

Rizikové faktory, mortalita a výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetes mellitus

Úvod

Pacienti s diabetes mellitus (DM) 2. typu mají v porovnání s obecnou populací 2 – 4krát vyšší riziko výskytu kardiovaskulárních (KV) příhod a úmrtí. Výsledky randomizovaných klinických studií podporují řadu intervencí zaměřených na izolované rizikové faktory, jako jsou zvýšené hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), krevního tlaku (TK) a cholesterolu, s cílem prevence či oddálení komplikací diabetu. Vliv komplexní intervence rizikových faktorů prostřednictvím režimových opatření a farmakoterapie byl zkoumán ve studii Steno 2, která prokázala dlouhodobé snížení rizika KV příhod a úmrtí u pacientů, u kterých byly rizikové faktory kontrolovány, ve srovnání s nemocnými, kteří byli přiřazeni k obvyklé péči a u nichž nebyly rizikové faktory dostatečně kontrolovány. Míra, do jaké může být prostřednictvím těchto intervencí vyšší riziko KV příhod a úmrtí spojeného s DM 2. typu sníženo, však zůstává nejasná.



Cíl studie

Cílem této studie bylo zhodnotit riziko KV příhod a úmrtí u pacientů s DM 2. typu v porovnání s kontrolami, a to ve vztahu k věku a pěti hlavním rizikovým faktorům, zahrnujícím kouření, zvýšenou hodnotu HbA_{1c} , LDLcholesterolu (LDLC) a krevního tlaku a albuminurii. Zjišťována byla dále míra asociace mezi jednotlivými rizikovými faktory a výskytem KV příhod a úmrtí.

Metodika

Jednalo se o rozsáhlou kohortovou studii, která porovnávala výsledky pacientů s DM 2. typu evidovaných ve Švédském národním diabetickém registru oproti kontrolám s korekcí na věk, pohlaví a místo bydliště. Výsledky pacientů s DM 2. typu byly vyhodnocovány na základě věku (věkových kategorií) a přítomnosti pěti rizikových faktorů, zahrnujících kouření, zvýšenou hodnotu HbA_{1c} (tj. $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ nebo 53 mmol/mol), zvýšený LDLC (tj. $LDLC \geq 2,5 \text{ mmol/l}$), zvýšený TK (tj. $TK \geq 140/80 \text{ mm Hg}$) a albuminurii.

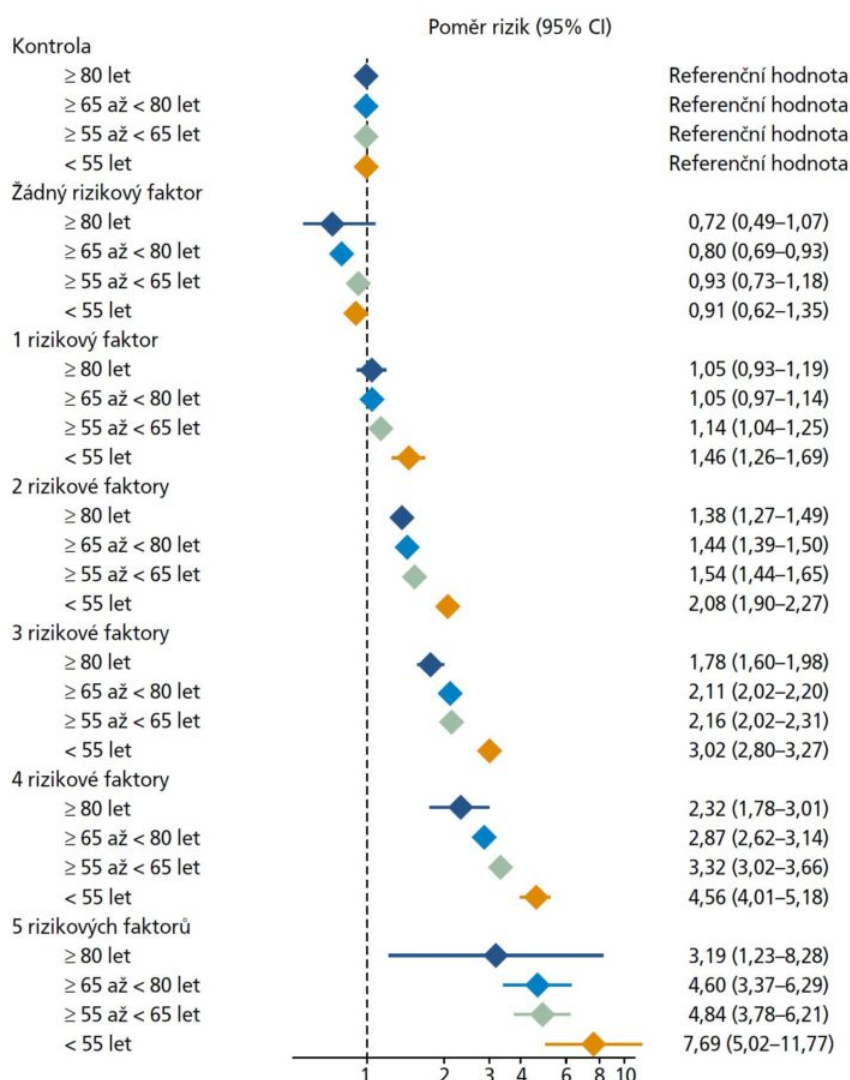
Ke sledovaným parametrům patřily úmrtí z jakékoliv příčiny, výskyt fatálního nebo nefatálního infarktu myokardu (IM), fatální nebo nefatální cévní mozkové příhody (CMP) a hospitalizace pro srdeční selhání (SS); k odhadu rizika těchto parametrů asociovaného s kouřením a dalšími proměnnými nacházejícími se

mimo cílová rozmezí byl využit Coxův regresní model. Zkoumána byla také míra asociace mezi různými rizikovými faktory a sledovanými parametry.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 271 174 pacientů s DM 2. typu (z toho u 96 673 byly k dispozici kompletní údaje týkající se všech pěti rizikových faktorů) a 1 355 870 kontrol. Průměrný věk pacientů byl 60,6 roku a průměrné trvání diabetu bylo 4,5 roku. Průměrná hodnota HbA_{1c} byla 7,02 %, průměrná hodnota LDLc byla 3,00 mmol/l, průměrná hodnota TK byla 138/79 mm Hg a průměrný index tělesné hmotnosti (BMI) byl 30,4. 17 % pacientů bylo současnými kuřáky. Medián délky sledování dosáhl 5,7 let; během této doby bylo zaznamenáno 175 345 úmrtí, z toho 13,9 % v kohortě pacientů s DM 2. typu a 10,1 % ve skupině kontrol.

obrázek 1 Riziko infarktu myokardu u pacientů s DM 2. typu v porovnání s kontrolami v závislosti na věku (věkové kategorii) a počtu přítomných rizikových faktorů (Podle 1)

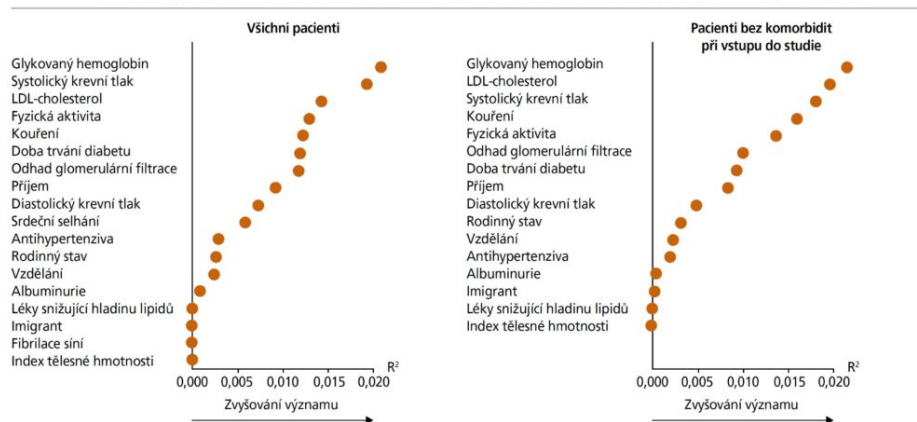


Riziko sledovaných parametrů se u pacientů s DM 2. typu lineárně zvyšovalo se stoupajícím počtem rizikových faktorů a naopak se snižovalo se stoupajícím věkem pacientů – nejnižší riziko KV příhod a úmrtí tedy bylo zaznamenáno u pacientů s DM 2. typu ve věku ≥ 80 let, kteří neměli žádný rizikový faktor: HR pro mortalitu u těchto nemocných činil 0,99 (95% CI: 0,84–1,17), HR pro IM byl 0,72 (95% CI: 0,49–1,07),

HR pro CMP činil 0,95 (95% CI: 0,74–1,22) a HR pro hospitalizaci pro SS byl 1,12 (95%CI: 0,89–1,14). Naproti tomu nejvyšší riziko měli pacienti v nejnižší věkové kategorii (< 55 let) se všemi pěti rizikovými faktory, u nichž HR pro mortalitu činil 4,99 (3,43–7,27), HR pro IM byl 7,69 (5,02–11,77), HR pro CMP činil 6,23 (3,22–12,05) a HR pro hospitalizaci pro SS byl dokonce 11,35 (7,16–18,01). Riziko IM u pacientů s DM 2. typu v závislosti na věku (věkové kategorii) a počtu přítomných rizikových faktorů znázorňuje **obrázek 1**.

V celém souboru pacientů s DM 2. typu (tj. nezávisle na věku), kteří neměli žádný rizikový faktor, bylo riziko úmrtí z jakékoliv příčiny pouze o 6 % vyšší v porovnání s kontrolami (HR: 1,06; 95% CI: 1,00–1,12), riziko IM bylo statisticky významně nižší o 16 % (HR: 0,84; 95% CI: 0,75–0,93) a riziko CMP bylo nevýznamně nižší o 5 % (HR: 0,95; 95% CI: 0,84–1,07), naproti tomu riziko hospitalizace pro SS bylo signifikantně vyšší o 45 % (HR: 1,45; 95% CI: 1,34–1,57).

obrázek 2 Relativní význam jednotlivých rizikových faktorů z hlediska predikce infarktu myokardu u pacientů s DM 2. typu v porovnání s kontrolami v závislosti na věku (věkové kategorii) a počtu přítomných rizikových faktorů (Podle 1)



Co se týká významu jednotlivých rizikových faktorů, pěti nejsilnějšími prediktory úmrtí z jakékoliv příčiny byly kouření, fyzická aktivita, rodinný stav, hodnota HbA_{1c} a užívání statinů (resp. hypolipidemik); hodnota HbA_{1c} nižší, než jaká je v současné době doporučována, byla asociována s nižším rizikem úmrtí. Nejsilnějšími prediktory rizika IM byly hodnota HbA_{1c}, systolický krevní tlak, hodnota LDLC, fyzická aktivita a kouření (**obrázek 2**). Nejsilnějšími prediktory rizika CMP byly hodnota HbA_{1c}, systolický krevní tlak, trvání diabetu, fyzická aktivita a fibrilace síní, přičemž hodnoty HbA_{1c} a systolického TK nižší, než jaké jsou v současné době doporučovány, byly spojeny s nižším rizikem úmrtí. Nejsilnějšími prediktory hospitalizace pro SS pak byly fibrilace síní, BMI, fyzická aktivita, hodnota glomerulární filtrace a hodnota HbA_{1c}. Riziko hospitalizace pro SS bylo hraničně nižší u pacientů s hodnotou HbA_{1c} < 7 %.

Závěr

Tato rozsáhlá kohortová studie ukazuje, že u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří mají všech pět sledovaných rizikových faktorů v cílovém rozmezí, se v porovnání s běžnou populací neliší jejich kardiovaskulární riziko (riziko úmrtí, infarktu myokardu a výskytu cévní mozkové příhody). Hlavními prediktory vyššího rizika infarktu myokardu u pacientů s diabetem byly zvýšená hodnota HbA_{1c}, vyšší hodnoty systolického TK a zvýšená hladina LDL-cholesterolu, než jsou doporučená rozmezí.

Literatura

1 Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2018;379:633–44.

Komentář ke studii

Prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně a II. interní klinika LF MU, Brno

Diabetes mellitus (DM) je jedním z hlavních rizikových faktorů aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Riziko pacienta s DM, který neprodělal žádnou kardiovaskulární příhodu, je srovnatelné s rizikem nediabetika, který již takovou příhodu prodělal.¹ Na výši rizika ASKVO se podílí (kromě kompenzace DM) přítomnost renálního poškození (albuminurie, snížení glomerulární filtrace), a toto riziko dále navyšuje přítomnost dalších rizikových faktorů (RF), které jsou s DM často sdruženy – hypertenze a hypercholesterolemie.² Nezávislým RF pro ASKVO (bez ohledu na DM) je kouření. Je proto důležité znát odpovědi na otázky: **1.** který z uvedených RF má u pacientů s DM největší vliv na konkrétní KV příhody i na celkovou mortalitu; **2.** zda dobrá kompenzace (tedy eliminace) jednotlivých RF může riziko ASKVO u pacientů s DM snížit na úroveň nediabetiků; **3.** jakou roli hraje věk, ve kterém jsou RF přítomny a intervenovány. Odpovědi na tyto otázky přináší studie publikovaná v roce 2018 v časopise New England Journal of Medicine.³

Šlo o velkou kohortovou studii (271 174 pacientů s DM 2. typu vedených ve Švédském národním registru a kontrolní soubor 1 355 870 osob bez DM s korekcí na věk, pohlaví a místo bydliště), která porovnávala riziko úmrtí z jakékoliv příčiny, akutního infarktu myokardu (IM), cévní mozkové příhody (CMP) a hospitalizace pro srdeční selhání v předem definovaných věkových skupinách: < 55 let, 55 až < 65 let, 65 až < 80 let a ≥ 80 let. Výše rizika byla hodnocena v závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti pěti hlavních RF: kouření, zvýšený glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}), zvýšený LDLcholesterol (LDLC), zvýšený systolický krevní tlak (TK) a přítomnost albuminurie. Hodnocen byl dále vliv eliminace jednotlivých RF (resp. dosažení jejich optimálních hodnot) na sledované klinické příhody.

Hlavní výsledky studie jsou uvedeny v redakčně zpracovaném výtahu z uvedené studie a je nutno předeslat, že závěry z této studie lze vztahovat pouze na pacienty s DM 2. typu. Není překvapením, že riziko sledovaných příhod se lineárně zvyšovalo s počtem přítomných RF, a to ve všech věkových kategoriích. Navýšení rizika se stoupajícím počtem RF bylo ale odlišné v jednotlivých věkových skupinách a záviselo velmi významně právě na věku osob s DM, kdy vzestup rizika se s věkem lineárně snižoval: největší nárůst rizika ASKVO a úmrtí byl ve skupině osob s DM mladších 55 let, a nejmenší nárůst naopak ve věkové skupině nad 80 let. V kontextu toho je nutné si uvědomit, že nešlo o absolutní riziko, ale o riziko

relativní, porovnávané s rizikem nediabetiků stejného věku a pohlaví a shodných v řadě dalších parametrů, na které byly obě skupiny korigovány. Vyplývá z toho ale jeden velmi důležitý fakt, který je potřeba zohlednit v přístupu

k léčbě pacientů s DM, a to, že nejvyšší nárůst rizika ASKVO a také úmrtí z jakékoliv příčiny mají ve srovnání s nediabetiky mladší osoby s DM ve věku pod 55 let. Intervence jednotlivých RF by tedy měla být nejvíce agresivní právě v této věkové skupině, protože eliminace RF zde přinese největší prospěch ve smyslu snížení výskytu ASKVO i úmrtí a zlepšení prognózy. Naopak v čím pozdějším věku jsou jednotlivé RF (byť úspěšně) intervenovány, tím menší dopad má tato intervence na zlepšení prognózy osob s DM ve srovnání s osobami bez diabetu. Velmi dobrou zprávou z této studie je také zjištění, že při nepřítomnosti všech pěti sledovaných hlavních RF je riziko ASKVO i riziko úmrtí u pacientů s DM prakticky na úrovni rizika nediabetiků (s výjimkou rizika srdečního selhání, které zůstávalo zvýšené i v nepřítomnosti sledovaných RF).

Jaká je z tohoto pohledu situace v běžné klinické praxi, tedy jak časně jsou nejčastější RF (hypertenze a hypercholesterolemie), a to nejen u pacientů s DM, v praxi intervenovány? Při stanovení diagnózy hypertenze je její farmakoterapie většinou zahajována ihned, zatímco zahájení farmakoterapie hypercholesterolemie je často odkládáno s konstatováním (pacienta či lékaře), že ještě počkáme, zda nedojde k úpravě krevních lipidů po změnách životního stylu (změna stravy, fyzická aktivita). V praxi k tomu ale prakticky nikdy nedojde a hypercholesterolemie musí být nakonec stejně korigována farmakoterapií. Statiny jsou tak bohužel nasazovány často s několikaletým odkladem, což může prognózu (především mladších) pacientů s DM významně zhoršit. Naším cílem by proto mělo být intervenovat hypertenzi i hypercholesterolemii (a to nejen u diabetiků) co nejdříve po stanovení diagnózy, ideálně zahájit terapii současně. Současné zahájení terapie hypertenze i hypercholesterolemie může také zlepšit adherenci pacientů k této dlouhodobé terapii.⁴ Takovýto přístup je ostatně v souladu s nejnovějšími Evropskými doporučeními pro terapii dyslipidemií.⁵ Stejně důležité jako dosažení optimálních hodnot systolického TK i LDLC však je udržet pacienty dlouhodobě na této terapii, protože špatná adherence k farmakoterapii opět kardiovaskulární morbiditu zvyšuje.⁶ Adherence se zhoršuje s počtem užívaných tablet, a jelikož pacienti s DM s komorbiditami často užívají celou řadu léků, je pro udržení pacientů na dlouhodobé terapii ideální podávat statiny s antihypertenzivy ve formě fixních kombinací.⁷

Zajímavé jsou i výsledky diskutované studie, sledující relativní významnosti (asociaci) jednotlivých RF s konkrétními sledovanými cíli. Význam jednotlivých RF pro konkrétní cílový parametr se částečně lišil v závislosti na tom, zda tento RF byl přítomen již na začátku sledování pacientů s DM. Nicméně hlavními RF pro srdeční selhání byly fibrilace síní, index tělesné hmotnosti (BMI), fyzická aktivita a hodnota HbA_{1c}. Pro CMP byly hlavními rizikovými faktory HbA_{1c}, systolický TK, fyzická aktivita a trvání diabetu, přičemž významnějšími RF než LDLC zde byla např. fibrilace síní a kouření. Naopak pro akutní IM byl LDLC druhým nejvýznamnějším rizikovým faktorem hned za HbA_{1c}, následovaný STK, fyzickou aktivitou a kouřením. To, že byl LDLC shledán významnějším RF pro IM než pro CMP, asi není překvapením. Ostatně svědčí pro to i výsledky intervenčních studií se statiny, ve kterých snížení koncentrace LDLC vedlo k podstatně většímu snížení rizika IM než CMP.⁶ Nicméně protože v klinické praxi nevíme, zda u pacienta s DM hrozí v budoucnu CMP nebo IM, je nutné intervenovat současně jak krevní tlak, tak i hladinu cholesterolu.

Ve studii bylo zjišťováno také to, zda snížení systolického TK, HbA_{1c} a LDLC pod stanovené hodnoty dále snižuje i riziko klinických cílových příhod. Při poklesu HbA_{1c} i pod stanovenou cutoff hodnotu se riziko úmrtí z jakékoliv příčiny i riziko CMP dále snižovalo; riziko CMP klesalo i při poklesu systolického TK pod stanovené cutoff hodnoty. Riziko IM se lineárně snižovalo s poklesem HbA_{1c}, systolického TK a LDLC. V kontextu těchto výsledků je ale třeba vzít v úvahu to, jak byla v této studii definována přítomnost sledovaných základních RF. Za zvýšený HbA_{1c} byla považována jeho hodnota ≥ 53 mmol/l, za zvýšený

systolický krevní tlak hodnota ≥ 140 mm Hg, za zvýšený diastolický krevní tlak ≥ 80 mm Hg a zvýšený LDL-C byl definován hodnotou $\geq 2,5$ mmol/l. Dosažení uvedených hodnot ale může být ze současného hlediska cíl málo ambiciózní, neboť za optimální kompenzaci DM je považována hodnota HbA_{1c} 43–53 mmol/l, u mladších diabetiků je cílová hodnota dokonce 42–48 mmol/mol.⁷ Optimální doporučená hodnota systolického TK pro diabetiky je < 130 mm Hg, u osob nad 65 let věku pak 130–139 mm Hg.⁷ Také cílové hodnoty LDLC jsou výrazně nižší: pro diabetiky s orgánovým postižením nebo se třemi dalšími RF je cílová hodnota LDLC $< 1,4$ mmol/l, pro většinu ostatních diabetiků (s výjimkou DM 2. typu s krátkou dobou trvání bez dalších RF a pod 50 let věku) je to hodnota $< 1,8$ mmol/l.⁵ To by vysvětlovalo, proč další snížení HbA_{1c}, systolického TK či LDLC pod cutoff hodnoty v této studii dále snižovalo riziko pacientů s DM.

Jak již bylo uvedeno, hodnota HbA_{1c} byla nejsilnějším prediktorem rizika IM a CMP a druhým nejsilnějším prediktorem rizika pro rozvoj srdečního selhání. Co nejlepší kompenzace DM je tedy pro prognózu těchto pacientů zcela klíčová. Navíc je třeba si uvědomit, že kompenzace DM ovlivňuje nepřímo i některé další RF, především hladinu krevních lipidů – při špatné kompenzaci DM se rozvíjí prakticky vždy sekundární hyperlipoproteinemie se zvýšenou koncentrací cholesterolu i triglyceridů.

Velmi důležitým výsledkem z této studie je také skutečnost, že pro riziko úmrtí z jakékoliv příčiny bylo u osob s DM nejvýznamnějším RF kouření. Nabízí se proto i otázka, zda pro délku přežití může být pro pacienta s DM, kuřáka, zanechání kouření důležitější než intervence ostatních RF. Každopádně bychom ale měli své pacienty (nejen diabetiky) včas a důrazně informovat o zásadním významu kouření jako RF, a to nejen s ohledem na ASKVO, ale i z hlediska rizika úmrtí z jiných příčin. Je otázkou, zda věnujeme této problematice dostatek času s cílem vysvětlit pacientům důvody, proč zanechat kouření, ať již s pomocí farmakoterapie či substituční terapie, nebo alespoň s doporučením poradny pro odvykání kouření.

Diskutovaná studie přinesla velmi zajímavá data, která by měla mít dopad i do běžné klinické praxe a léčby pacientů s DM. Výsledky jasně ukazují, jak zásadně důležité je pro zlepšení prognózy pacientů s DM 2. typu nekouření, dobrá kompenzace diabetu a dosažení optimální hodnoty systolického TK i LDLC. Klíčová je při tom včasnost intervence hlavních RF, neboť největší nárůst rizika ASKVO i srdečního selhání je u osob s DM pod 55 let věku. Dobrou zprávou je pak skutečnost, že současnou eliminací všech pěti uvedených hlavních RF lze snížit riziko pacientů s DM na úroveň osob bez DM.

Literatura

1. Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, et al. Patients with diabetes without significant angiographic coronary artery disease have the same risk of myocardial infarction as patients without diabetes in a realworld population receiving appropriate prophylactic treatment. *Diabetes Care* 2017; 40:1103–10.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. 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). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
3. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633–44.
4. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147–52.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDLlowering therapy among men and women: metaanalysis of individual data from 174,000 participants in 27

randomised trials. Lancet 2015;385:1397–405.

7. *Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41:255–323.*

Článok bol prevzatý a uverejnený so súhlasom odbornej redakcie Farmakoterapie. Vydanie Farmakoterapie 2021;17(4):561–720.