

Postihnutie kardiovaskulárneho systému u diabetikov so súčasne prítomnou poruchou funkcie štítnej žľazy

Z. Schroner¹, I. Lazúrová²

¹NZZ interná a diabetologická ambulancia, Moldava nad Bodvou, Slovenská republika

²I. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika, prednostka prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc.

Súhrn: Postihnutie kardiovaskulárneho systému patrí k najčastejším a predovšetkým vo vyšších vekových skupinách k najzávažnejším klinickým prejavom porúch funkcie štítnej žľazy. Takisto diabetici, obzvlášť diabetici 2. typu, majú významný sklon ku kardiovaskulárnym ochoreniam, predovšetkým ateroskleróze a jej orgánovým komplikáciám. Pri súčasnom výskyte diabetes mellitus (DM) a funkčných porúch štítnej žľazy je riziko vzniku a vývoja rôznych foriem kardiovaskulárných ochorení veľmi vysoké. Pôsobenie hypotyreózy na kardiovaskulárny systém u pacientov s DM má dva základné aspekty. Tým, že sa znižuje bazálny metabolizmus v celom organizme, znižujú sa aj nároky na kardiovaskulárny systém. Druhým aspektom pôsobenia hypotyreózy na kardiovaskulárny systém je jej aterogénny vplyv. Hypotyreóza u diabetikov urýchľuje rozvoj dlhodobých predovšetkým makroangiopatických komplikácií. Na rozdiel od hypotyreózy, u ktorej poruchy obehového systému nebývajú v popredí klinického obrazu, pri hypertyreóze patria naopak k najnápadnejším. U starších diabetikov sa hypertyreóza často prejavuje len kardiovaskulárnou symptomatológiou. Už subklinická hypertyreóza u pacientov s DM môže stimulovať kardiálnu funkciu a zvyšovať riziko fibrilácie predsiení.

Kľúčové slová: kardiovaskulárny systém – diabetes mellitus – hypotyreóza – hypertyreóza

Affection of cardiovascular system in diabetic patients with thyroid dysfunctions

Summary: Affection of cardiovascular system is one of the most frequent and – especially in higher age groups – the most serious clinical manifestations of thyroid dysfunction. Moreover, diabetics, mainly type 2 diabetes patients, have a marked predisposition to cardiovascular diseases, especially to atherosclerosis and its visceral complications. Simultaneous occurrence of diabetes mellitus (DM) and thyroid dysfunctions involves a very high risk of development and progression of various forms of cardiovascular diseases. There are two basal aspects of the influence of hypothyreosis on cardiovascular system. Decreasing basal metabolism in the whole organism reduces requirements on the cardiovascular system. The second aspect of the influence of hypothyreosis on the cardiovascular system is its atherogenic effect. Hypothyreosis in diabetics accelerates the development of chronic, primarily macroangiopathic complications. As opposed to hypothyreosis, the clinical picture of which is not characterised by cardiovascular system disorders, cardiac involvement in patients with hyperthyreosis is more pronounced. In older diabetics hyperthyreosis is often manifested only by cardiovascular symptomatology. Subclinical hyperthyreosis in DM patients may stimulate cardiac function and increase the risk of atrial fibrillation.

Key words: cardiovascular system – diabetes mellitus – hypothyreosis – hyperthyreosis

Úvod

Kardiovaskulárne (KV) ochorenia sú v súčasnosti vo vyspelých krajinách, ale aj v Slovenskej republike (SR) najčastejšou príčinou mortality, závažným spôsobom sa tiež podieľajú na zvýšenej morbidite a invalidite.

Postihnutie kardiovaskulárneho systému patrí k najčastejším a pre-

dovšetkým vo vyšších vekových skupinách k najzávažnejším klinickým prejavom porúch funkcie štítnej žľazy [1].

Takisto diabetici, obzvlášť diabetici 2. typu, majú významný sklon ku kardiovaskulárnym ochoreniam, predovšetkým ateroskleróze a jej orgánovým komplikáciám. Diabetes

mellitus (DM) dnes považujeme za komplexné, generalizované kardiovaskulárne ochorenie, najmä s prihliadnutím na skutočnosť, že morbidita a mortalita sa u týchto pacientov viaže s kardiovaskulárnymi problémami [2].

Pri súčasnom výskyte DM a funkčných porúch štítnej žľazy je riziko

Tab. 1. Porovnanie výskytu niektorých vybraných kardiovaskulárnych ochorení pri hypertyreóze, hypotyreóze a diabetes mellitus.

	Kardiovaskulárne ochorenia			
	Srdcové zlyhanie	Aterosklerotické kardiovaskulárne choroby	Artériová hypertenzia	Dysrhythmie
Hypertyreóza	+	–	S	A
Hypotyreóza	–	+	D	V
Diabetes mellitus	++	++	D	–

Vysvetlivky: – – nevyskytujúce sa, + – môže sa vyskytnúť, ++ – bežne sa vyskytujúce, S – systolická, D – diastolická, A – predsieňové, V – komorové

Tab. 2. Tri potencionálne mechanizmy účinku tyreoidálnych hormónov na kardiovaskulárny systém.

1. Priamy efekt tyreoidálnych hormónov na srdcové tkanivo prostredníctvom jadrových receptorov pre T3
2. Interakcia so sympatikovým nervovým systémom
3. Zmeny periférnej cirkulácie a energetického metabolizmu

vzniku a vývoja rôznych foriem kardiovaskulárnych ochorení veľmi vysoké.

V tab. 1 je porovnanie výskytu niektorých vybraných kardiovaskulárnych ochorení pri hypertyreóze, hypotyreóze a diabetes mellitus [3].

Účinky hormónov štítnej žľazy na kardiovaskulárny systém

Účinky tyreoidálnych hormónov na kardiovaskulárny systém sú známe už viac ako 200 rokov od doby, kedy bol prvýkrát popísaný klinický obraz ochorení štítnej žľazy. Zmeny obehovej sústavy patria ku klinicky najnápadnejším prejavom tyreopatií a poruchy srdcovej činnosti môžu ohrozovať život pacienta s tyreoidálnym ochorením [4].

Hormóny štítnej žľazy ovplyvňujú kardiovaskulárny aparát komplexne. Pôsobia na KV systém priamym aj nepriamym mechanizmom.

V tab. 2 sú tri potencionálne mechanizmy účinku tyreoidálnych hormónov na kardiovaskulárny systém [5,6].

1. **Priame pôsobenie tyreoidálnych hormónov v bunke srdcového svalu** sa dotýka tak ako u všetkých

buniek génovej expresie v jadre, tak aj nejadrových štruktúr. K nejadrovým účinkom patrí ovplyvnenie transportu aminokyselín, cukrov, kalciových iónov cez bunkovú membránu. Jadrové účinky sa týkajú génovej expresie. Tyreoidálne hormóny exprimujú myozínový gén v srdci aj v kostrovom svalu. Tyreoidálne hormóny sa viažu na špeciálne receptory v jadre buniek. Trijódtyronín (T3) má približne 10krát vyššiu afinitu k jadrovým receptorom ako tyroxín (T4), a preto je biologicky oveľa účinnejší [5,7]. Doteraz sú známe 4 izoformy tyreoidálnych receptorov. V rôznych tkanivách sú prítomné α - a β -izoformy tyreoidálnych receptorov [6].

T3 ovplyvňuje pomer myozínových izoenzymov. Myozín-adenozíntrifosfát-(ATP)-áza izoenzymu V1 je účinnejšia ako myozín-ATP-áza izoenzymu V3. Srdce pri hypertyreóze obsahuje výlučne izoenzym V1, čo sa prejaví zvýšením kontrakčnej schopnosti srdca pri hypertyreóze. Pri hypotyreóze je prevaha izoenzymu V3.

Ďalším dôležitým účinkom tyreoidálnych hormónov je ovplyvnenie dĺžky diastolického relaxačného ča-

su stimulovaním kódovania mediátorej ribonukleovej kyseliny (mRNA), ktorá je zodpovedná za tvorbu Ca-dependentnej ATP-ázy v sarkoplazmatickom retikule. Ca-dependentná ATP-áza sarkoplazmatického retikula je iónová pumpa zodpovedná za pohyb vápnika z cytozolu a jeho sekvstráciu do membránových štruktúr sarkoplazmatického retikula počas diastoly. Čím vyššie je množstvo tohto enzýmu, tým viac klesá koncentrácia kalcia v cytoplazme, a tým kratšia je relaxačná doba. Navyše hormóny štítnej žľazy indukujú zvýšenie počtu kalciových kanálov v membráne sarkoplazmatického retikula, a tým prispievajú k ešte intenzívnejšej a rýchlejšej sekvstrácii vápnika počas diastoly.

Tyreoidálne hormóny zvyšujú aj aktivitu Na^+/K^+ ATP-ázy. Tento enzým je lokalizovaný v membráne srdcovej bunky. Aj v tomto prípade T3 stimuluje tvorbu mRNA zodpovednú za syntézu Na^+/K^+ ATP-ázy. Tyreoidálne hormóny celkovo ovplyvňujú enzýmy zodpovedné za výmenu iónov. Tieto enzýmy spôsobujú defosforyláciu bunkového ATP a okrem iného vysvetľujú stimulujúci efekt hormónov štítnej žľazy na spotrebu kyslíka [8].

T3 stimuluje aj tvorbu guanín-nukleotid-regulačného proteínu (GNRP).

Priamy efekt tyreoidálnych hormónov na srdcový sval je realizovaný vo všetkých prípadoch zvýšením proteosyntézy.

2. **Interakcia so sympatikovým nervovým systémom.** Tyreoidálne hormóny majú podobné účinky na srdce ako sympatikomimetiká, t.j. zvýšenie srdcovej frekvencie a vzostup kontrakčnej schopnosti myokardu. V minulosti predpokladaný efekt hormónov štítnej žľazy na zvyšovanie novotvorby katecholamínov nebol viacerými štúdiami potvrdený. Dnes sa predpokladá, že tyreoidálne hormóny spôsobujú zvýšený počet adrenergických β -receptorov, ako aj zvýšenú citlivosť kardiovaskulárneho

Tab. 3. Možné molekulárne aspekty vplyvu hormónov štítnej žľazy na myokard.

- mRNA myozínového izoenzymu V1 - rýchlosť kontrakcie
- mRNA Ca-dependentnej ATP-ázy - diastolický relaxačný čas
- mRNA Na⁺/K⁺ ATP-ázy
- β-adrenergné receptory, GNRP

Vysvetlivky: GNRP – guanín-nukleotid-regulačný proteín, mRNA – mediátorová ribonukleová kyselina, ATP – adenozíntrifosfát

Tab. 4. Základné hemodynamické zmeny pri hypotyreóze a hypertyreóze.

Parameter	Hypertyreóza	Hypotyreóza
Kontraktilita myokardu	↑	↓
Srdcová frekvencia	↑	N alebo ↓
Systolický objem	↑	↓
Minútový objem	↑	↓
Periférna vaskulárna rezistencia	↓	↑
Celkový objem krvi	↑	↓
Prietoková rýchlosť	↑	↓
Artériovenózna diferencia tenzie kyslíka	↑	N

Vysvetlivky: ↑ – zvýšený, ↓ – znížený, N – normálny

systému na katecholamíny [9]. Otázka vzťahu tyreoidálnych hormónov a adrenergného systému však ešte dodnes nie je úplne zodpovedaná [5,6].

Dôsledkom týchto zmien je, že pri *hypertyreóze* dochádza k skráteniu diastolickej relaxácie a systolickej kontrakcie myokardu, zvýšeniu systolického a minútového objemu a hypertrofii myokardu [13].

Hypertrofia myokardu pri *hypertyreóze* môže viesť k 30–50% vzostupu hmotnosti srdca. Stav je však plne reverzibilný dosiahnutím eutyreózy [5,10]. Hypertrofia myokardu je dôsledkom jednak vyššie popísaných metabolických zmien, ale aj zvýšením systolickej nálože pri zvýšenom minútovom objeme pri *hypertyreóze* [1].

Účinky *nedostatku hormónov štítnej žľazy* na obehový systém – v myokarde dochádza k zložitým zmenám, z ktorých je najdôležitejší pokles Ca-dependentnej ATP-ázy, pokles mRNA

pre tento enzým a zníženie citlivosti adrenergných receptorov. Dôsledkom týchto a ďalších zmien je predĺženie diastolickej relaxácie a zníženie systolického a minútového objemu [1].

V tab. 3 sú zhrnuté možné molekulárne aspekty vplyvu hormónov štítnej žľazy na myokard [8].

3. Zmeny periférnej cirkulácie a energetického metabolizmu. Tyreoidálne hormóny ovplyvňujú cievny systém zvýšením spotreby kyslíka, poklesom arteriálnej rezistencie a vzostupom venózneho návratu. Pri *hypertyreóze* je zvýšená spotreba kyslíka v periférnych tkanivách, dochádza k akcelerácii bunkového metabolizmu, a tým k zvýšeným nárokom na krvné zásobenie tkanivami, a teda aj k zvýšenému srdcovému výkonu [11].

V tab. 4 sú uvedené základné hemodynamické zmeny pri *hypotyreóze* a *hypertyreóze* [12].

Postihnutie kardiovaskulárneho systému u diabetikov so súčasne prítomnou hypotyreózou

Klinické prejavy postihnutia

kardiovaskulárneho systému u diabetikov so súčasne prítomnou hypotyreózou

Pôsobenie hypotyreózy na kardiovaskulárny systém u pacientov s DM má dva základné aspekty. Tým, že sa znižuje bazálny metabolizmus v celom organizme, znižujú sa aj nároky na kardiovaskulárny systém. To znamená, že niektoré prejavy kardiovaskulárnych ochorení sa pri *hypotyreóze* manifestujú neskôr než v *eutyreóze*. Platí to napr. pre vznik anginózných bolestí pri ischemickej chorobe srdca (ICHS), alebo ako dekompenzácia rôznych srdcových väd a porúch. Preto sa v minulosti ojedinele doporučovalo u chorých s neovplyviteľnými obehovými poruchami vyvolať *hypotyreózu* k zmierneniu prejavov týchto chorôb.

Druhým aspektom pôsobenia *hypotyreózy* na kardiovaskulárny systém je jej *aterogénny vplyv* [1]. *Hypotyreóza* u diabetikov urýchľuje rozvoj dlhodobých predovšetkým makroangiopatických komplikácií [14]. Makroangiopatické (kardiovaskulárne) komplikácie sa vyskytujú pri DM 1. typu, ale prednostne u diabetikov 2. typu. Diabetická makroangiopatia je súhrnné označenie pre aterosklerotické prejavy na veľkých a stredných, elastických a muskulárnych tepnách diabetikov. V klinickom obraze diabetickej makroangiopatie prevládajú *postihnutia koronárnych ciev* (ICHS), *mozgových ciev* (cievna mozgová príhoda) a *končatinových ciev* (ischemická choroba dolných končatín), aj keď ateroskleróza je lokalizovaná aj v iných častiach cievneho riečiska, ako sú renálne tepny (renovaskulárna hypertenzia) a mezenterické tepny (abdominálna angína, vaskulárny ileus) [15].

V súčasnosti sú aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenia hlavne ICHS a cievne mozgové príhody (CMP) hlavnou príčinou zvýšenej morbidity a mortality takmer

vo všetkých vyspelých krajinách sveta, ale aj na Slovensku [16]. Diabetici majú dvojnásobne až štvornásobne zvýšenú morbiditu a mortalitu na aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenia v porovnaní s rovnako starými jedincami bez diabetu a KV ochorenia predstavujú až v 80 % príčinu smrti u diabetikov. Viac ako 50 % diabetikov 2. typu má známú ICHS už v čase zistenia diagnózy diabetu. Diabetici bez klinických prejavov aterosklerózy majú rovnaké kardiovaskulárne riziko ako nediabetici s klinickými prejavmi aterosklerózy. Z toho dôvodu je diabetes označovaný ako ekvivalent aterosklerózy, a teda diabetici aj bez makrovaskulárnych ochorení sú považovaní za cieľovú skupinu sekundárnej prevencie [16,17]. Napr. v slovenskom detekčnom programe vaskulárnych komplikácií diabetu bol zistený výskyt kardiovaskulárnych ochorení u 27,8 % z 3 424 novozistených diabetikov 2. typu [18].

Zmeny metabolizmu lipidov a hľadín lipidových frakcií v plazme jednoznačne podporujú rozvoj aterosklerózy nielen v experimentoch, ale v súčasnosti existujú už jednoznačné dôkazy, že aj ľahká hypotyreóza má nepriaznivý vplyv na rozvoj aterosklerózy u človeka [1]. Hak et al v svojej práci dokázali, že už subklinická hypotyreóza negatívne ovplyvňuje lipidový metabolizmus a je nezávislým rizikovým faktorom pre vznik infarktu myokardu [19]. Tento vplyv je u diabetikov závažnejší než u nediabetikov, obzvlášť vo vyššom veku. Bakker et al vo svojej práci našli pozitívnu asociáciu medzi tyreostimulačným hormónom (TSH) a LDL-cholesterolom u jedincov s inzulínovou rezistenciou. Teda TSH postihuje tento dôležitý kardiovaskulárny rizikový faktor, akým nesporne LDL-cholesterol je, ešte viac u pacientov, ktorí pre súčasne prítomnú inzulínovú rezistenciu už majú vysoké kardiovaskulárne riziko. Podľa autorov vysokorizikóvi pacienti s inzulínovou

rezistenciou by mali byť liečení hormónmi štítnej žľazy už vo fáze subklinickej hypotyreózy s cieľom dosiahnuť TSH na dolnej hranici fyziologického rozmedzia [20]. Lien et al vo svojej práci dokázali pozitívnu koreláciu medzi zvýšenými hodnotami TSH a homocysteínu [21]. Význam lipidov pre rozvoj aterosklerózy je dnes nespochybniteľný. Dyslipoproteínémie (vysoký LDL-cholesterol, nízky HDL-cholesterol, vysoké triacylglyceroly, prípadne kombinácia týchto faktorov) zaujímajú významné miesto medzi tzv. ovplyvniteľnými rizikovými faktormi aterosklerózy. Je dokázané, že vzostup LDL-cholesterolu o 1 % spôsobuje vzostup incidencie ICHS o 2 % [22]. Z tohto hľadiska je teda vyvolanie hypotyreózy u kardiakov z dlhodobých aspektov nevýhodné.

Hypotyreóza je jedným z klasických zástupcov *sekundárnych dyslipoproteínémii* (DLP). Incidencia manifestnej hypotyreózy u pacientov s celkovým cholesterolom viac ako 8 mmol/l sa pohybuje okolo 4 %. Subklinická hypotyreóza sa zisťuje až u 20 % žien starších ako 40 rokov s celkovým cholesterolom viac ako 8 mmol/l. Tyroxín zasahuje do metabolizmu plazmatických lipidov komplexne. Zvyšuje aktivitu lipoproteínovej lipázy a tým zrýchľuje clearance na triacylglyceroly bohatých častíc z plazmy. Tyroxín zvyšuje tiež biosyntézu LDL receptorov v hepatocytoch a zvyšuje biliárnu exkréciu cholesterolu do žlče. Znižuje transfer esterov cholesterolu z častíc HDL do ostatných lipoproteínov. V dôsledku zníženého účinku tyroxínu nachádzame pri hypotyreóze predovšetkým zvýšené hladiny LDL-cholesterolu v plazme, hodnoty triacylglycerolov sú tiež často zvýšené, je určitá tendencia k zvyšovaniu HDL, ktorá však nie je výrazná. Podľa staršej Fredericksonovej klasifikácie dyslipoproteínémii nachádzame pri hypotyreóze najčastejšie typ IIa, ale môže sa vyskytnúť aj typ IIb. Nasadenie hypolipidemické

liečby pacientovi so sekundárnou DLP následkom hypotyreózy je veľmi rizikové z hľadiska zhoršenia myopatie, ktorá môže byť súčasťou klinického obrazu manifestnej hypotyreózy, až do štádia ireverzibilného svalového poškodenia [23,24].

Aj DM 1. a 2. typu vedú k alterácii metabolizmu lipidov a lipoproteínov. DLP pri DM 1. typu je sekundárna, indukovaná je nedostatočnou kompenzáciou alebo dekompenzáciou DM 1. typu. Pre DM 1. typu je charakteristický tesný vzťah medzi kompenzáciou a zmenami koncentrácie (najmä) triacylglycerolov (TAG) a cholesterolu. Patogenéza DLP pri DM 2. typu je iná, jej zaradenie medzi sekundárne DLP je diskutabilné. Charakterizuje ju inzulínová rezistencia spojená s hyperinzulinémiou a obezitou. Pre diabetickú (inzulinorezistentnú) DLP je typické zvýšenie TAG, zníženie HDL-cholesterolu a prítomnosť malých denzných LDL častíc. Pri dekompenzáci DM 2. typu sa koncentrácie lipidov zvyšujú, ale často ani veľmi dobrá kompenzácia nevedie k absolútnej normalizácii lipidového spektra. Aj zhoršenie diabetickej mikroalbuminúrie vedie k zvýšeniu koncentrácie TAG, pri zachovaní dobrej kompenzácie DM 2. typu. Diabetická DLP je často súčasťou prítomného metabolického syndrómu [25,26].

Hypotyreóza kardiomyopatia spolu s často prítomným perikardiálnym výpotkom vedú k obrazu tzv. „myxedémového srdca“. Vzhľadom k vyššie spomínanému urýchleniu rozvoja aterosklerotických cievnych zmien pri hypotyreóze sa často nakoniec ischemická choroba srdca a myxedémová kardiomyopatia vzájomne kombinujú [27].

Situáciu ohľadom ochorení srdca u diabetikov so súčasne prítomnou hypotyreózou (ale aj hypertyreózou) môže ďalej komplikovať tiež tzv. *diabetická kardiomyopatia* (KMP). Diabetická KMP sa vyskytuje pri DM 1. aj DM 2. typu. Jedná sa o špecifické

postihnutie myokardu. Aby sme mohli hovoriť o diabetickej KMP, vyžaduje sa negatívna koronarografia, rovnako nie sú prítomné zmeny mikrocirkulácie potvrdené biopticky. Príčinou diabetickej KMP teda nie je ICHS ani choroba malých ciev. Histologicky je prítomná intersticiálna fibróza a arteriolárna hyalinizácia. Príčinou diabetickej KMP je pravdepodobne nadmerná glykácia mezenchýmových buniek stromatu v myokarde, čo vedie k zmene syntézy bielkovín a poruche diastolickej funkcie ľavej komory. Jej hemodynamickou charakteristikou je zníženie komorovej poddajnosti pri normálnej veľkosti ľavej komory. Neskôr sa pridruží systolická dysfunkcia a môže dôjsť k dilatácii ľavej komory (ĽK). Abnormality funkcie ĽK odhalíme pomocou echokardiografie (Echokg), kde zistíme poruchu diastolickej funkcie ĽK. Echokg vyšetrenie, negatívny koronarografický nález u pacienta s opakovaným srdcovým zlyhaním podporuje túto diagnózu. Väčšinou sa však diabetická KMP kombinuje s ICHS, čím pravdepodobne možno čiastočne vysvetliť aj to, že u diabetikov srdcové zlyhanie vzniká skôr a má ťažší klinický priebeh [2].

Z obehových príznakov je u diabetikov s hypotyreózou častá bradykardia, zisťuje sa spomalený pulz. Znížená činnosť štítnej žľazy býva sprevádzaná znížením srdcového výdaja v pokoji a poklesom srdcovej frekvencie, čo môže u časti pacientov viesť k vzostupu diastolického krvného tlaku. Na vzostupe diastolického krvného tlaku sa spolupodieľa aj retencia tekutín pri hypotyreóze, spolu so zvýšením rezistencie vaskulárneho systému. Hypertenzia okrem DLP môže tiež prispievať k akcelerácii aterosklerotických zmien u diabetikov so súčasne prítomnou hypotyreózou [3]. U známych hypertonikov vedie súčasne prítomná hypotyreóza často k zvýšeniu krvného tlaku, ktorý sa môže vrátiť k pôvodným hodnotám po kompenzácii hypotyreózy

[1,28]. Pri vzniku zvýšeného diastolického tlaku pri hypotyreóze sa zrejme tiež uplatňujú aj zvýšené hladiny katecholamínov, hlavne noradrenalinu, v cievnom riečisku [29].

Liečba postihnutia kardiovaskulárneho systému u diabetikov so súčasne prítomnou hypotyreózou

U diabetikov s hypotyreózou, so súčasným postihnutím kardiovaskulárneho systému, predovšetkým s prítomnou ischemickou chorobou srdca, zahajujeme substitúciu hormónmi štítnej žľazy veľmi opatrne, inak hrozí riziko výrazného zhoršenia prejavov ICHS, dokonca k vzniku akútneho infarktu myokardu. Obvykle začíname s dávkou 25 µg tyroxínu denne, niekedy len ob deň. Dávku zvyšujeme po 4–6 týždňoch o 25 µg. Plnú kompenzáciu dosahujeme až za niekoľko mesiacov. Chorého sledujeme klinicky, kontrolujeme okrem TSH, hormónov štítnej žľazy, reflexu Achillovej šľachy tiež elektrokardiogram (EKG). Niekedy však pri závažnom postihnutí kardiovaskulárneho systému nie je možné zvyšovať dávku tyroxínu a preto sme nútení sa zastaviť na rozhraní hypotyreózy a eutyreózy [1,27].

Postihnutie kardiovaskulárneho systému u diabetikov so súčasne prítomnou hypertyreózou

Klinické prejavy postihnutia kardiovaskulárneho systému u diabetikov so súčasne prítomnou hypertyreózou

Na rozdiel od hypotyreózy, kde poruchy obehového systému nebývajú v popredí klinického obrazu, pri hypertyreóze patria naopak k najnepodnadnejším. Väčšina pacientov so zvýšenou činnosťou štítnej žľazy udáva palpitácie, často pocit nepravidelnej činnosti srdca, neskôr môže byť prítomná aj námahová dušnosť. Hypertyreóza môže tiež navodiť zhoršenie preexistujúceho kardiálneho ochorenia. U diabetikov so súčasne častou prítomnou ischemickou chorobou srdca môže hypertyreóza

zhoršiť anginózný syndróm. Vzácné môže byť prvým klinickým prejavom hypertyreózy akútny infarkt myokardu [30]. Je to zrejme dôsledok zvýšenej práce myokardu navodenej hypertyreózou. U mladších diabetikov, a to predovšetkým dievčat a žien s DM 1. typu, je najčastejšou príčinou hypertyreózy *Graves-Basedowova choroba*. Táto je obzvlášť obávanou komplikáciou v popôrobnom období. U mladších diabetikov sú zvyčajne prítomné plne rozvinuté príznaky tyreotoxikózy. U starších diabetikov tyreotoxikózy mávajú často *neautoimunitný pôvod*. Tu sa obvykle stretávame s oligosymptomatickým priebehom hypertyreózy. Môže sa prejavovať iba subkompenzáciou diabetu a často len kardiovaskulárnou symptomatológiou (napr. fibriláciou predsiení, obehovou nedostatočnosťou). Už subklinická hypertyreóza u pacientov s DM môže stimulovať kardiálnu funkciu a zvyšovať riziko fibrilácie predsiení [31].

Veľmi častým sprievodným javom pri hypertyreóze sú rôzne *poruchy rytmu*. Pozitívny chronotropný účinok tyreoidálnych hormónov spôsobuje skrátenie akčného potenciálu a refraktérnej periódy. Okrem toho hormóny štítnej žľazy urýchľujú vedenie vzruchov. Priamy chronotropný efekt je zrejme spôsobený sarkolémovým nátriovým transportom a kalciovým influxom. Zvyšuje sa tvorba vzruchov v sinoatriálnom uzle, klesá prah elektrickej excitácie a skracuje sa refraktérna perióda vodivého tkaniva [5,6]. Srdcová frekvencia je zvýšená počas celého dňa a pretrváva aj v noci. Cirkadiánna rytmicitá však zostáva zachovaná [6,32]. Na zvýšenej dráždivosti myokardu sa tiež podieľa aj zvýšená citlivosť adrenergických receptorov, čo vysvetľuje aj priaznivé účinky betablokátorov. Situáciu u hypertyreózných diabetikov môže komplikovať často prítomná *kardiovaskulárna autonómna neuropatia (KAN)*, ktorá sa vyskytuje až u približne 30 % zo všetkých diabetikov. Pre KAN je

typická strata variability srdcovej frekvencie, tachykardia prítomná aj v kľude, predĺženie QT intervalu na EKG, ortostatická hypotenzia. KAN prispieva k zlej prognóze ICHS u diabetikov 2. typu, pri ťažkom stupni poškodenia môže spôsobiť totálnu kardiálnu denerváciu. Pacienti s KAN majú znížené prežívanie s vysokým rizikom náhlej smrti nielen u pacientov s ICHS, ale aj u pacientov bez ICHS [2].

Najčastejšou *dysrytmiou*, ktorá sa vyskytuje u pacientov s hypertyreózou, je *fibrilácia predsiení*. Jej výskyt u pacientov s hypertyreózou sa podľa rôznych autorov udáva v rozmedzí 9–22 % [13], či už ako paroxyzmálna alebo perzistujúca porucha rytmu. Riziko vzniku fibrilácie predsiení stúpa s vekom. U pacientov mladších ako 40 rokov je zriedkavá, ale jej výskyt u pacientov nad 60 rokov je až okolo 25 %. Častejšie sa vyskytuje u mužov a u pacientov s tzv. T3 toxikózou (vysoké T3 pri relatívne nízkom T4). Častejšia je u pacientov s autonómnymi uzlami (až 43 %) než u pacientov s autoimunitne podmienenou hypertyreózou (10 %), naopak, hypertyreóza býva asi v 10–15 % prípadov príčinou novovzniknutej fibrilácie predsiení [5]. Frekvenciu výskytu tejto dysrytmie je u pacientov s hypertyreózou problematické všeobecne kvantifikovať pre rozdielnosť spracovania získaných výsledkov rôznymi autormi [13].

Riziko *trombembólie*, predovšetkým cerebrálnej, je u pacientov s hypertyreózou a fibriláciou predsiení v porovnaní s pacientmi s hypertyreózou, ktorí mali sínusový rytmus, vyššie. Výskyt náhlych cievnych mozgových príhod, tranzitórnych ischemických aták počas tyreotoxikózy sa udáva od 6–25 % [33]. Príčina prítomnosti hyperkoagulačného stavu pri hypertyreóze nie je známa, potvrdila sa zvýšená koncentrácia faktora VIII a zníženie koncentrácie K-vitamín dependentných zrážacích faktorov. Nepotvrdila sa predpokladaná

abnormálna aktivita krvných doštičiek [13].

V mladšom veku sa častejšie stretávame s extrasystolami, obvykle supraventrikulárnymi.

Častá tiež býva *sinusová tachykardia*, ktorú zisťujeme až u 40 % pacientov. Z intraventrikulárnych porúch vedenia vzruchov sa častejšie stretávame s blokádou pravého Tawarovho ramienka, ktoré sa pozorovalo asi u 15 % pacientov s hypertyreózou bez preexistujúceho kardiálneho ochorenia. Biagini et al vyšetrovali metabolizmus tyreoidálnych hormónov u eutyreózných pacientov s a bez komorovej extrasystólie. Zistili, že v skupine pacientov s komorovou extrasystóliou je prítomná vyššia konverzia T4 na T3, znížená produkcia T4 a väčšia dostupnosť T3 pre srdcové metabolické pochody. Na základe zistených výsledkov autori postulujú, že zmeny v kinetike a metabolizme hormónov štítnej žľazy môžu zohrávať dôležitú úlohu v patogeneze komorovej extrasystólie [5].

Channick v roku 1981 prvýkrát popísal koreláciu medzi hypertyreózou a prolapsom mitrálnej chlopne. *Prolaps mitrálnej chlopne* nachádzame u pacientov s autoimunitne podmienenou hypertyreózou (Graves-Basedowova choroba) častejšie ako u zdravých a ostatných foriem hypertyreózy [8].

Na hypertyreózu ako možnú príčinu kardiálneho postihnutia by sme mali vždy myslieť pri fibrilácii predsiení nejasnej genézy, nevysvetliteľnom zhoršení angíny pectoris a nevysvetliteľnej progresii kardiálneho zlyhania.

Liečba postihnutia kardiovaskulárneho systému u diabetikov so súčasne prítomnou hypertyreózou

Rýchle ovplyvnenie hypertyreózy u diabetikov pomocou antityreoidálnych liekov predstavuje základ úspešného zvládnutia kardiovaskulárneho postihnutia a predpoklad správneho definitívneho liečenia. Vždy sa v liečbe

uplatňujú tyreostatiká. Nasadzujeme vysoké dávky tyreostatík. Vzhľadom aj k tomu, že hypertyreózou poškodené srdce sa často vyskytuje u starších ľudí s autonómnym uzlom, býva stav väčšinou definitívne riešený operačne alebo rádiojódom. Z pohľadu prevencie kardiálnych komplikácií je definitívne chirurgické odstránenie štítnej žľazy najvhodnejšie. Pri liečbe floridnej tyreotoxikózy možno v liečbe použiť aj anorganický jodid, ktorý rýchlo inhibuje sekréciu T4 a T3. Je nutné pred podaním anorganického jodidu začať liečbu tyreostatikami. Podaniu anorganického jodidu sa vyhýbame u pacientov s hypertyreózou, ktorí majú už prítomné závažné kongestívne zlyhanie srdca, fibriláciu predsiení s rýchlou odpoveďou komôr alebo instabilnú angínu pectoris [5,13]. V súčasnosti sa však pred podávaním jódu (aj pri liečbe floridnej tyreotoxikózy) preferuje parenterálne podávanie tyreostatík s dosiahnutím rýchleho účinku. Betablokátory sú automatickou súčasťou liečby hypertyreózy u diabetikov so súčasne prítomnou kardiálnou manifestáciou. Betablokátory účinne blokujú prenos signálov na β -adrenergných receptoroch, aj keď pomocou nich neovplyvníme vyvolávajúcu príčinu hypertyreózy. Vzhľadom na zvýšený plazmatický clearance je potrebná vyššia dávka betablokátora. Ideálne je použitie, ak nie sú prítomné kontraindikácie ich podania, neselektívnych betablokátorov s malým endogénnym stimulačným účinkom, ako je napr. trimetoprol [7,13]. U pacientov, kde je podanie betablokátorov kontraindikované, môžeme podať blokátory kalciových kanálov (BKK).

Pri prejavoch zlyhávania srdca, hlavne ak je spojené s fibriláciou predsiení s rýchlou odpoveďou na komory, indikujeme liečbu digoxínom. Digoxín účinne spomalí rýchlosť frekvencie komôr. Niektorí pacienti vyžadujú vysoké dávky digoxínu. Príčinou relatívnej rezistencie na bežné dávky

digoxínu je možné vysvetliť zvýšením plazmatického clearance a potrebou inhibovať väčšie množstvo jednotiek nátrievového transportu v myokarde. V liečbe sa samozrejme uplatňujú aj ostatné terapeutické postupy ako pri kardiálnom zlyhaní.

Terapia fibrilácie predsiení u hypertyreózných diabetikov spočíva len v kontrolovaní komorovej frekvencie. Spontánnu úpravu na sínusový rytmus možno očakávať asi do 6 týždňov po obnovení normofunkcie štítnej žľazy u pacientov do 60 rokov veku a bez preexistujúceho ochorenia srdca [34]. Pacienti s hypertyreózou a fibriláciou predsiení majú aj po dosiahnutí eutyreózy a verzii na sínusový rytmus vyššie riziko výskytu opätovnej fibrilácie predsiení. Asi u 50 % pacientov so súčasným výskytom hypertyreózy a angíny pectoris dôjde po liečbe hypertyreózy k vymiznutiu stenokardií [5].

Oplynutie rizika novej arteriálnej trombembólie u diabetikov s hypertyreózou a fibriláciou predsiení pomocou antikoagulantov je potrebné vždy individuálne zvažovať pri zohľadnení veku pacienta, kardiálneho postihnutia a ostatných chorôb. Vzhľadom k zníženej koncentrácii K-dependentných zrážacích faktorov pri hypertyreóze je odporúčaná dávka warfarínu nižšia. Ak sa dosiahne eutyreóza, je nutné zvýšenie dávky warfarínu na udržanie protrombínového času v terapeutickom rozmedzí [13].

Diabetici sú často liečení pre rôzne poruchy srdcového rytmu *antiarytmikom amiodaronom*. V klinickej praxi treba myslieť na pomerne častý nepriaznivý vplyv amiodaronu na štítnu žľazu. Veľmi obávanou komplikáciou pri liečbe amiodaronom je predovšetkým tzv. *amiodaronová tyreotoxikóza*, ktorá môže až ohroziť život pacienta. Rozlišujeme dva typy tyreotoxikózy po amiodarone. *I. typ* sa objavuje u pacientov už s predtým poškodenou štítnou žľazou. *II. typ* sa vyskytuje u pacientov s predtým

neporušenou štítnou žľazou. Tento typ je vyvolaný vyplavovaním tyreoidálnych hormónov z deštruovanej štítnej žľazy. Pred nasadením amiodaronu u pacienta je vždy nutné pátrať po rizikových faktoroch (tyreopatie v rodinnej aj v osobnej anamnéze, struma). *Liečba amiodaronovej tyreotoxikózy* je veľmi ťažká a vyžaduje úzku spoluprácu diabetológa, kardiológa a endokrinológa. Pri tyreotoxikóze I. typu je základom tyreostatická liečba. Je pritom však nutné preklenúť pomerne dlhé obdobie (2–4 mesiace) do nástupu účinku liečby. V prípade, ak sa pri konzervatívnej liečbe stav zhoršuje, je indikovaná chirurgická liečba – najčastejšie totálna tyreoidektómia. Tu je však najväčším problémom adekvátna príprava pacienta k operácii. Samo kardiovaskulárne ochorenie, pre ktoré je amiodaron pacientovi indikovaný, zvyšuje celkové riziko, stav je tiež zhoršovaný floridnou tyreotoxikózou a možnou instabilitou diabetu. Pri tyreotoxikóze II. typu sa za najúčinnnejšiu liečbu považuje podávanie glukokortikoidov v stredných až vyšších dávkach [35].

Literatúra

1. Zamrazil V, Váňa S, Němec J. Štítna žľaza a kardiovaskulárny systém. In: Stárka L et al. Aktuální endokrinologie. Praha: Maxdorf 1999: 468–477.
2. Belicová M, Smatanová S, Lilgová M et al. Diabetes mellitus a srdce. Diabetes a obezita 2003; 3: 8–16.
3. Klein I, Ojama K Cardiovascular manifestations of endocrine diseases. J Clin Endocrin Metab 1992; 75: 339–342.
4. Běhanová M, Nedvídková J. Periférní účinky tyreoidálních hormonů. In: Stárka L et al. Aktuální endokrinologie. Praha: Maxdorf 1999: 283–295.
5. Payer J. Kardiálne prejavy hypertyreózy. Kardiológia 1997; 6: 71–74.
6. Polikar R, Burger AG, Scherrer U et al. The thyroid and the heart. Circulation 1993; 87: 1435–1441.
7. Klein J, Hong C. Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotypically transplanted rat heart. J Clin Invest 1986; 77: 1694–1698.

8. Kahaly G, Beyer J. Kardiálne beteiligung bei Funktionsstörungen der Schilddrüse. Dtsch Med Wschr 1991; 116: 1559–1562.
9. Klein I, Levy GS. New perspectives on thyroid hormone, catecholamines and heart. Am J Med 1984; 76: 167–172.
10. Forfar J, Caldwell G. Hyperthyroid heart disease. J Clin Endocrin Metab 1985; 14: 491–508.
11. De Groot WJ, Leonard J. Hyperthyroidism as a high cardiac output state. Am Heart J 1970; 79: 265–275.
12. Král J, Hradec J et al. Heart in thyroid diseases. Cor Vasa 1992; 34: 108–114.
13. Woeber KA Thyrotoxicosis and the heart. N Engl J Med 1992; 327: 94–98.
14. Vondra K, Zamrazil V. Onemocnění štítné žlázy u nemocných s diabetes mellitus. DMEV 2002; 5: 78–84.
15. Schroner Z, Pella J. Diabetes mellitus v skratke. Košice: Oriens 2002.
16. Rašlová K, Flipová G, Mikeš Z et al. Odporúčania pre optimálnu diagnostiku a liečbu dyslipoproteinémií u dospelých. Lipidový konsenzus – 2. Interná med 2002; 3: 10–18.
17. Tkáč I Možnosti prevencie aterosklerózy pri diabetes mellitus 2. typu. Interná Med 2003; 3: 149–153.
18. Krahulec B. Inzulínová rezistencia a kardiovaskulárne následky – významná úloha endotelovej dysfunkcie. Diabetes a obezita 2003; 3: 9–15.
19. Hak AE, Pols HAP et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. Ann Int Med 2000; 132: 270–278.
20. Bakker SJL, Maaten JC, Popp-Snijders C et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1206–1211.
21. Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE et al. Plasma total homocystein levels during short term iatrogenic hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1049–1053.
22. Pella D, Rybár R et al. Ateroskleróza a artériová hypertenzia. Interná med 2001; 1: 86–90.
23. Česka R. Cholesterol a ateroskleróza. Praha: Maxdorf, 1990.
24. Vrablík M, Česka R. Sekundárny dyslipoproteinémie. Via Practica 2004; 1: 14–17.

25. Fabryová E. Manažment kardiovaskulárneho rizika u pacientov s metabolickým syndrómom. *Interná Med* 2004; 4: 35–42.
26. Fabryová E. Dyslipoproteinémie. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I et al. *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Bratislava: Academic Electronic Press 2004: 553–567.
27. Límanová Z. Choroby štítnej žľazy. In: Klener P et al. *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén 2001: 763–777.
28. Kiňová S. Endokrinné formy hypertenzie. *Interná Med* 2004; 4: 286–290.
29. Vavrejšná V, Nedvídková J et al. Zvýšení hladiny noradrenalinu při hypotyreoze a jeho souvislosti s činností kardiovaskulárního systému. *Vnitř Lék* 1992; 38: 1195–1200.
30. Phull PS, Collins CE et al. Variant angina in thyrotoxicosis. *Br J Clin P* 1993; 47: 17–19.
31. Němec J, Stárka L. Preklinické poruchy tyreoidální funkce. In: Stárka L et al. *Aktuální endokrinologie*. Praha: Maxdorf 1999: 392–399.
32. Límanová Z, Němec J, Zamrazil V. Nemoci štítnej žľazy. Praha: Galén 1997.
33. Presti CHF, Hart R. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation and embolism revisited. *Am Heart J* 1989; 4: 975–976.
34. Nakazawa HK, Sakuri K et al. Management of atrial fibrillation in the post thyrotoxic state. *Am J Med* 1982; 72: 903–906.
35. Zamrazil V, Němec J. Vliv amiodaronu na štítnou žľazu. In: Stárka L et al. *Aktuální endokrinologie*. Praha: Maxdorf 1999: 415–424.

*MUDr. Zbynek Schroner, Ph.D.
e-mail: zbynek.schroner@pobox.sk*

*Doručeno do redakce: 12. 5. 2006
Přijato po recenzi: 20. 7. 2006*

www.mhwa.cz