

Příloha 1. Rámcový pohled na patofyziologické procesy zvyšující kardiovaskulární riziko u pacientů s prediabetem (23)

Abdominální obezita
Abdominální obezita je jedním klíčových prvků v genezi inzulínové rezistence. Dochází při ní ke zvýšené produkci prozánětlivých cytokinů především TNF α , IL6, leptinu a resistinu, které jsou spojeny s inzulínovou rezistencí. Je naopak spojena s nižší hladinou adiponektinu, cytokinu, který má v organismu protektivní kardiovaskulární efekt.
Hyperglykemie
Endotelie ovlivňuje bezprostředně i samotná hyperglykemie. Vstup glukózy do endotelových buněk není závislý na inzulínu a nitrobuňečná koncentrace glukózy tedy odpovídá její koncentraci v krvi. Stejně jako v případě DM i u prediabetu postupně dochází k glykačním procesům směřujícím k tvorbě advanced glycation endproducts (AGEs), které vazbou na receptory pro AGEs (RAGE) stimulují vyšší expresi adhezivních molekul pro monocyty na povrchu endotelu. To způsobuje migraci monocytů a jejich diferenciaci v makrofágy. Glykovaný LDL-cholesterol je po oxidaci či AGE modifikaci rozpoznán příslušnými receptory makrofágů a postupně tak vznikají pěnové buňky podílející se na iniciálním stadiu aterosklerózy. AGEs zároveň stimulují monocyty k vyšší produkci prozánětlivých cytokinů tumor necrosis factor α (TNF α) a interleukinu 6 (IL6), což dále potencuje prozánětlivý stav organismu zvyšující inzulínovou rezistenci.
Zvýšená hladina volných mastných kyselin
Vyšší koncentrace volných mastných kyselin vede k endoteliální dysfunkci, projevující se např. jako snížená reaktivita arterií. Jejich nadměrný přísun zvyšuje i míru inzulínové rezistence
Zvýšená aktivita systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Vyšší aktivita RAAS negativně ovlivňuje funkci hladké svaloviny cév.
<i>Výše uvedené mechanismy ve svých důsledcích vedou ke 2 základním poruchám, které negativně ovlivňují kardiovaskulární riziko: endoteliální dysfunkci a poruše fibrinolýzy.</i>
Endoteliální dysfunkce
Vaskulární endotel se podílí na regulaci cévního tonu, permeability cévní stěny a ochraně proti trombóze. Endoteliální dysfunkce je přítomna v iniciálních stadiích aterosklerózy a je stavem, při kterém jsou tyto funkce narušeny. Mezi hlavní vyvolávající faktory patří arteriální hypertenze, hypercholesterolemie a zvýšená hladina LDL, kouření, hypoxie, hyperglykemie, hyperinzulinemie, stárnutí, hyperhomocysteinemie, ionizující záření, cytostatika, imunokomplexy a různá infekční onemocnění.
Porucha fibrinolýzy
Hlavním působkem zajišťujícím prevenci proti lokální trombóze je tissue-type plasminogen activator (tPA) uložený v endotelu. Jeho primárním inhibitorem je plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). Navýšení jeho aktivity v plazmě zvyšuje riziko trombózy. Navýšení koncentrace PAI-1 může být způsobeno mimo jiné hyperglykemií, vyšší koncentrací inzulínu, insulin-like growth factoru, VLDL partikulí, angiotenzinu II, aldosteronu či cytokinů IL6 a TNF α . Při mírném zjednodušení lze říci, že hladina PAI-1 koreluje s BMI.

níků. Zahrnuto bylo 53 prospektivních studií a z výběru byly vyloučeny práce, které pacienty selektovaly na základě jejich předchozích kardiovaskulárních onemocnění. Na rozdíl od studie z roku 2010 zde nebyla sledována hladina glykemie na lačno jako taková, ale byly porovnávány skupiny splňující definici prediabetu dle WHO a ADA, přičemž HGL a PGT byly hodnoceny zvlášť a srovnány s normoglykemickou skupinou. Navíc byla srovnávána i skupina prediabetu definovaná podle hodnot HbA_{1c}. S ohledem na dříve zmíněná 2 definiční pásma autoři použili obě diagnostická rozmezí zvlášť. Hodnocen byl vliv na celkovou mortalitu, ICHS a CMP a samostatně definovanou skupinu KVO (DFKVO). HGL, ať už dle definice ADA, nebo WHO, byla asociována se signifikantně vyšším rizikem celkové mortality s relativním rizikem (relative risk – RR) 1,13 (95% interval spolehlivosti – CI, Confidence Interval 1,02–1,25), resp. 1,13 (95% CI 1,02–1,21). Riziko úmrtí bylo výrazně vyšší v případě PGT, kdy RR dosahovalo 1,32 (95% CI 1,23–1,40). U hladin glykovaného hemoglobinu se neprokázalo signifikantně zvýšené riziko celkové mortality, ať už se jednalo o pásmo 39–47 mmol/mol (0,97; CI 0,88–1,07), nebo 42–47 mmol/mol (1,21; CI 0,95–1,56).

Negativní efekt ve smyslu zvýšení RR DFKVO byl prokázán u všech sledovaných skupin prediabetu bez ohledu na definici. Pro HGL dle ADA bylo RR 1,13 (95% CI 1,05–1,21), dle WHO 1,26 (CI 1,12–1,41), pro PGT 1,30 (CI 1,19–1,42). Pro mírně odlišná pásma hladin glykovaného hemoglobinu 38,8–46,4 mmol/mol bylo RR 1,21 (CI 1,01–1,44) a 42,11–46,4 mmol/mol bylo RR 1,25 (CI 1,01–1,55). Výsledky vlivu prediabetu na ICHS byly podobné jako u předchozího porovnání, přičemž se opět prokázala asociace u všech zkoumaných skupin. Konkrétně se jedná o RR 1,10 (95% CI 1,04–1,16) pro HGL-ADA, 1,18 (CI 1,08–1,28) pro HGL-WHO, 1,20 (CI 1,0–1,44) pro PGT, 1,15 (CI 1,01–1,33) pro HbA_{1c} 39–47 mmol/mol a 1,28 (CI 1,03–1,59) pro HbA_{1c} 42–47 mmol/mol.

Analýza vlivu prediabetu definovaného podle HbA_{1c} na incidenci CMP neukázala její vyšší riziko. U prediabetiků definovaných podle ostatních kritérií bylo riziko CMP mírně zvýšené: HGL-ADA RR 1,06 (95% CI 1,01–1,11), HGL-WHO 1,17 (CI 1,09–1,25) a PGT 1,05 (CI 0,81–1,35) (28).

Závažnost postižení koronárních tepen aterosklerózou je vyšší u pacientů s akutním koronárním syndromem a DM nebo prediabetem diagnostikovaných dle HbA_{1c}. Ve srovnání s euglykemickými pacienty u nich byly zaznamenány vyšší hodnoty SYNTAX a Gensini skóre, které slouží k posouzení komplexity lézí a častější než u kontrolní skupiny byla také nemoc 3 tepen. Hodnoty těchto skórovacích systémů byly podobné u pacientů s DM i pacientů s prediabetem, rozdíl nebyl statisticky významný, stejně jako rozdíl ve výskytu nemoci 3 tepen (29).

Poznámky k možnostem terapie

Společně s daty o vyšším riziku KVO u prediabetiků vyvstává otázka, zda můžeme toto riziko snížit pomocí adekvátní a úspěšné terapie. Částečnou odpověď přináší analýza dat ze studie Whitehall II a také dlouhodobé sledování pacientů z Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study (30, 31). U pacientů ze studie Whitehall II byla po reverzi do normoglykemie pozorována souhrnná redukce rizika úmrtí z jakékoliv příčiny a rizika rozvoje KVO o přibližně 50% u pacientů s PGT. U pacientů s prediabetem diagnostikovaných pomocí ostatních kritérií se naopak takovýto efekt po 5letém sledování neprokázal. Prediabetes byl diagnostikovaný na základě oGTT i v Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study započaté roku 1986, v níž je většina pacientů sledována doposud. Pomocí úpravy životního stylu (fyzická aktivita, dietní opatření nebo jejich kombinace) bylo dosaženo snížení incidence kardiovaskulárních příhod (HR 0,74). Snížen byl vý-