na vzniku mikrovaskulárních komplikací, především u nemocných s DM1T [9,12]. Pokud diabetici přestanou kouřit, jejich vysoké KV riziko zejména v časných fázích přetrvává, ale potom postupně klesá [21]. Exkuřáci jsou na tom lépe než kuřáci, ale hůře než nekuřáci. Nejlepší

Tab. 1. Kategorie diabetiků z pohledu kardiovaskulárního rizika a cílové hodnoty lipidových parametrů.

Upraveno podle ESC/EAS doporučení [14] a ESC/EASD doporučení z roku 2019 [15]

kategorie rizika	LDL-C	non-HDL-C	apoB
střední mladí nemocní (DM1T < 35 let, DM2T < 50 let) s trváním diabetu < 10 let a bez dalších RF	< 2,6 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l
vysoké nemocní s DM ≥ 10 let, bez orgánových komplikací, nebo nemocní s dalšími RF	< 1,8 mmol/l a současně nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
velmi vysoké nemocní s DM, s orgánovými komplikacemi, nebo ≥ 3 hlavními RF, nebo s časným vznikem a dlouhým trváním DM1T (≥ 20 let), všichni diabetici s přítomným KVO	< 1,4 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 2,2 mmol/l	< 0,65 g/l

apoB – apolipoprotein B DM – diabetes mellitus KVO – kardiovaskulární onemocnění LDL-C – LDL-cholesterol non-HDL-C – non-HDL-cholesterol (non-HDL-C = celkový cholesterol – HDL-C) RF – rizikový faktor

tedy je, pokud diabetik kouřit vůbec nezačne. Po kouření je nutné aktivně pátrat a motivovat pacienty k nekouření. Měli by se vyhýbat i pasivnímu kouření. Při odvykání je možné využít kromě edukace a psychoterapie i substituční léčbu pomocí nikotinových přípravků. Závislost na tabáku lze také úspěšně ovlivnit podáváním vareniklinu anebo bupropionu [9,15].

Obezita a inzulinová rezistence

Obezita je úzce spojena s metabolickým syndromem a DM2T, kde bývá přítomna u 80–90 % nemocných [9]. U diabetiků 1. typu nebývala obezita častou komorbidity, avšak stejně jako v běžné populaci výskyt obezity i u těchto nemocných narůstá. Longitudinální sledování ve studii DCCT/EDIC zaznamenalo nárůst její prevalence z 2 % (v letech 1983–1987) na 31 % (v roce 2005) [22]. Podle některých dat trpí v současné době nadváhou nebo obezitou až 50 % jedinců s DM1T [23]. S nárůstem obezity souvisí také vyšší výskyt dyslipidemie a hypertenze. V současné době bývá metabolický syndrom diagnostikován až u 45 % nemocných s DM1T [24]. Koincidence autoimunitní destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků vedoucí k DM1T spolu s narůstající inzulinovou rezistencí v rámci metabolického syndromu a obezity se někdy označuje jako „double diabetes“. Je spojen s horší metabolickou kontrolou, s nutností podávání vyšších dávek inzulinu a vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění [25]. Inzulinová rezistence je také nezávislým prediktorem mikrovaskulárních komplikací a může být asociována s hypertrofií levé komory a diastolickou dysfunkcí [12].

Také u diabetiků 1. typu se může uplatnit komplexní léčba obezity, nicméně informace o jejím příznivém efektu na KV riziko těchto nemocných jsou omezené. Doporučuje se energetická restrikce (minus 500–700 kcal/den) a pravidelná pohybová aktivita (150 min/týden střední aerobní aktivity a 2krát týdně odporový trénink) [15,26]. Krátkodobá dieta s nízkým obsahem sacharidů, která brání vzestupům glykemie, nebyla spojena s příznivým ovlivněním hlavních KV rizikových faktorů [27]. Jako kardiovaskulárně protektivní se u diabetiků 1. typu spíše ukázala dieta s vysokým podílem vlákniny [28]. Fyzická aktivita může být u diabetiků limitovaná obavou z hypoglykemie anebo přítomností smyslových, či pohybových poruch. Několik prací zjistilo, že aerobní cvičení u nemocných s DM1T 3–4krát týdně alespoň 60 min po dobu 12–16 týdnů vede ke zlepšení inzulinové senzitivity o 20–40 % [23]. Metaanalýza, která zahrnuje 6 randomizovaných studií (323 pacientů s DM1T), zjistila, že pravidelné cvičení alespoň 2krát týdně po 2 měsíce významně sníží hladinu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) [29]. Kromě kompenzace diabetu a snížení dávek inzulinu zlepšuje cvičení také fyzickou zdatnost, upravuje funkci endotelu a lipidové spektrum. Pohybová aktivita u jedinců s DM1T pozitivně (významně u mužů) ovlivňuje i výskyt KV onemocnění a celkové mortality [30]. Také bariatrická chirurgie snižuje potřebu inzulinu a zlepšuje kompenzaci u diabetiků 1. typu [31]. Je však spojena s rizikem závažných hypoglykemií a diabetických

ketoacidóz. Objevují se první informace, že může snižovat riziko KV úmrtí, srdečního selhání a KV příhod, zejména CMP, i u těchto jedinců [32].

Také některá neinzulinová antidiabetika mohou u nemocných s DM1T ovlivnit inzulinovou rezistenci, vedou k redukci hmotnosti a snad i příznivě ovlivňují KV riziko. Z tohoto pohledu jsou zřejmě nejvýznamnější účinky metforminu, gliflozinů a agonistů pro glucagon like peptid 1 receptor (GLP1RA) [2]. Metaanalýza, která zahrnuje studie sledující efekt metforminu, zjistila, že přidání metforminu vede k signifikantnímu poklesu denní dávky inzulinu, hmotnosti nemocných a hladiny celkového cholesterolu i LDL-C [33]. Výsledky nedávno publikované studie REMOVAL, která hodnotila metabolické i kardiovaskulární účinky metforminu u diabetiků 1. typu, jsou poněkud rozpačité [34]. Ačkoli přechodně došlo k signifikantnímu poklesu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), na konci studie byly hodnoty HbA_{1c} stejně jako u jedinců bez metforminu. Léčba metforminem nicméně vedla k mírnému poklesu tělesné hmotnosti, LDL-C a denní dávky inzulinu. Nebyly sice rozdíly v redukci průměrné tloušťky intimy-medie společné karotidy (cIMT), ale byl zaznamenán rozdíl v maximální cIMT (což bylo až terciárním cílem studie). Zdá se tedy, že přidání metforminu u diabetiků 1. typu dlouhodobě nevede ke zlepšení glykemické kontroly, ale možná by mohlo být spojeno s redukcí kardiovaskulárního rizika, a to díky příznivému ovlivnění dalších rizikových faktorů, včetně poklesu hmotnosti a inzulinové rezistence [2].

Glifloziny jsou léky, které snižují hladinu glykemie nezávisle na působení inzulinu. Podávání gliflozinů je spojeno s redukcí hmotnosti a u nemocných s DM2T v sekundární prevenci vede k signifikantnímu poklesu aterosklerotických KV příhod [35]. Jejich hlavní význam spočívá v poklesu hospitalizací pro srdeční selhání a v ovlivnění diabetické nefropatie. Antiaterogenní působení gliflozinů je nejspíš nepřímé, a to prostřednictvím ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy. Na redukci KV příhod se zřejmě uplatňuje i přímý kardiometabolický efekt [36]. Bylo provedeno několik randomizovaných studií u nemocných s DM1T a nedávno byla publikována metaanalýza, která zjistila, že přidání gliflozinů u nich vedlo k signifikantnímu poklesu glykemie nalačno, HbA_{1c}, tělesné hmotnosti i denní dávky inzulinu. Nedošlo k nárůstu incidence hypoglykemií, genitálních či močových infekcí, byl však patrný vyšší výskyt diabetické ketoacidózy [37]. Dapagliflozin a sotagliflozin byl již Evropskou lékovou agenturou schválen pro adjuvantní léčbu obézních s DM1T, FDA však kvůli riziku ketoacidózy tuto indikaci zatím nepovolila [38].

Také léčba agonisty GLP-1 receptorů signifikantně snižuje riziko aterosklerotických KV příhod u diabetiků 2. typu v sekundární prevenci [35]. Kromě pozitivního ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy (hyperglykemie, hypertenze, dyslipidemie a obezity) se předpokládá i přímý antiaterogenní efekt této léčby daný jejich protizánětlivým, antiagregačním a vazodilatačním účinkem [36]. Zlepšují také funkci endotelu a inhibují migraci buněk hladkého

svalstva z medie do intimy tepen. U nemocných s DM1T bylo také provedeno několik menších studií s agonisty GLP1RA. V metaanalýze, která zahrnula jak jedince léčené GLP1RA, tak gliptiny vedlo přidání inkretinové léčby k významné redukci HbA_{1c}, hmotnosti i dávek inzulínu [39]. Nebylo dokumentováno zvýšení rizika závažné hypoglykemie. Subanalýza ukázala, že k pozitivním výsledkům došlo jen při léčbě pomocí agonistů GLP1RA, kdežto podávání gliptinů nevedlo k významným změnám. Léčba GLP1RA tak zřejmě představuje atraktivní adjuvantní léčbu i pro nemocné s DM1T, nicméně stejně jako v případě glifozinů zatím chybí důkazy, že by u této skupiny nemocných byla spojena i s redukcí makrovaskulárních komplikací [40].

Hyperglykemie a další rizikové faktory související s diabetem

Hyperglykemie představuje závažnější KV rizikový faktor u nemocných s DM1T než u nemocných s DM2T, u nichž se na KV riziku větší měrou podílí další rizikové faktory jako dyslipidemie či hypertenze [2,9,41]. Na základě dlouhodobého sledování nemocných s DM1T ze studie DCCT/EDIC byly jako nejvýznamnější rizikové faktory KV onemocnění stanoveny věk a průměrný HbA_{1c} [42]. Glykovaný hemoglobin a trvání diabetu patřily k hlavním prediktorům KV příhod také v dalších studovaných kohortách diabetiků 1. typu (studie EDC, Swedish National Diabetes Register apod) [2]. Hladina HbA_{1c} silně korelovala zejména s rizikem fatálních KV příhod [12].

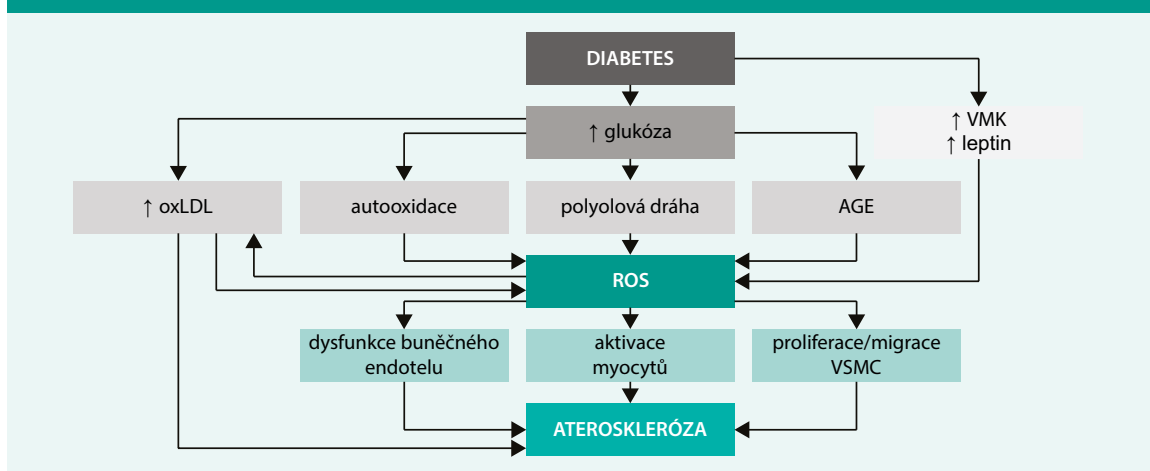
Chronická hyperglykemie akceleruje aterosklerotický proces především indukci oxidativního stresu a zvýšením tvorby reaktivních forem kyslíku [43]. Uplatňuje se cesta aktivace proteinkinázy C a nukleárního faktoru κB (NF-κB), hexozaminová signalizační cesta, glykooxidace a lipoperoxidace. Oxidační stres potencuje endotelovou dysfunkci vyjádřenou tendencí k vazospazmům, zvýšenou adhezí zánětlivých buněk a aktivovaných krevních

destiček, které spolu s hyperkoagulačním stavem a chronickým zánětem přispívají k cévnímu poškození diabetiků (schéma). Tyto patofyziologické mechanismy nepostihují pouze intimu, ale promítají se také do funkčních a morfologických změn dalších arteriálních vrstev vedoucích k jejich zvýšené rigiditě. Zvýšená tuhost cévní stěny je faktorem, který potencuje aterosklerotický proces a podílí se také na patogenezi dalších KV onemocnění [9].

Během dlouhodobého sledování nemocných s DM1T (DCCT/EDCT) bylo prokázáno, že intenzifikovaná inzulínová terapie (během 6,5 let studie DCCT) vedla ve srovnání s konvenční terapií k významné redukci incidence hlavních KV příhod o 32 % [44]. Existují data ze švédského registru (Swedish National Diabetes Register), která ukazují, že používání inzulínových pump u nemocných s DM1T bylo při porovnání s intenzifikovanou injekční léčbou spojeno s 23% poklesem celkové mortality, 42% snížením KV mortality a 45% poklesem úmrtí na ICHS [45]. Kromě zlepšení glykemické kompenzace, redukce glykemické variability a snížení rizika hypoglykemie se předpokládá také pozitivní efekt inzulínu na úpravu lipidového spektra (viz výše) [2,9].

Diabetické onemocnění ledvin představuje u DM1T samostatný KV rizikový faktor [12]. Jak albuminurie, tak pokles glomerulární filtrace negativně ovlivňují osud nemocných. Přítomnost diabetické nefropatie je automaticky řadí do kategorie osob s velmi vysokým KV rizikem (tab. 1). Terapie diabetického onemocnění ledvin spočívá v adekvátní glykemické kontrole, léčbě hypertenze s preferencí ACE inhibitorů nebo sartanů a ev. v restrikci příjmu proteinů (0,8 g/kg na den u jedinců, kteří nejsou dialyzováni) [15,20]. K redukcí KV rizika nemocných s CKD přispívá i optimální léčba dyslipidemie [9,14]. Zatím nejsou k dispozici informace, zda pozitivní ovlivnění diabetické nefropatie pomocí glifozinů dokumentované u nemocných s DM2T můžeme extrapolovat i na jedince s DM1T. Mohla by na to odpovědět

Schéma. Podíl chronické hyperglykemie na patogenezi aterosklerózy. Upraveno podle [43]



AGE – konečné produkty pozdní glykace oxLDL – oxidované LDL-částice VMK – volné mastné kyseliny VSMC – buňky cévní hladké svaloviny ROS – reaktivní formy kyslíku

probíhající studie s empagliflozinem (EMPA-KIDNEY), která je zaměřená na renální a KV ukazatele u jedinců s CKD a zahrnuje také nemocné s DM1T.

Diabetici mají častější výskyt trombotických komplikací, včetně pokročilých aterosklerotických lézí. Na protrombogenním stavu se podílí dysfunkce endotelu, zvýšená adheze i agregace trombocytů, zvýšená generace trombinu, hyperfibrinogenemie, inhibice plazminu (zvýšení hladin inhibitoru aktivátoru plazminogenu – PAI-1) a chronický zánět [46]. Dle aktuálních doporučení [15] zůstává antiagregační léčba v primární prevenci rezervovaná jen ke zvážení u diabetiků s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem. Plně je pak indikovaná u diabetiků v sekundární prevenci KV chorob.

Detekce aterosklerózy u asymptomatických jedinců

Současná doporučení [15] v případě podezření na aterosklerotické KV onemocnění diabetiků doporučují kromě klidového EKG vyšetření a echokardiografie také zvážit ultrasonografické vyšetření karotických a femorálních tepen. Není doporučeno rutinně měřit společnou tloušťku vrstvy intimy a medie. Za průkaz subklinické aterosklerózy, který může modifikovat rizikovou kategorii nemocného, se považuje pouze nález aterosklerotického plátu [14]. Modifikovat KV riziko lze také na základě vyšetření ABI (ankle-brachial index). Stanovení kalciového skóre pomocí CT může být zváženo u asymptomatických jedinců se středním KV rizikem. Pro screening ICHS u asymptomatických nemocných s diabetem pak mají být zvažovány CT koronarografie a funkční zátěžová vyšetření. Kromě rutinního stanovení albuminurie nejsou doporučeny žádné další biochemické markery KV poškození [15].

Závěr

Ateroskleróza je podkladem makrovaskulárních komplikací nemocných s DM1T, které reprezentují hlavní příčinu jejich zvýšené mortality i morbidit. Má určité spe-

cifické rysy, které zřejmě vyplývají z odlišného podílu jednotlivých rizikových faktorů a délky jejich působení. Intenzivní kontrola glykemie, lipidů a krevního tlaku spolu s režimovými opatřeními (sbočujícími v zanechání kouření, zvýšení fyzické aktivity a dosažení optimální tělesné hmotnosti) a použití antiagregační terapie u vybrané skupiny nemocných jsou v současné době neúčinnější prostředky k regresi, či alespoň zastavení progresu aterosklerotických změn (tab. 2). Pro další ovlivnění KV rizika diabetiků se jeví jako perspektivní také přidání některých neinzulinových antidiabetik (gliflozinů, agonistů GLP1RA či metforminu) a u obézních jedinců pak využití možností bariatrické chirurgie. Nicméně jednoznačný průkaz o účinnosti těchto terapeutických opatření na redukci KV onemocnění u jedinců s DM1T zatím chybí. Komplexní přístup zahrnující nejen adekvátní kompenzaci glykemie, ale též intervenci dalších rizikových faktorů tedy z dnešního pohledu představuje u této skupiny pacientů nejlepší způsob ovlivnění aterosklerotického procesu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Literatura

1. Diabetologie, péče o diabetiky. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Dostupné z WWW: <<https://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/diabetologie-pece-diabetiky>>.
2. Schofield J, Ho J, Soran H. Cardiovascular. Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2019; 10(3): 773–789. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-0612-8>>.
3. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD et al. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(3): 198–206. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70248-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70248-7)>.
4. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006; 29(4): 798–804. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.29.04.06.dc05-1433>>.

Tab. 2. Souhrn hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob u nemocných s diabetem včetně jejich cílových hodnot. Upraveno podle ESC/EASD doporučení z roku 2019 [15]

rizikový faktor	cíle, cílové hodnoty, doporučení
lipidy	viz tab. 1
krevní tlak	cílová hodnota systolického krevního tlaku pro většinu dospělých je 130 mm Hg, pokud nemocní tolerují < 130 mm Hg, ale neměla by klesnout < 120 mm Hg; u starších nemocných (> 65 let) by měla být v intervalu 130–139 mm Hg
glykemická kontrola	pro většinu dospělých je cílová hodnota HbA _{1c} < 53 mmol/mol; méně přísná cílová hodnota HbA _{1c} < 64 mmol/mol (případně i < 75 mmol/mol) může být vhodná pro seniory; přísnější cílová hodnota HbA _{1c} < 48 mmol/mol může být navržena individuálně, pokud není spojena s výskytem významné hypoglykemie nebo jiných nepříznivých účinků léčby
protrombogenní stav	antiagregační léčba je indikovaná pouze u nemocných s vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem
kouření	zanechání kouření je striktně doporučeno
fyzická aktivita	střední až intenzivní aktivita ≥ 150 min/týden kombinující aerobní cvičení a odporový trénink
tělesná hmotnost	důraz na stabilizaci hmotnosti u diabetiků s nadváhou nebo obézních na základě kalorické rovnováhy a na redukci hmotnosti u jedinců s poruchou glukózové tolerance, aby se zabránilo rozvoji diabetu
dietní návyky	u obézních pacientů se doporučuje snížení kalorického příjmu; není stanoveno ideální zastoupení sacharidů, bílkovin a tuků pro všechny nemocné s diabetem

5. Harjutsalo V, Thomas MC, Forsblom C et al. FinnDiane Study Group. Risk of coronary artery disease and stroke according to sex and presence of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(12): 2759–2767. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13456>>.
6. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N et al. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2018; 262: 66–70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.099>>.
7. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S et al. [DCCT/EDIC Research Group]. The effect of intensive glycaemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006; 55(12): 3556–3565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db06-0653>>.
8. Holte KB, Svantesson M, Hanssen KF et al. Undiagnosed coronary artery disease in long-term type 1 diabetes. The Dialong study. *J Diabetes Complications* 2019; 33(5): 383–389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.01.006>>.
9. Karásek D. Diabetická dyslipidemie. Maxdorf: Praha 2018. ISBN 978–80–7345–556–9.
10. Kanter JE, Johansson F, LeBoeuf RC et al. Do glucose and lipids exert independent effects on atherosclerotic lesion initiation or progression to advanced plaques? *Circ Res* 2007; 100(6): 769–781. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000259589.34348.74>>.
11. Djaberi R, Schuijff JD, Boersma E et al. Differences in atherosclerotic plaque burden and morphology between type 1 and 2 diabetes as assessed by multislice computed tomography. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1507–1512. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0320>>.
12. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2843–2863. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1720>>.
13. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators]. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117–125. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)6104-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)6104-X)>.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
16. Lee SI, Patel M, Jones CM et al. Cardiovascular disease and type 1 diabetes: prevalence, prediction and management in an ageing population. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(6): 347–374. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2040662215598502>>.
17. Nathan DM, Bayless M, Cleary P et al. [DCCT/EDIC Research Group]. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013; 62(12): 3976–3986. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db13-1093>>.
18. Chillarón JJ, Sales MP, Flores-Le-Roux JA et al. Insulin resistance and hypertension in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2011; 25(4): 232–236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2011.03.006>>.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. [ESC Scientific Document Group]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>>.
20. [American Diabetes Association]. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1): S105–S118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S010>>.
21. Pan A, Wang Y, Talaei M et al. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* 2015; 132(19): 1795–1804. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926>>.
22. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA et al. [Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group]. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 2009; 169(14): 1307–1316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.193>>.
23. Schechter R, Reutrakul S. Management of Severe Insulin Resistance in Patients with Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2015; 15(10): 77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-015-0641-2>>.
24. Gingras V, Leroux C, Fortin A et al. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab* 2017; 43(3): 217–222. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.10.007>>.
25. Merger SR, Kerner W, Stadler M et al. DPV Initiative; German BMBF Competence Network Diabetes mellitus. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 119: 48–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.003>>.
26. Bramante CT, Lee CJ, Gudznov KA. Treatment of Obesity in Patients With Diabetes. *Diabetes Spectr* 2017; 30(4): 237–243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/ds17-0030>>.
27. Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C et al. Short-term effects of a low carbohydrate diet on glycaemic variables and cardiovascular risk markers in patients with type 1 diabetes: a randomized open-label crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10): 1479–1484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12953>>.
28. Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N et al. [EPCS Group]. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2012; 55(8): 2132–2141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2550-0>>.
29. Yardley JE, Hay J, Abou-Setta AM et al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106(3): 393–400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.09.038>>.
30. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K et al. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012; 55(3): 542–551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2403-2>>.
31. Kirwan JP, Aminian A, Kashyap SR et al. Bariatric Surgery in Obese Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(6): 941–948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-2732>>.
32. Höskuldsdóttir G, Ekelund J, Miftaraj M et al. Type 1 diabetes and obesity: Could bariatric surgery be safe and beneficial option? Presented at: European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting; Sept. 16–20, 2019. Barcelona, Spain.
33. Liu C, Wu D, Zheng X et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(12): 142–148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2014.0190>>.
34. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I et al. [REMOVAL Study Group]. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8): 597–609. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30194-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30194-8)>.
35. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139(17): 2022–2031. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>>.

36. Khat DZ, Husain M. Molecular Mechanisms Underlying the Cardiovascular Benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Curr Diab Rep* 2018; 18(7): 45. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-018-1011-7>>.
37. Chen J, Fan F, Wang JY et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 44128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep44128>>.
38. Llano A, McKay G, Fisher M. SGLT inhibitors for people with type 1 diabetes. *Prac Diabetes* 2019. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/pdi.2222>>.
39. Wang W, Gao Y, Chen D et al. Efficacy and safety of incretin-based drugs in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 129: 213–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.05.007>>.
40. Guyton J, Jeon M, Brooks A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 1 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76(21): 1739–1748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxz179>>.
41. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59(11): 2298–2307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>>.
42. [Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group]. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2016; 65(5): 1370–1379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db15-1517>>.
43. Bo Hyun Kim BH, Son SM. Mechanism of Developing Diabetic Vascular Complication by Oxidative Stress. *J Korean Endocr Soc* 2006; 21(6): 448–459. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3803/jkes.2006.21.6.448>>.
44. [Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group]. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39(5): 686–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1990>>.
45. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350: h3234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3234>>.
46. Patti G, Cavallari I, Andreotti F et al. Working Group on Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(2): 113–130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41569-018-0080-2>>.

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

✉ david.karasek@fnol.cz

III. interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 28. 10. 2019

Přijato po recenzi: 12. 11. 2019