

# Zátěž kardiovaskulárními a renálními chorobami u diabetu 1. typu versus 2. typu: celostátní observační studie ze dvou zemí

Kristófi R, Bodegard J, Norhammar A, et al. Cardiovascular and Renal Disease Burden in Type 1 Compared With Type 2 Diabetes: A Two-Country Nationwide Observational Study.

*Diabetes Care* 2021;44:1211–1218.

Jedná se o rozsáhlou studii, která proběhla paralelně ve Švédsku a Norsku a ukázala, že existuje vyšší riziko kardiovaskulárních (KVO) a renálních onemocnění u dospělých pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1) v porovnání s pacienty s diabetes mellitus 2. typu (DM2).

Do studie bylo zařazeno velké množství pacientů, a to celkem 59 331 pacientů s DM1 a 484 241 pacientů s DM2, všichni ve věku 18–84 let vedení v celonárodním registru daných dvou zemí. Pacienti byli sledováni průměrně po dobu 2,6 roku a stratifikováni podle věku do skupin po pěti letech. Sledován byl výskyt infarktu myokardu (IM), srdečního selhání (HF), cévních mozkových příhod (CMP) a chronického onemocnění ledvin (CKD), dále celková mortalita a mortalita z kardiovaskulárních příčin.

Výsledky studie ukázaly, že celkově byli pacienti s DM1 mladší, měli nižší prevalenci KVO, podobnou prevalenci CKD a častější výskyt mikrovaskulárních komplikací, zejména diabetické retinopatie (**obr. 1**). Po stratifikaci dle

věkových skupin byla ovšem prevalence KVO podobná u pacientů s DM1 i DM2 a prevalence CKD vyšší u pacientů s DM1. Porovnání výskytu sledovaných příhod po úpravě na věk ukázalo u DM1 1,3–1,4krát vyšší riziko HF ve věku 65–79 let, 1,3–1,8krát vyšší riziko IM ve věku 55–79 let a 1,4–1,7krát vyšší riziko CMP ve věku 40–54 let. Riziko CKD bylo u DM1 ve všech věkových skupinách 1,4–3krát vyšší než u DM2. Mortalita byla u pacientů s DM1 starších 50 let 1,2–1,5krát vyšší než u pacientů s DM2 stejného věku a podobný trend vykazovala i mortalita z kardiovaskulárních příčin.

Autoři práci uzavírají, že dle výsledků této studie mají dospělí pacienti s DM1 v porovnání s pacienty s DM2 ve všech věkových skupinách vyšší riziko HF a CKD, ve středním věku vyšší riziko IM a vyšší mortalitu a v mladším věku vyšší riziko CMP. Autoři poukazují na potřebu lepších preventivních strategií, především u pacientů s DM1.

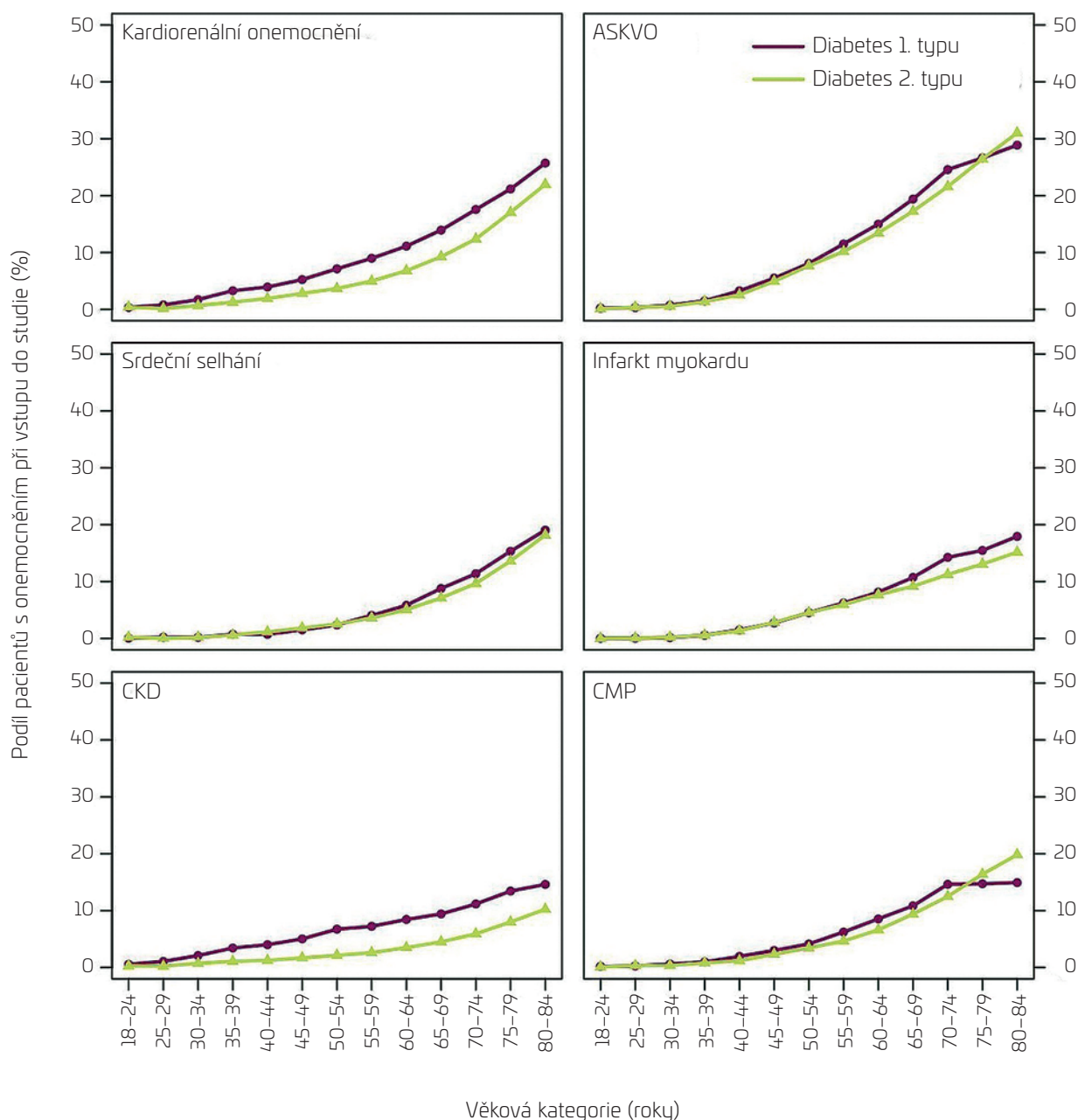
## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.

Je dobře známo, že přítomnost diabetes mellitus nezávisle na jeho typu zvyšuje riziko kardiovaskulárních a renálních onemocnění (cardiovascular and renal diseases, CVRD) ve srovnání s populací bez diabetu. Přesto přímé srovnání mezi DM1 a DM2 nejsou četná.

V roce 2019 bylo celosvětově postiženo diabetem odhadem 463 milionů lidí a dle prognóz se celková prevalence do roku 2045 zvýší o 50 %, přičemž naprostá většina pacientů bude mít DM2. Nejvyšší frekvence výskytu DM1 je ve skandinávských zemích, často u mladých jedinců, tudíž tito pacienti žijí se svojí nemocí po mnoho let.<sup>1</sup> Celosvětově zůstávají hlavní příčinou

úmrtí KVO a bylo prokázáno, že jak DM1, tak DM2 jsou spojeny s výrazně zvýšeným rizikem KVO;<sup>2</sup> navíc DM2 je spojen s metabolickým syndromem, který dále potencuje rozvoj aterosklerotických KVO, včetně aterosklerotického postižení ledvin.<sup>3</sup> Specifickou problematikou je kardiorenální syndrom, především pod obrazem chronického srdečního selhání s CKD.<sup>4</sup> Naproti tomu tyto rizikové faktory nejsou u pacientů s DM1 tak běžné a zvýšené riziko CVRD u těchto pacientů je tradičně vysvětlováno tíží a dobou trvání hyperglykemie či přítomností nefropatie signalizující pokročilejší stupeň choroby.<sup>5</sup> Navíc mimo to, že nefropatie je důležitou mikrovaskulární komplikací diabetu,



OBR. 1 Věkově stratifikovaná výchozí prevalence CKD, HF, kardioresnálního onemocnění (HF nebo CKD), cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a aterosklerotického KVO (IM nebo CMP). Signifikantní rozdíl byl především v prevalenci CKD, která je ve všech věkových kategoriích vyšší u DM1. Upraveno podle: Robin Kristófi et al. *Diabetes Care* 2021;44:1211–1218.

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; CKD – chronické onemocnění ledvin; CMP – cévní mozková příhoda.

je CKD samo o sobě důležitým rizikovým faktorem morbidity a mortality KVO. I přes všechny výše uvedené skutečnosti však neexistuje dostatek studií přímo srovnávajících frekvenci CVRD mezi těmito dvěma hlavními formami diabetu, a tudíž není přesně známo, jak významně se riziko mezi nimi liší.<sup>6</sup>

Cílem referované studie, která byla provedena v roce 2013 jako observační, longitudinální, celopopulační a zahrnula všechny pacienty ve věku 18–84 let s DM1 a DM2 ve Švédsku a Norsku, bylo přímo srovnat prevalenci a incidenci CVRD u pacientů s DM1 a DM2 ve velkých celopopulačních registrech ve Švédsku a Norsku. Hlavní závěry autorů byly následující:

i/ věkově adjustovaný výskyt KVO byl obecně vyšší u DM1 než DM2, s mírně vyšším rizikem cévní mozkové příhody v mladším věku a s vyšším rizikem infarktu myokardu a selhání srdce ve vyšším věku; ii/ CKD byla častější u DM1 než u DM2 u všech věkových skupin; iii/ riziko budoucího rozvoje CVRD bylo modifikováno (ne-)přítomností již existujícího CVRD s téměř stejnou mírou rizika u DM1 a DM2, pokud vstupně není CVRD přítomno, versus s vyšší mírou rizika pro pacienty s DM1, pokud již v minulosti bylo CVRD přítomno.

Vysoké riziko KVO u jedinců s DM1 by mohlo vysvětlit několik faktorů. V minulosti provedené studie prokázaly důležitost

albuminurie, resp. CKD pro zvýšení rizika úmrtnosti a KVO u DM1.<sup>7</sup> Je však třeba poznamenat, že tyto studie též ukázaly, že vyšší úmrtnost na DM1 je z velké části způsobena následky nefropatie. Z tohoto pohledu je též zajímavé, že pacienti s DM2, u nichž dojde k nástupu choroby v mladším věku, mají relativně vyšší riziko vzniku závažné nefropatie.<sup>8</sup>

Další nepominutelný parametr obecně představuje zavedená léčba KVO, resp. CKD. Ve studii byly pacientům s DM1 mnohem méně předepisovány léky obvykle užívané k prevenci KVO, jako jsou statiny, antihypertenziva a protidiabetické léky. Ve studii však (vzhledem k roku provedení) nebyly používány glifloziny (inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 [SGLT2]), u kterých byly v mezidobí v populaci DM2 se středním i vysokým rizikem<sup>9</sup> prokázány příznivé účinky jak v prevenci progresu srdečního selhání, tak progresu CKD.

Mezi silné stránky této studie patří fakt, že jde o velké populační kohorty ze dvou zemí s vysokou úrovní zdravotní péče a pokrývající v podstatě všechny pacienty s DM1 a DM2. Proto tato studie představuje souhrn reálných dat z reprezentativní populace zahrnující pacienty širokého věkového rozmezí. Navíc se jedná o první studii provedenou na evropské populaci, která přímo porovnává KVO a renální komplikace u DM1 a DM2 v celoplošném/celostátním měřítku.

Na druhou stranu, referovaná studie má také řadu významných limitů. Zaprvé, vzhledem ke struktuře registrů a omezenému času zpětného sledování („follow-back time“) nebylo možné přesně určit dobu trvání diabetu u všech pacientů s DM2. Delší trvání DM2 bylo spojeno s vyšším rizikem KVO a/nebo úmrtí.<sup>10</sup> V roce 2013 (tj. v době uspořádání studie) byl ve Švédsku medián trvání DM2 osm let. Naproti tomu ve sledované kohortě byla celková doba trvání DM1 delší, s mediánem 14 let (rozmezí o až > 27 let). Je zřejmé, že tento fakt přispěl k vyššímu riziku CVRD u pacientů s DM1. Dalším problémem je i fakt, že předkládaná studie nezahrnovala kontrolní populaci. Zadrhé, nebyla k dispozici žádná data týkající se několika důležitých rizikových faktorů spojených se zvýšenou mírou KVO u diabetu, především hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>), krevních lipidů, krevního tlaku a přítomnosti/závažnosti obezity.<sup>7</sup> Kromě toho nebyly k dispozici žádné informace týkající se socioekonomických rizikových faktorů a faktorů životního stylu. Zatřetí, autoři vycházeli z nemocniční dokumentace a neměli přístup k datům z primární péče. To mohlo vést k podhodnocení událostí u pacientů s DM2, neboť většina z nich je sledována v rámci primární péče.

Závěrem lze říci, že zátěž CVRD u pacientů s DM1 je při věkové stratifikaci přinejmenším stejně velká jako u pacientů s DM2. U několika kardiovaskulárních a renálních příhod, jako jsou selhání srdce, infarkt myokardu a zcela nepochybně přítomnost CKD, představuje přítomnost DM1 nejvyšší riziko. Proto minimálně u pacientů s DM1 je zcela zřejmé, že mimo běžné kontroly glykemie je nutné znovu zvážit a přehodnotit další preventivní přístupy.

Závěrem lze říci, že zátěž CVRD u pacientů s DM1 je při věkové stratifikaci přinejmenším stejně velká jako u pacientů s DM2. U několika kardiovaskulárních a renálních příhod, jako jsou selhání srdce, infarkt myokardu a zcela nepochybně přítomnost CKD, představuje přítomnost DM1 nejvyšší riziko. Proto minimálně u pacientů s DM1 je zcela zřejmé, že mimo běžné kontroly glykemie je nutné znovu zvážit a přehodnotit další preventivní přístupy.

#### LITERATURA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2019. Navštíveno: 22. 11. 2020. Dostupné z: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetesatlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html>
2. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1972–1982.
3. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016;133:2459–2502.
4. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1607–1618.
5. 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;37:2843–2863
6. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008;31:714–719.
7. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al.; FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651–1658.
8. Svensson MK, Tyrberg M, Nyström L, et al. The risk for diabetic nephropathy is low in young adults in a 17-year follow-up from the Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). Older age and higher BMI at diabetes onset can be important risk factors. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:138–146.
9. Birkeland KI, Bodegard J, Banerjee A, et al. Lower cardiorenal risk with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes without cardiovascular and renal diseases: a large multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:75–85.
10. Huo L, Magliano DJ, Rancière F, et al. Impact of age at diagnosis and duration of type 2 diabetes on mortality in Australia 1997–2011. *Diabetologia* 2018;61:1055–1063.