

Diabetes mellitus a ischemická cévní mozková příhoda

MUDr. Jiří Neumann

Iktové centrum, Neurologické oddělení, Nemocnice Chomutov o. z., KZ a. s.

V České republice žije více než 700 000 nemocných s diabetes mellitus (DM), z nichž více než 90 % je klasifikováno jako diabetici 2. typu. Vaskulární komplikace DM 2. typu jsou v současnosti častou příčinou morbidity i mortality diabetických pacientů. DM je jedním z onemocnění, které má úzký vztah k ischemické cévní mozkové příhodě (CMP). U osob s DM je prevalence ischemické CMP trojnásobná proti nediabetické populaci a rovněž mortalita diabetiků s iktem je 3× vyšší. Nedostatečná kompenzace DM je přímo úměrná riziku vzniku ischemické CMP. DM také nepříznivě ovlivňuje samotný průběh ischemické CMP a zvyšuje pravděpodobnost větších a závažnějších následků iktu.

Klíčová slova: diabetes mellitus, ischemická cévní mozková příhoda, rizikové faktory, léčba.

Diabetes mellitus and ischaemic stroke

There are more than 700,000 patients with diabetes mellitus (DM) in the Czech Republic, out of whom over 90 % are classified as type 2 diabetics. Vascular complications of type 2 DM are currently a common cause of morbidity and mortality in diabetic patients. DM is one of the diseases closely related to ischaemic stroke. In persons with DM, the prevalence of ischaemic stroke is threefold higher compared to that in the nondiabetic population, and the mortality of diabetics with stroke is also threefold higher. Insufficient compensation of DM positively correlates with the risk of developing ischaemic stroke. In addition, DM adversely affects the course of ischaemic stroke and increases the likelihood of more prominent and severe stroke sequelae.

Key words: diabetes mellitus, ischaemic stroke, risk factors, treatment.

Med. Pro Praxi 2009; 6(3): 165–166

Diabetes mellitus – rizikový faktor ischemické CMP

DM je jedním z hlavních a nezávislých rizikových faktorů ischemické CMP u mužů i žen, třebaže podle Framinghamské populační studie je závažnějším rizikovým faktorem u starších žen. Prospektivní epidemiologická data ukazují, že každý pátý pacient s ischemickým iktem má DM. Relativní riziko prvního nebo recidivujícího iktu je u diabetiků 2- až 6násobně vyšší ve srovnání s populací bez DM. Až 13 % diabetiků starších 65 let prodělá ischemický iktus a u jedinců mladších 55 let je riziko vzniku ischemické CMP až 10× vyšší oproti nediabetické populaci. U diabetiků byla sice zaznamenána nižší incidence tranzitorních ischemických atak oproti nediabetikům, ale tento fakt je zřejmě způsoben vyšší tendencí ke vzniku mozkového infarktu u nemocných s DM. DM nezvyšuje riziko hemoragického iktu.

Nedostatečná kompenzace DM s trvale vysokou glykemií zvyšuje riziko iktu u všech diabetiků. Dlouhodobé zvýšení hladiny krevního cukru o 1 mmol/l nad normu zvyšuje riziko fatální ischemické CMP až o 17 %. Chronická hyperglykemie nezvratně poškozuje cévní stěnu (endoteliální dysfunkce, hypertrofie hladkého svalstva cévní stěny), způsobuje poruchu funkce krevních destiček a koagulace, s čímž souvisí

makrovaskulární i mikrovaskulární komplikace DM. Makrovaskulární komplikace DM, které jsou v příčinném vztahu ke vzniku a rozvoji předčasné aterosklerózy jsou asociovány nejen s hyperglykemií, ale také s hyperinzulinizmem, inzulínovou rezistencí a poruchou metabolismu lipoproteinů. DM se významnou měrou podílí na akceleraci aterosklerózy magistrálních mozkových tepen se zvýšením rizika aterosklerotických iktů. Diabetici, u kterých byla zjištěna stenóza vnitřní krkavice, mají až 6× vyšší riziko ischemické CMP než pacienti bez stenózy. V diabetické populaci je také vyšší prevalence endoteliální proliferace a hyalinózy malých penetrujících arterií s fibrinoidní nekrózou, jejichž klinickými následky jsou lakunární ikty.

Významná část rizikových faktorů ischemické CMP u pacientů s DM 2. typu je spojena s metabolickým syndromem (MS). Tento syndrom je souborem rizikových faktorů, které se vyskytují společně a které vedou k předčasnému rozvoji aterosklerózy a diabetu 2. typu. Většina expertů považuje za patofyziologický podklad MS inzulínovou rezistenci, tj. sníženou schopnost využívat inzulín ke zpracování glukózy. Též bylo zjištěno, že soubor rizikových faktorů označovaný jako MS představuje významný prozánětlivý, prokoagulační, protrombogenní a proaterogenní stav, jehož riziko pro

kardiovaskulární a cerebrovaskulární nemoci je vyšší než riziko dané prostým součtem jednotlivých rizikových faktorů. V běžné klinické praxi lze pro stanovení diagnózy MS použít kritéria amerického Národního cholesterolového educačního panelu (NCEP AT III). Podle těchto kritérií hovoříme o MS v případě přítomnosti tří a více z následujících hodnot: 1. obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen; 2. sérové koncentrace triglyceridů ≥ 1,7 mmol/l; 3. HDL-cholesterol < 1 mmol/l u mužů nebo < 1,3 mmol/l u žen; 4. krevní tlak ≥ 130/85 mm Hg; 5. plazmatická glukóza ≥ 6,1 mmol.

Opatření zaměřená na ovlivnění DM v současné době směřují nejen ke snížení hyperglykemie, ale přímo i k ovlivnění hyperinzulinizmu a inzulínové rezistence. Inzulínová rezistence je přítomna u většiny pacientů s DM 2. typu. Hyperinzulinizmus a inzulínová rezistence nejsou spojeny jen s protrombogenními stavy a intravaskulární patologií, ale s řadou dalších patobiochemických pochodů podporujících destabilizaci a rupturu ateromatózního plátu, a tím dále zvyšují riziko vzniku kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod. Upravením inzulínové rezistence se sníží nejen hyperglykemie, ale může se ovlivnit i řada dalších rizikových faktorů ischemické CMP, zejména ve spojení s fyzickou aktivitou a redukcí hmotnosti. Dle

nových poznatků jednou z účinných látek pro léčbu inzulinové rezistence jsou glitazony. Při léčbě pioglitazonem (PROactive study) došlo ke statisticky významnému snížení relativního rizika smrti, koronárních a cerebrovaskulárních příhod o 16%. Tento příznivý efekt byl spojen i se snížením krevního tlaku, snížením hypertriacylglycerolemie a zvýšením HDL-cholesterolu. Za optimální kompenzaci DM se dle současných doporučení považuje hodnota glykemie nalačno pod 6,0 mmol/l, postprandiální glykemie pod 7,5 mmol/l a hodnota glykovaného hemoglobinu pod 4,5%. Zejména trvalé zvýšení glykemie po jídle nad 7,5 mmol/l je rizikem rozvoje aterosklerotických komplikací.

U nemocných s DM 2. typu se typicky vyskytuje i porucha metabolismu lipoproteinů. Tato hyperlipidemie je charakterizována hypertriacylglycerolemií, nízkou koncentrací HDL-cholesterolu a zvýšenou koncentrací malých denzních LDL s vysokým aterogenním potenciálem. Zvýšení protektivního HDL-cholesterolu se obecně považuje za faktor snižující kardiovaskulární morbiditu. V populaci diabetiků 2. typu snižuje léčba statinem riziko vaskulárních příhod včetně ischemických iktů. Heart Protection Study sledovala efekt simvastatinu u diabetické populace. V intervenované skupině bylo pozorováno snížení incidence CMP o 25%. Dle současných poznatků není doporučeno léčbu statinem ukončit ani v akutní fázi iktu, neboť jeho vysazení může být spojeno se zvýšením rizika smrti nebo těžkých následků iktu.

DM 2. typu je zpravidla provázen arteriální hypertenzí, což riziko vzniku ischemické CMP u diabetiků významně zvyšuje. Až 60–70% diabetiků 2. typu má hypertenzi, ale jen 5% z nich dosahuje cílových hodnot krevního tlaku (TK) méně než 130/80 mm Hg. Podle epidemiologických studií se riziko vzniku ischemické CMP u diabetiků zvyšuje již od hodnot TK 115/75 mm Hg. Metaanalýzy randomizovaných klinických studií prokázaly, že adekvátní léčba hypertenze může snížit incidenci CMP až o 42%. V léčbě hypertenze u diabetika hraje významnou roli i zvolený typ antihypertenziva, přičemž se upřednostňují ACE-inhibitory a sartany či jejich kombinace s diuretikem. Léčba hypertenze je v prevenci CMP zcela zásadní a u všech nemocných by mělo být dosahováno cílových hodnot TK.

Léčbou volby v sekundární prevenci ischemických iktů je antiagregační léčba, která je indikována téměř u všech diabetiků 2. typu (s výjimkou pacientů s antikoagulační léčbou

a kontraindikací antiagregační léčby). Riziko recidivy CMP je 2x vyšší u diabetiků než u nediatetiků. V klinické praxi je často užívanou látkou kyselina acetylsalicylová (ASA) – nicméně konvenčně doporučené dávky (100–200 mg denně) zřejmě nejsou u diabetiků tak efektivní jako u nemocných bez diabetu. Léčbou volby v sekundární prevenci cerebrovaskulárních příhod u nemocných s DM je fixní kombinace 25 mg ASA + 200 mg dipyridamolu (Aggrenox) podávaná 2x denně nebo blokátoru receptoru pro ADP (clopidogrel v dávce 75 mg 1x denně, Plavix).

Diabetes mellitus – akutní fáze ischemické CMP

Mozkový infarkt má vyšší mortalitu u nemocných s hyperglykemií. V akutní fázi iktu se hyperglykemie vyskytuje u 60–70% nemocných s diabetem a až u 40% nemocných bez diabetu. Hyperglykemie není spojena jen se zvýšenou mortalitou, ale i s vyšší pravděpodobností těžšího handicapu po iktu. Vysoká hladina krevního cukru je při iktu závažnou komplikací, protože potencuje acidózu a hyperosmolaritu, zvyšuje pravděpodobnost tkáňové nekrózy, dochází ke zvýšené tvorbě volných kyslíkových radikálů, potencuje anaerobní glykolýzu s následnou laktátovou acidózou, zvyšuje mitochondriální inhibici a influx kalcia do buněk a tím prohlubuje poškození nervové tkáně, zvyšuje perifokální edém a i prostupnost hematoencefalické bariéry. Hyperglykemie vede k rozsáhlejší a rychleji se rozvíjející mozkové lézi. U pacientů léčených trombolýzou se zvyšuje riziko hemoragické transformace mozkové ischemie. U nemocných s hyperglykemií je vyšší pravděpodobnost vzniku močových a respiračních infekcí, srdeční arytmie a metabolické dysbalance. Vysoká hladina krevního cukru je nezávislým prediktorem časně nemocniční mortality po CMP u diabetiků i nediatetiků. Striktní kontrola hyperglykemie s intenzivní léčbou inzulinem může významně snížit nemocniční morbiditu i mortalitu a zlepšit pacientův klinický stav. Dle současných doporučení vyžaduje hladina cukru v krvi nad 10 mmol/l okamžitou léčbu inzulinem. Dokud není známa hladina cukru v krvi, nesmí být pacientovi s příznaky iktu podávány roztoky glukózy. V prvních 24 hodinách po vzniku iktu se s ohledem na zvýšené riziko hyperglykemie a s ní spojené komplikace doporučuje užívat k náhradě tekutin intravenózní roztoky kystaloidů a to jak u diabetiků, tak i u nemocných bez diabetu.

Literatura

1. AHA Scientific Statement. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100: 1134–1146.
2. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke and death. *Arch Intern Med*. 2004; 13: 1422–1426.
3. Anděl M, Kraml P, Dlouhý P, Málková J, Hajer J. Patogeneze aterosklerózy: od metabolických změn k chronickému zánětu s aspekty střádavého onemocnění. *Prakt. Lék*. 1997; 6: 266–275.
4. Beckman JA, Greager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. *Epidemiology, pathophysiology, and management*. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
5. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes. Focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003; 26: 2181–2188.
6. Furie K, Inzucchi I. Diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008; 8(1): 12–19.
7. Gorelick PB. Stroke Prevention. *Arch Neurol*. 1995; 52(347): 355.
8. Heart Protection Study Group. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
9. Hacke W, Stengele R, Steiner T, Schuchardt V, Schwab S. Critical care of acute ischemic stroke. *Intensive Care Med* 1995; 21: 856–862.
10. Kalita Z, Souček M, Sachová M. Výskyt rizikových faktorů cévní mozkové příhody v populaci České republiky. *Prakt. Lék*. 2003; 83: 643–646.
11. Kalita Z, a kol. Akutní cévní mozkové příhody. Praha: Maxdorf, 2006: 623 s.
12. Kalita Z, Keller O, Bar M, Mikulík R, Škoda O, Neumann J. Sekundární prevence recidivy po akutní cévní mozkové příhodě (iCMP) – mozkovém infarktu/transitorní ischemické atace (TIA) a hemoragické CMPJ. *Standardy léčebných postupů a kvalita ve zdravotní péči*. Verlag Dashöfer, 2008. *NEURO/2*: 1–18 s.
13. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241(19): 2035–2038.
14. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RJ. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002; 59: 809–815.
15. Kernan WN, Inzucchi SE. Type 2 diabetes mellitus and insulin resistance: stroke prevention and management. *Curr Treat Options Neurol*. 2004; 6: 443–450.
16. Kvapil M. Diabetes mellitus a cévní mozkové příhody. *Lék Listy* 2006; 7: 19–21.
17. Mikulík R, Neumann J, Školoudík D, Václavík D. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s mozkovým infarktem. *Cesk Slov Neurol*. 2006; 4: 320–325.
18. Neumann J, Mikulík R Václavík D, Školoudík D. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů po tranzitorní ischemické atace. *Cesk Slov Neurol*. 2006; 4: 326–330.
19. Sacco RT, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 2006; 2: 577–617.
20. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu – aktualizace 2007. Česká diabetologická společnost.
21. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB. Management of risk factors. *Neurol Clin*. 1992; 10: 177–191.

MUDr. Jiří Neumann

Iktové centrum, Neurologické oddělení
Nemocnice Chomutov o. z., KZ a. s.
Kochova 1185, 430 12 Chomutov
j.neumann@nspcv.cz