

Trochę historii – rozwój problemu

Cukrzyca ↔ choroby sercowo-naczyniowe

„L'infarctus du muocarde peut constituer un revelateur naturel du diabete”

J. Tatoń i wsp. Medicine et Hygiene, 1971 r.

Pod patronatem Z. Asnanaza

„Każdy przypadek cukrzycy jest obciążony niedokrwioną chorobą serca, chyba, że badania wyłączają takie możliwości”

J. Tatoń, A. Czech, M. Bernas, Kardiodiabetologia, 2002.

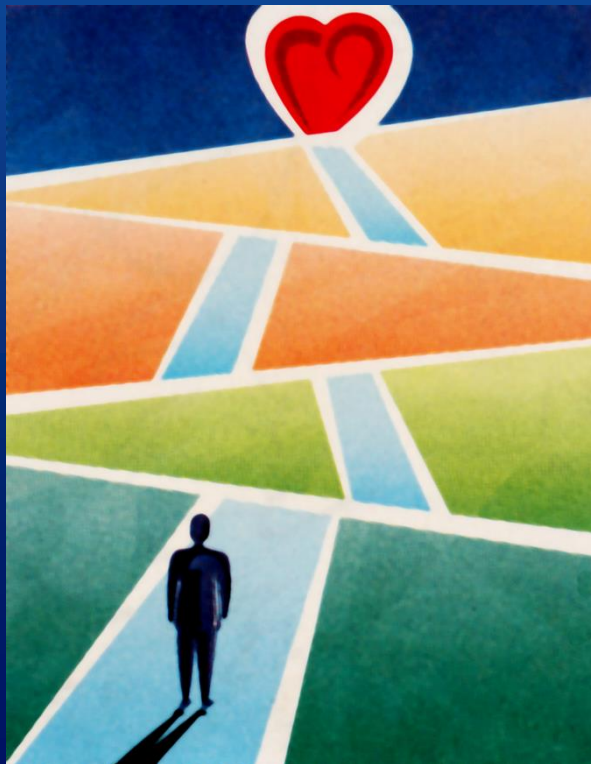
„Diabetes mellitus is an equivalent of ischemic heart disease”

Adult Treatment Panel, No. III, 2001, USA, NChP.

Ryzyko chorób serca: bez objawów choroby niedokrwiennej

Długotrwała cukrzyca = przeżyty zawał serca bez cukrzycy

Haffner S.M. i wsp., NEJM, 1998, 339, 234.



Jan Tatoń, Anna Czech

oraz Grupa Konsultantów

Profilaktyka kardiometaboliczna

Jak realizować profilaktykę chorób sercowo-naczyniowych
u osób z cukrzycą, stanem przedcukrzycowym, otyłością
lub zespołem metabolicznym, EBM
– dla lekarzy wszystkich specjalności

Poznań 2014



Prof. zw. dr hab. med. Jan Tatoń

**Główne czynniki ryzyka chorób
sercowo-naczyniowych w cukrzycy
i definicje, klasyfikacja, diagnostyka, kontrola.
*Znaczenie wielkich, randomizowanych badań
w praktyce profilaktyki***

Towarzystwo Edukacji Terapeutycznej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Cele i plan wykładu

- 1) Paradoks epidemiologiczny chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy
- 2) Dokonanie przeglądu naukowych argumentów uzasadniających (EBM) utworzenie specjalnego kierunku opieki medyczno-społecznej obejmującego kontrolę głównej przyczyny śmiertelności chorych na cukrzycę – odznaczających się wieloma medycznymi odrębnościami, chorób sercowo-naczyniowych
- 3) Analiza kontrowersji w ocenach mechanizmów patogenezy makroangiopatii cukrzycowej („miażdżycy cukrzycowej”), czynników jej ryzyka – klasycznych znajdujących się w okresie badań i wieloskładnikowych
- 4) Praktyczny monitor profilaktyki kardiodiabetologicznej



Ryzyko chorób naczyniowych w cukrzycy

Ryzyka całkowite
= ryzyko poznane + ryzyko rezydualne

W odniesieniu do wielkości ryzyka rezydualnego
(czynniki i mechanizmy patofizjologiczne nieznane,

należy podkreślić jego dużą wielkość

– nadzieja w dalszych badaniach:

tematy międzyspecjalistyczne,

patologia molekularna,

epigenetyka,

technologie biologiczne



Ryzyko *bezwzględne* chorób sercowo-naczyniowych

Paradoks opieki diabetologicznej

- ❑ Postępy w diagnostyce i leczeniu zespołów angiopatii cukrzycowej polepszają rokowanie w indywidualnych przypadkach cukrzycy
- ❑ Epidemiczne zwiększanie populacji osób z cukrzycą powoduje wzrastanie liczby przypadków z zespołami angiopatii cukrzycowej
- ❑ Powoduje to wzrost chorobowości z powodu zespołów angiopatii cukrzycowej mimo postępów ich diagnostyki i leczenia

Jak ten paradoks ograniczyć?

ODPOWIEDŹ:

PROFILAKTYKA KARDIODIABETOLOGICZNA

Ryzyko *względne* chorób sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą względem osób bez cukrzycy

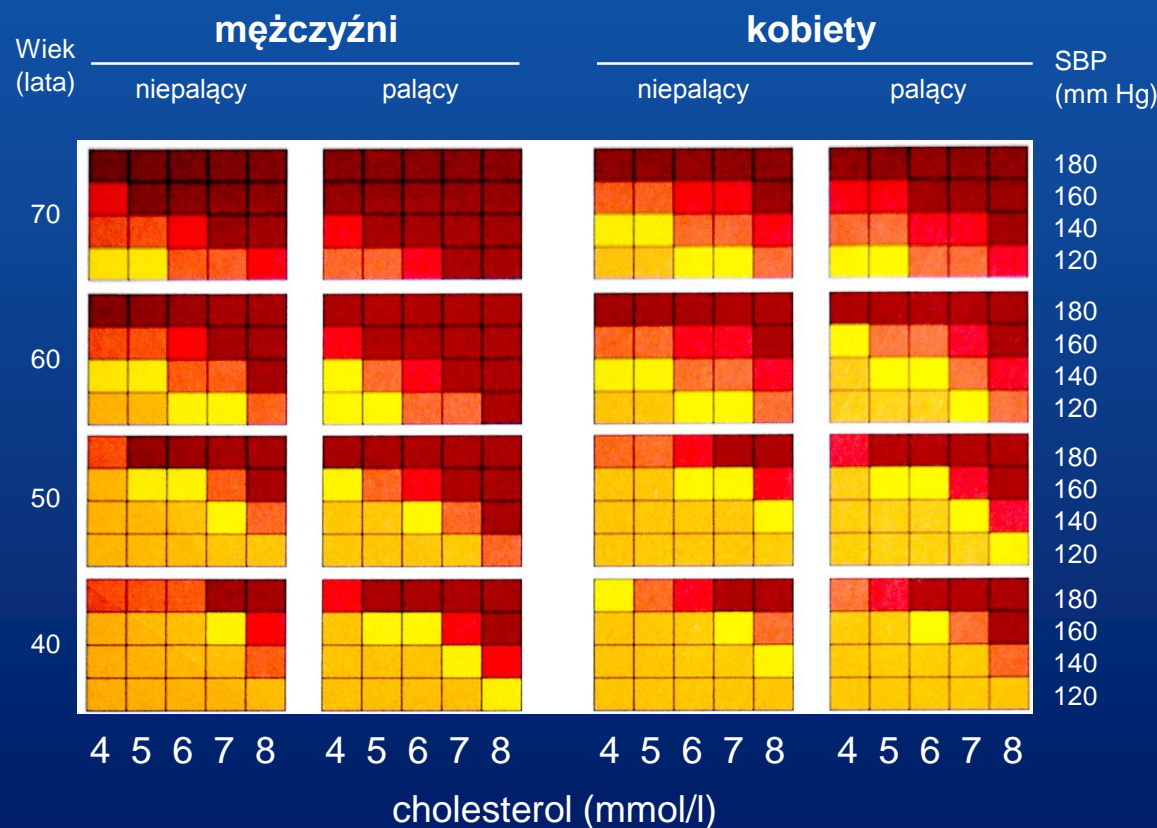
Framingham Heart Study		
Objawy CVD	Mężczyźni	Kobiety
Wszystkie zdarzenia CVD	2,31*	2,47*
Udar	1,51	1,82
Chromanie przestankowe	5,27*	2,60**
Niewydolność serca	2,55**	4,92*
Choroba wieńcowa serca	1,73**	2,50***
- zawał serca	2,16***	4,37*
- dusznica bolesna	1,23	1,59
- nagły zgon	2,51#	---
- zawał zakończony zgonem	2,38**	3,60**

* p < 0,001; ** p < 0,05; *** p < 0,01; # p < 0,1

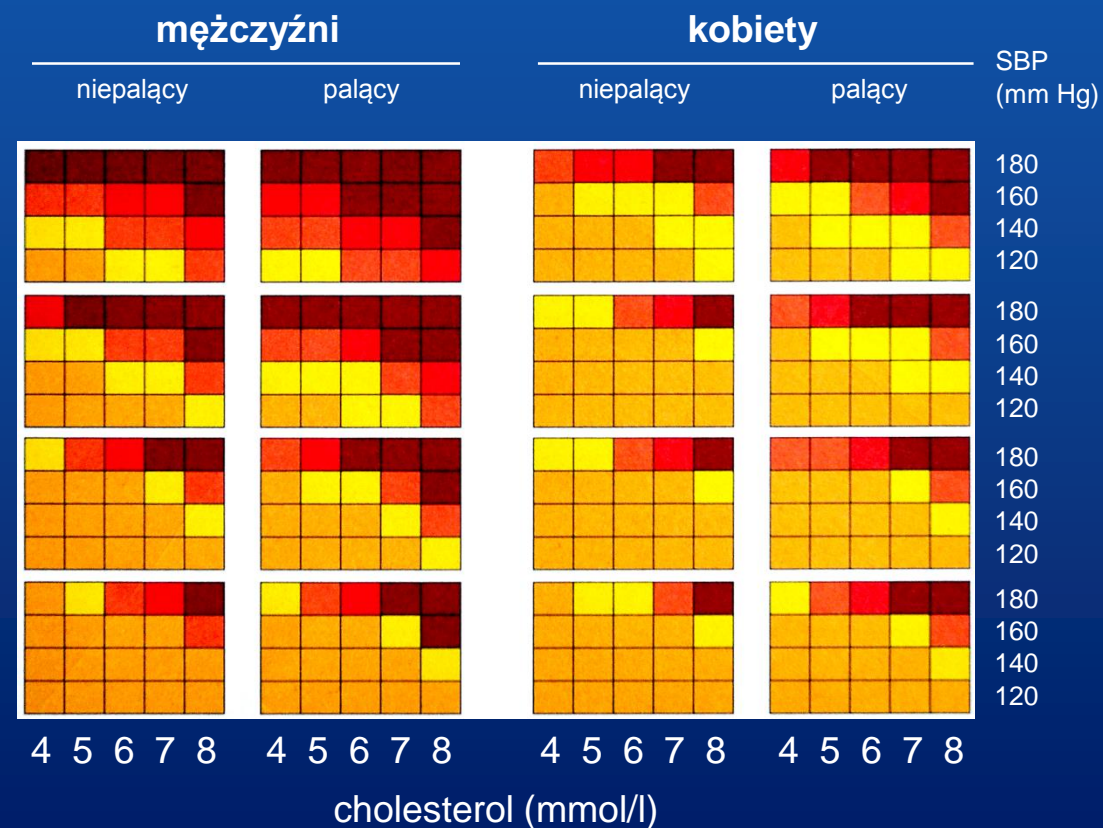
SCORE ryzyka – mała dokładność

Histogram do stosowania w krajach Europy o przeciętnym średnim okresie oczekiwanego życia – do tej grupy należy Polska, obok Albanii, Bułgarii, Rumunii, Serbii i Turcji (WHO 2007). Powyższy model nie uwzględnia tak ważnych czynników ryzyka u osób z cukrzycą, jak zmniejszenie poziomu HDL, HBA_{1c}

EUR C Osoby z cukrzycą



EUR C Osoby bez cukrzycy



poziom ryzyka

- < 10%
- od 10% do < 20%
- od 20% do < 30%
- od 30% do < 40%
- ≥ 40%

SCORE ryzyka – nowa propozycja FORMUŁA MATEMATYCZNA

ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk,
Cell of Cardiology 2014, PDF file

Obliczenie 10-letniego ryzyka choroby sercowo-naczynowej

WZÓR: $1 - S_{10}^{(\text{ind XB} - \text{średni XB})}$

S - szansa 10 - letniego okresu przeżycia
w populacji ogólnej (demografia)

Index XB - współczynniki uwzględniające wpływ rasy
(etniczności) i płci

Przykład - mężczyźni, rasa biała
e (60,69 – 61,18)

$1 - 0,9144 = 5,3\%$ prawdopodobieństwa zdarzenia
sercowego w ciągu 10 lat

Kliniczne kryteria ryzyka sercowo-naczyniowego wg. ESC, 2012

Ryzyko	Kryteria
Bardzo duże	<p>Choroba niedokrwienna serca rozpoznana na podstawie badań inwazyjnych lub nieinwazyjnych, przebyty zawał serca, ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzacja wieńcowa, udar niedokrwienny mózgu, choroba tętnic obwodowych</p> <p>Chorzy na cukrzycę typu 1 lub typu 2 z ≥ 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego lub uszkodzeniem narządowym (np. mikroalbuminuria)</p> <p>Chorzy z ciężką przewlekłą chorobą nerek (GFR < 30 ml/min / 1,73 m²)</p> <p>SCORE $\geq 10\%$</p>

Kliniczne kryteria ryzyka sercowo-naczyniowego wg. ESC, 2012 – c.d.

Ryzyko	Kryteria
Duże	<ul style="list-style-type: none">• Chorzy na cukrzycę typu 1 lub typu 2 bez dodatkowych czynników ryzyka ani uszkodzeń narządowym• Osoby ze znacznie nasilonym pojedynczym czynnikiem RSN• Chorzy z umiarkowaną PChN (GFR 30-59 ml/min / 1,73 m²)
Umiarkowane	<ul style="list-style-type: none">• SCORE $\geq 1\%$ i $< 5\%$
Małe	<ul style="list-style-type: none">• SCORE $< 1\%$

Identyfikacja osobników z wysokim ryzykiem cukrzycy typu 2 i miażdżycy tętnic - ESC + EASD

Rekomendacja	Klasa	Poziom dowodów
Istnieje wiele metod oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które można zastosować w populacji osób z cukrzycą i w populacji ogólnej	I	A
Zespół metaboliczny identyfikuje osobników z podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w stosunku do ogólnej populacji - może on jednak nie wytwarzać lepszej lub równej przewidywalności tych chorób w porównaniu z punktacją opartą na ocenie głównych czynników ryzyka (ciśnienie tętnicze, palenie, cholesterol i.t.d.)	II	B
Ocena ryzyka cukrzycy typu 2 powinna stanowić składnik rutynowego badania lekarskiego	II	A
Osoby z chorobami sercowo-naczyniowymi powinny mieć OGTT za pomocą OGTT	II	A
Osoby z wysokim ryzykiem cukrzycy typu 2 powinny być leczone zmianami stylu życia i/lub farmakologicznie w celu opóźnienia powstania cukrzycy oraz chorób sercowo-naczyniowych	I	A



Kontrowersje w stosowaniu profilaktyki za pomocą ograniczania „klasycznych” czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy

Droga do zmniejszenia ryzyka rezydualnego



1. Czynniki genetyczne o znaczeniu aterogennym.

Podejście biomolekularne – klasyczne ujęcie dziedziczenia pojedynczych czynników ryzyka

Gen zlokalizowany w chromosomie	Koduje	Rodzaj substancji
11	Apo AI, +CIII, AIV, apo E, C-I, C-H, apo B	Apolipoproteiny
19	Receptor LDL, receptor remnantów, receptor insuliny	Receptory
16	Acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa	Enzym
8	Lipaza lipoproteinowa	Enzym
2	Fibronektyna	Białka macierzy
17	Kolagen	Białka macierzy
22	Czynnik wzrostu B z płytek krwi	Czynniki wzrostu
7	Czynnik wzrostu B z płytek krwi	Czynniki wzrostu
-	Czynnik wzrostu naskórka	Czynniki wzrostu
11	Insulina	Czynniki wzrostu
4	Fibrynogen	Czynniki krzepnięcia
-	Protrombina	Czynnik krzepnięcia
13	Czynnik VII	Czynniki krzepnięcia

b. podejście populacyjne – wyznaczenie wskaźnika odziedziczalności:

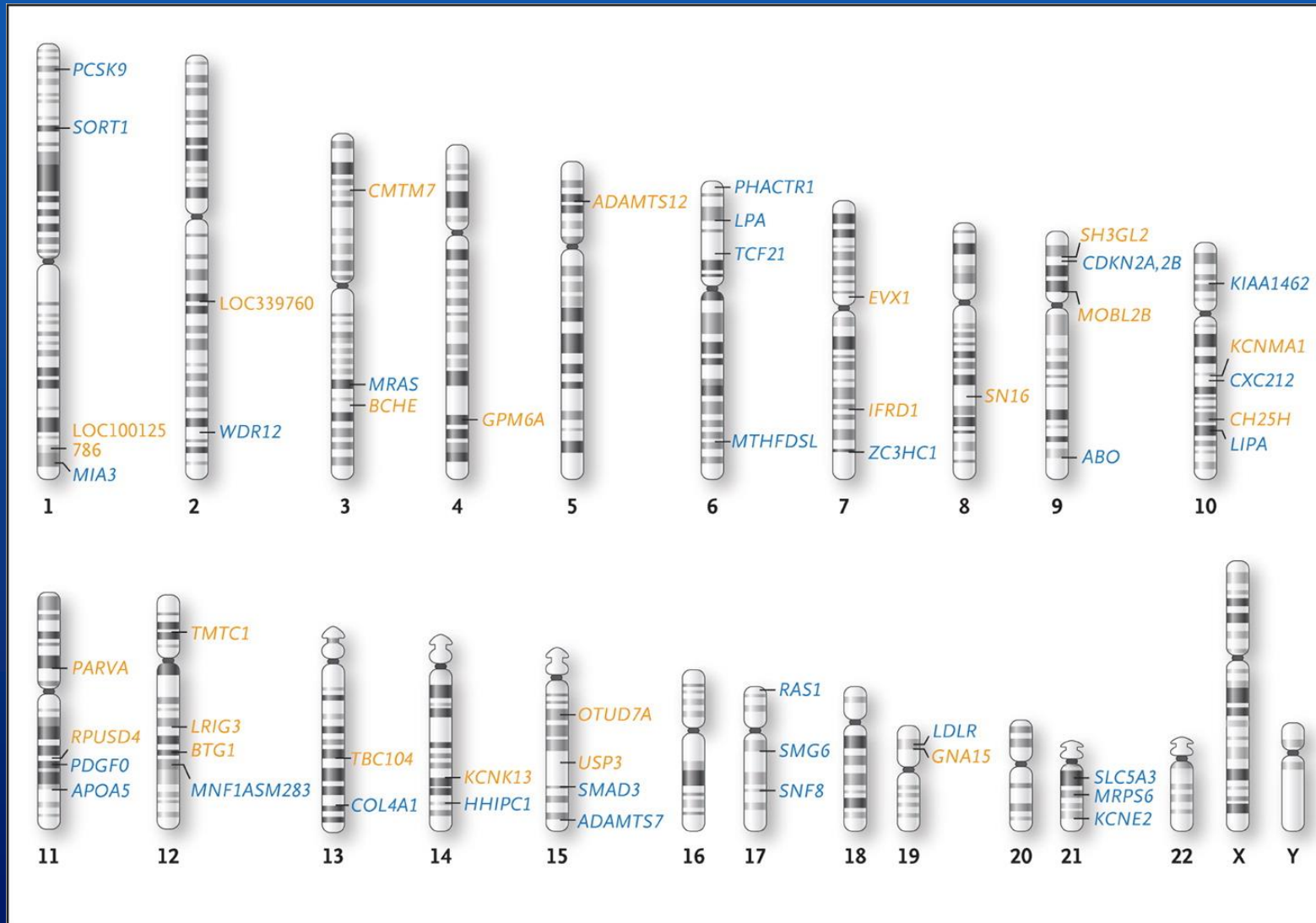
- „O-CzRM” – „Odziedziczalność Czynników Ryzyka Miażdżycy”:

O-czRM = $\frac{\text{Liczba krewnych I i II stopnia, 2 pokolenia, z czynnikami ryzyka miażdżycy, wiek >45 < 65 lat}}{\text{Liczba krewnych I i II stopnia, 2 pokolenia, wiek > 45 < 65 lat bez czynników ryzyka}}$

- „OR-ChWM” – „Odziedziczalność Rodzinna Chorób Wynikających z Miażdżycy”:

2. Genomics of Cardiovascular Disease

Genomic Locations of Genetic Variants Associated with the Risk of Myocardial Infarction and Heart Failure – dziedziczenie wielogenowe grup czynników ryzyka



Kontrowersje w genetyce

- Trudności w określaniu genotypu ↓
 - Zmienność aktywności genomów:
 - czynniki pośrednie między DNA i RNA
 - dynamika metylacji DNA
 - Epigenetyka – nowe możliwości i cele
-
- Celowana, biologiczna profilaktyka (przeciwciała monoklonalne, komórki macierzyste)

3. Czynniki konstytucjonalne o znaczeniu aterogennym.

- Wiek – starszy
- Płeć – męska
- Niska waga urodzeniowa < 3,0 kg
- Menopauza, andropauza
- Progyria – objawy ogólne starości w wieku < 65 lat

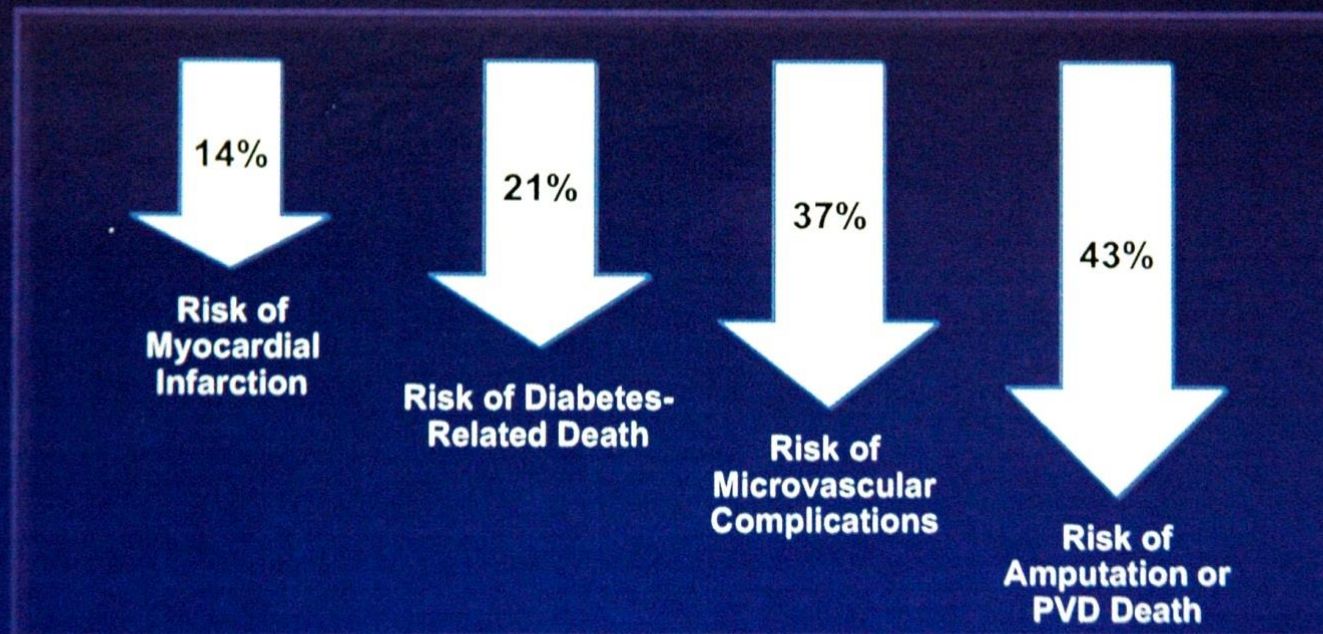
Kontrowersje

- Indywidualna różnica w biologicznych procesach zależnych od czynnika czasu są bardzo znaczne – 7 faz cyklu życiowego człowieka
- Farmakologiczne „odtworzenie” zmieniających się funkcji fizjologicznych może być aterogenne, np. substytucyjne stosowanie hormonów płciowych
- Odrębne podłoże genomiczne – mało poznane

4. Ryzyko patofizjologiczne - angiometaboliczne - glikemia

Benefits of Glycemic Control

Every 1% decrease in A1C leads to significant reductions in complications



Decrease was statistically significant for all comparisons shown.

KONTROWERSJA: ACCORD, ADVANCE, VADT

Wpływ intensywnego leczenia na przebieg cukrzycy i jej powikłań. Podsumowanie zbiorcze wyników dużych, klinicznych badań wieloośrodkowych

Badanie	Wpływ na:					
	Zespoły mikroangiopatii		Choroby sercowo-naczyniowe		Śmiertelność	
DCCT/EDIC	1) ↓	2) ↓	1) ↔	2) ↓	1) ↔	2) ↔
UKPDS	1) ↓	2) ↓	1) ↔	2) ↓	1) ↔	2) ↓
ACCORD	1, 2)	?	1, 2) ↔	↔	1, 2) ↑	
ADVANCE	1, 2)	↓	1, 2) ↔	↔	1, 2) ↔	
VADT	1, 2)	↔	1, 2) ↔	↔	1, 2) ↔	

DCCT/EDIC - NEJM 1993, 329, 977
- NEJM 2005, 353, 2643

UKPDS - Lancet 1998, 352, 854

ACCORD - NEJM 2008, 358, 2545

ADVANCE - NEJM 2008, 358, 2560

VADT - NEJM 2009, 360, 129

1 - okres początkowy

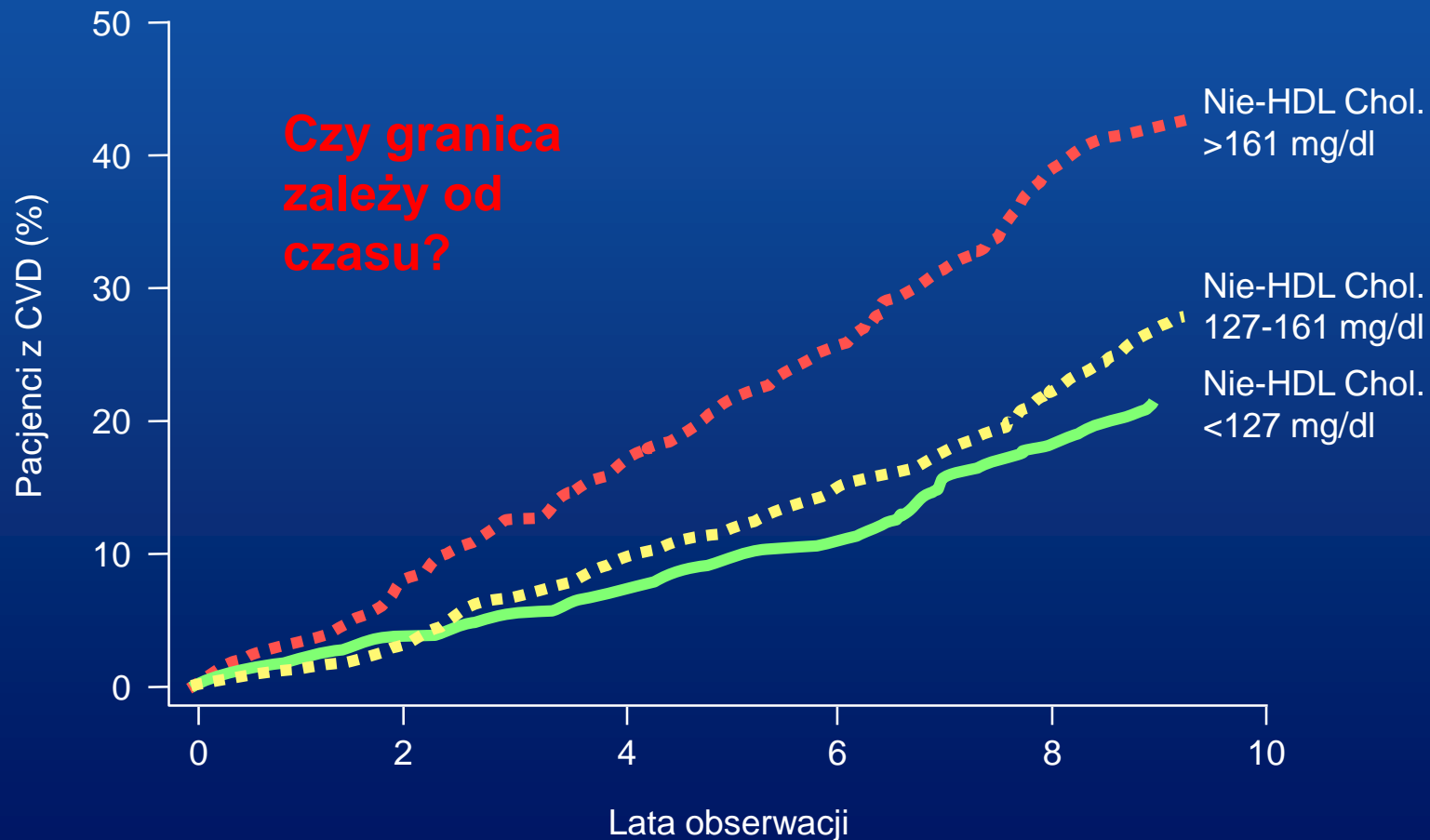
2 - okres późny

**Konieczność indywidualizacji
leczenia hipoglikemizującego**

5A. Ryzyko patofizjologiczne – angiometaboliczne – nie HDL-cholesterol

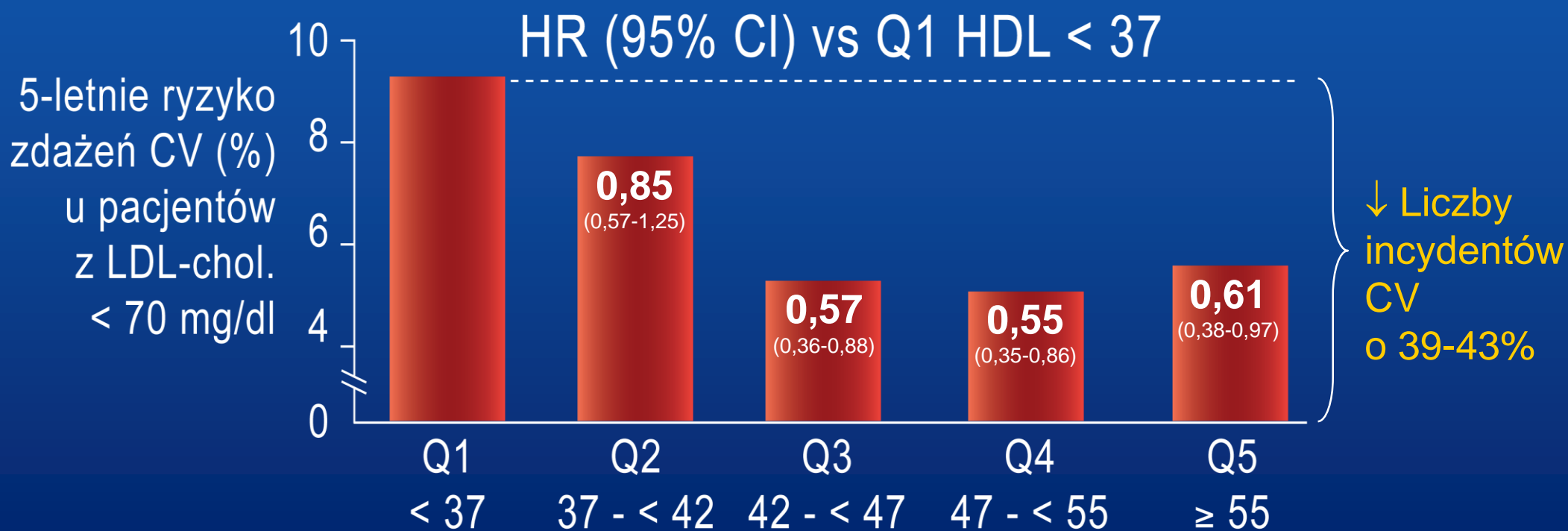
Krzywe Kaplan Meier'a częstości występowania choroby sercowo-naczyniowej (CVD)* w zależności od poziomu nie-HDL cholesterolu

Badaniem objęto 4 549 kobiet i mężczyzn w wieku 45-74 lat (populacja amerykańskich Indian)
2108 osób miało cukrzycę typu 2, bez CVD w chwili włączenia do badania.
Średni czas obserwacji 9 lat.



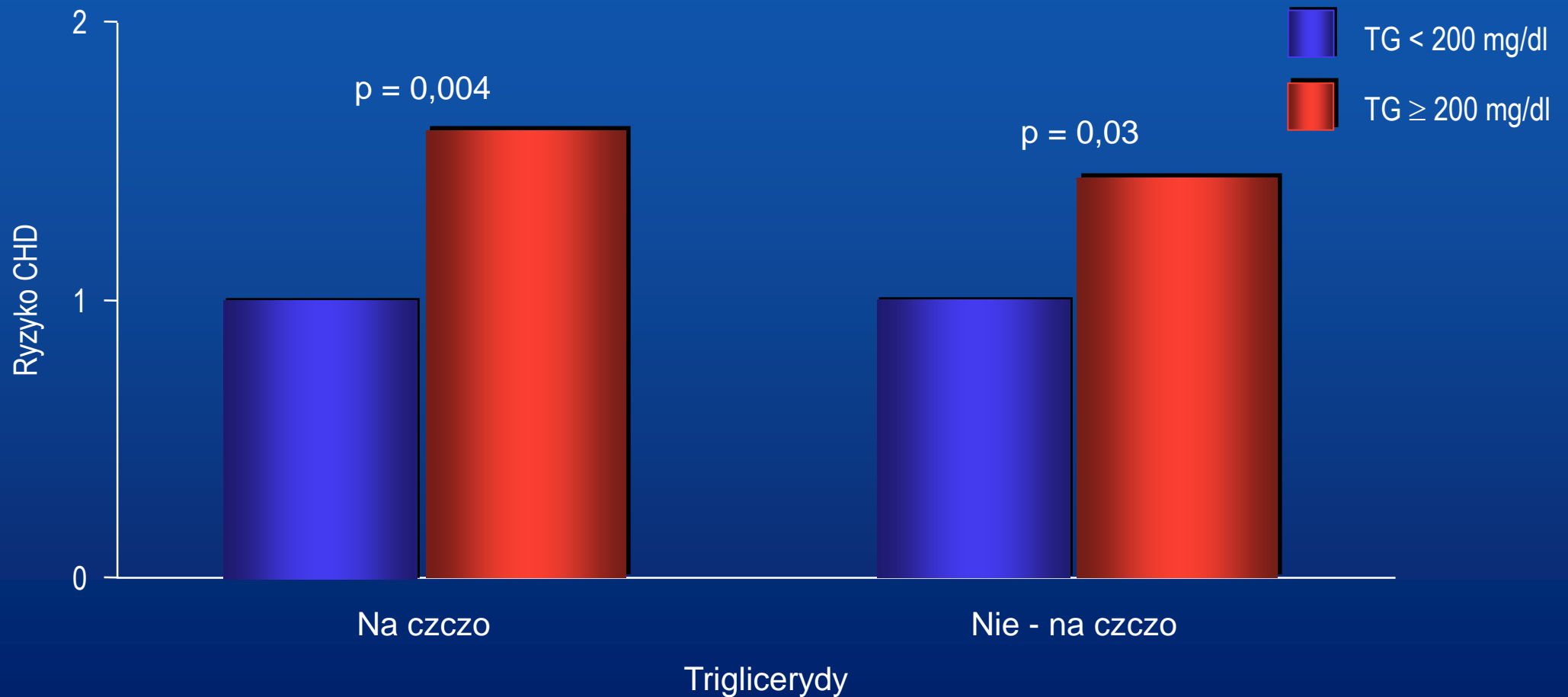
* CVD = zawał serca, nagły zgon sercowy, choroba wieńcowa, udar, niewydolność serca

5B. Zależność pomiędzy poziomami HDL- Cholesterolu a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych



Stężenie HDL-C jest wykładnikiem zaburzeń w metabolizmie komórek tłuszczowych, zależy od dysinsulinemii oraz insulinooporności

5C. Ryzyko zdarzeń wieńcowych w zależności od stężenia TG - badanie MR FIT



Istnieje odrębna grupa cukrzycy typu 2 o szczególnie znaczącym zwiększeniu trójglicerydów – „diabetes mellitus lipoidica”

6A. Ryzyko hemodynamiczne

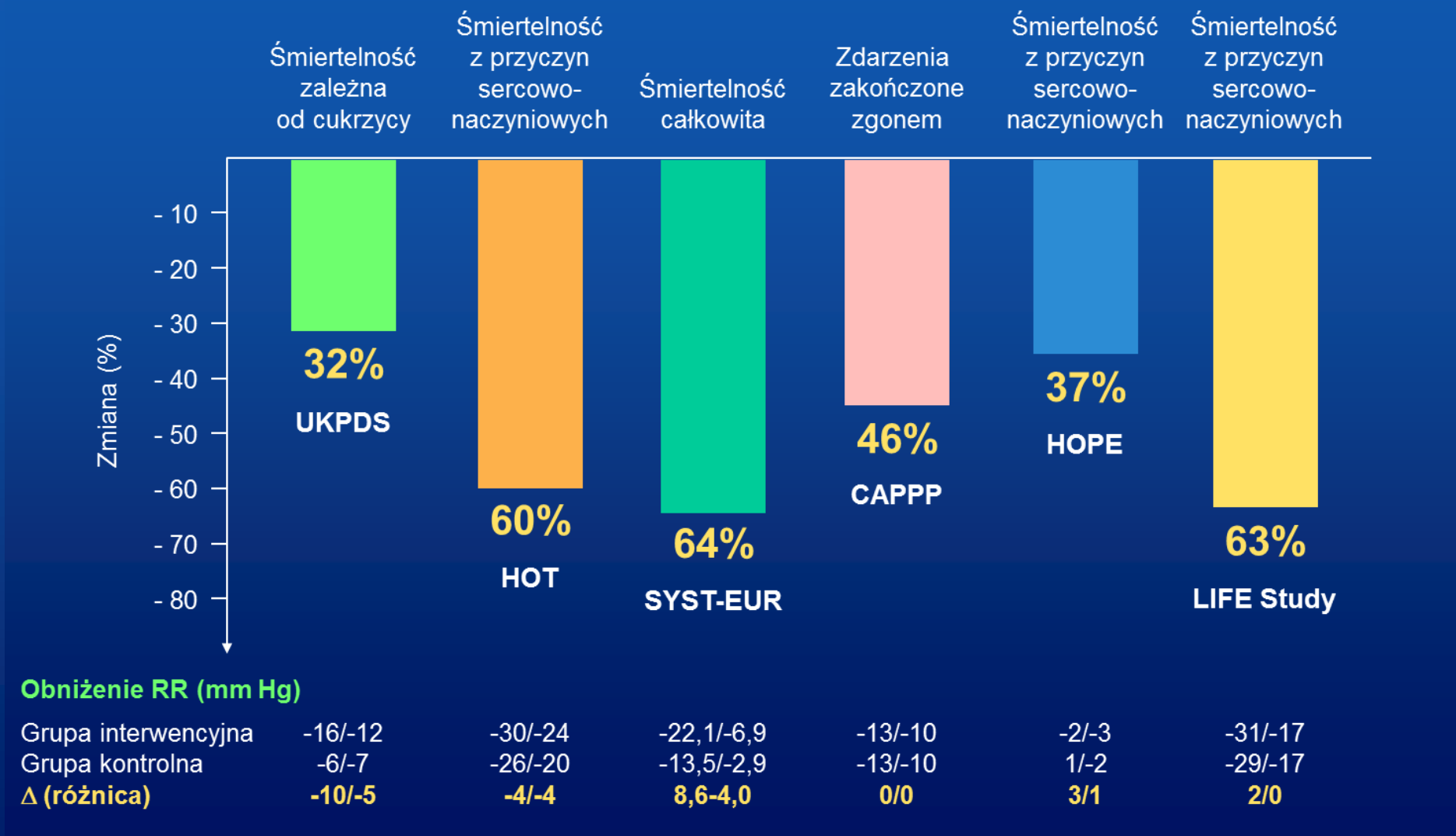
- aterogenny wpływ nadciśnienia tętniczego



Czy istnieje odrębno „cukrzycowe” nadciśnienie tętnicze zależne od insulinooporności?

TAK

6B. Profilaktyczne skutki obniżenia ciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą



Profilaktyczna kontrola ciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą:
 ACE, blokery receptora angiotensyny, karwedilol, nebiwolol, blokery kanału wapniowego;
 ważne - zmniejszenie insulinooporności. *Norma: < 140/85-90 mm Hg*

7A. Ryzyko zakrzepowe

Zaburzenie równowagi pomiędzy krzepliwością i fibrynolizą u osób z cukrzycą

- **Predyspozycja do tworzenia zakrzepów**
 - zwiększona agregacja płytek
 - zwiększone stężenie czynników prozakrzepowych
 - zmniejszone stężenie i aktywność czynników przeciwzakrzepowych
 - **Predyspozycja do osłabienia fibrynolizy**
 - zmniejszenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA)
 - zwiększenie PAI-1
 - zmniejszenie stężenia α_2 -antyplazminy
- **Czy leki zmniejszające krzepliwość stosować u wszystkich osób z cukrzycą?**
- **Jakie znaczenie ma określenie 10-letniego ryzyka incydentu sercowego?**

7B. Korelacje stężenia insuliny na czczo z badanymi czynnikami układu krzepnięcia i fibrynolizy

Czynnik koagulacyjny / Insulina	Współczynnik korelacji	p
PAI-1 (antygen) / I	0,51	< 0,001
PAI-1 (aktywność) / I	0,42	< 0,0001
t-PA / I	0,06	> 0,05
Czynnik von Willebranda	0,11	> 0,05

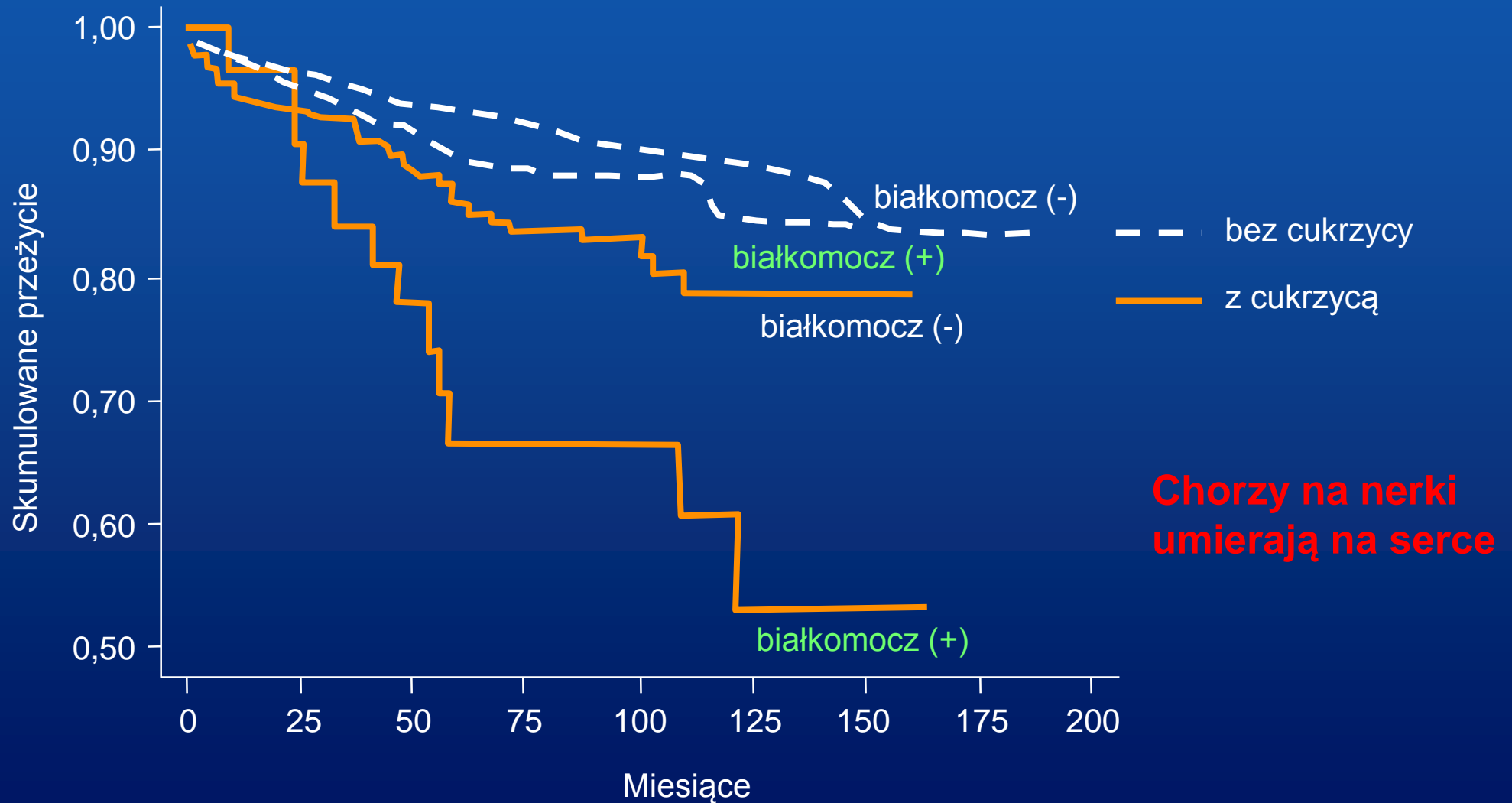
8A. Ryzyko chorób dodatkowych

Czynniki nefrogenne o znaczeniu aterogennym

- Mikroalbuminuria, proteinuria
- Przewlekłe choroby nerek – nefrogena dyslipidemia, wpływy toksyczne

**Profilaktyka nefropatii cukrzycowej
ma znaczenie anty-aterogenne**

8B. Krzywe przeżycia Kaplan-Meier'a w odniesieniu do zgonów sercowych u 2253 pacjentów w zależności od obecności cukrzycy i białkomoczu





Innowacje w profilaktyce

Czynniki ryzyka w okresie badań

9A. Ryzyko endoteliopatii - początek aterogenezy.

Substancje regulujące wydzielane przez śródbłonek
– są liczne i zależne między sobą

Przepływ krwi

I. Substancje (regulatory) wazoaktywne

➤ Naczyniorozkurczowe

- tlenek azotu (NO)
- czynnik hiperpolaryzujący pochodzenia śródbłonkowego (EDHF)
- prostacyklina (PGI₂)
- bradykinina
- acetylocholina, serotonina, histamina, substancja P

➤ Naczynioskurczowe

- endotelina
- angiotensyna II
- tromboksan A₂, kwas arachidonowy, prostaglandyna H₂, trombina

9B. Ryzyko endoteliopatii początek aterogenezy.

Substancje regulujące wydzielane przez śródbłonek – c.d.

Proliferacja

II. Substancje regulujące wzrost

➤ Promotory wzrostu (prolifracji)

- czynnik wzrostowy pochodzenia płytkowego (PDGF)
- czynnik wzrostowy fibroblastów (FGF)
- insulinopodobny czynnik wzrostowy 1
- interleukina 1
- endotelina, angiotensyna

➤ Inhibitory wzrostu

- siarczan heparanu
- czynnik wzrostowy transformujący beta (TGF-beta)
- NO, prostacyklina, bradykinina

9C. Ryzyko endoteliopatii początek aterogenezy.

Substancje regulujące wydzielane przez śródbłonek – c.d.

III. Substancje modulujące reakcję zapalną

➤ Częsteczki adhezyjne

- cząsteczki śródbłonkowej adhezji leukocytów (ELAM)
- wewnątrzkomórkowe cząsteczki adhezji (ICAM)?
- cząsteczki adhezji komórek naczyniowych (VCAM)

➤ Antygeny

- kompleks zgodności tkankowej II (MHC II)

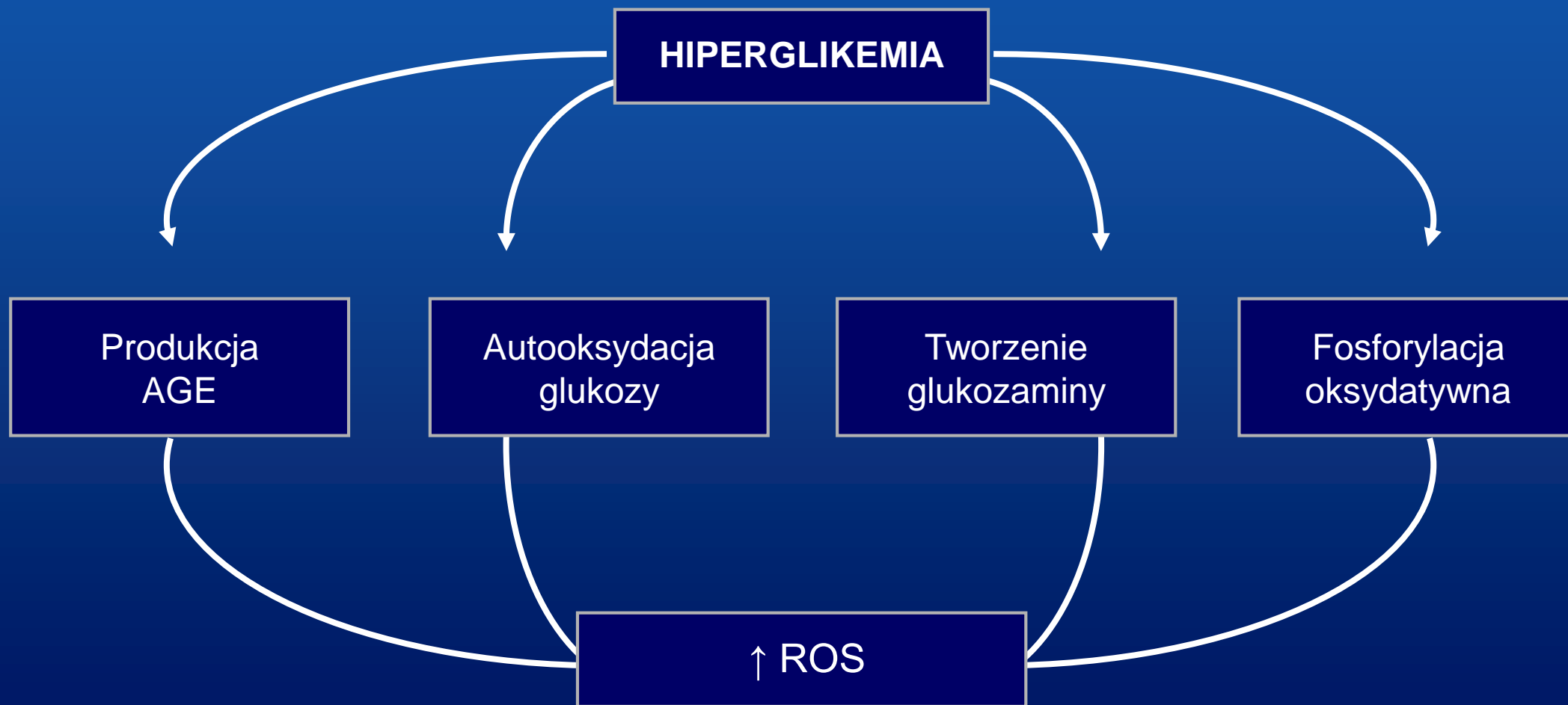
IV. Czynniki hemostatyczne i trombolityczne

- aktywator plazminogenu tkankowego (t-PA)
- inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1)
- trombomodulina

V. Czynniki regulujące stan oksydoredukcyjny (wolne rodniki tlenowe)

KTÓRE CZYNNIKI MOGĄ MIEĆ NAJWIĘKSZE PRAKTYCZNE ZNACZENIE ?

10A. STRES OKSYDACYJNY – niedostatecznie uwzględniony w praktyce
Hiperglikemia powoduje zwiększenie produkcji aktywnych rodników tlenowych nasilając zaburzenia metaboliczne w mitochondriach (fosforylacja oksydacyjna)



10B. Stres oksydacyjny:

Fizjologiczne źródła wolnych rodników:

- łańcuch enzymatyczny oddychania komórkowego ($\rightarrow O_2$.)
- wytwarzanie wolnych rodników w śródbłonku
- wytwarzanie przez makrofagi i krwinki białe obojętnochłonne ($OH\cdot$, H_2O_2)

Patologiczne źródła wolnych rodników:

- choroby metaboliczne - hiperglikemia, dyslipidemia, inne
- stany i ogniska zapalne
- choroby i odczyny autoimmunologiczne, ogniska zapalenia autoimmunologicznego
- choroby demielinizacyjne
- awitaminoza A, C, E
- stany nadmiernej proteolizy, np. wskutek ostrego niedokrwienia tkanek
- nowotwory złośliwe
- alkoholizm, palenie tytoniu, zatrucia: glinem, ołowiem, tlenem, żelazem, działania niepożądane: adriamycyny, aminoglikozydów, bleomycyny i innych
- miażdżycza tętnic - proces tworzenia ognisk zwyrodnieniowych w tętnicach
- starzenie się - nadmierna glikacja białek, np. w cukrzycy
- skrobiawica, porfirie
- procesy zwyrodnieniowe o różnym charakterze

11A. Kontrola „niskonasilonego” stanu zapalnego - duże znaczenie praktyczne

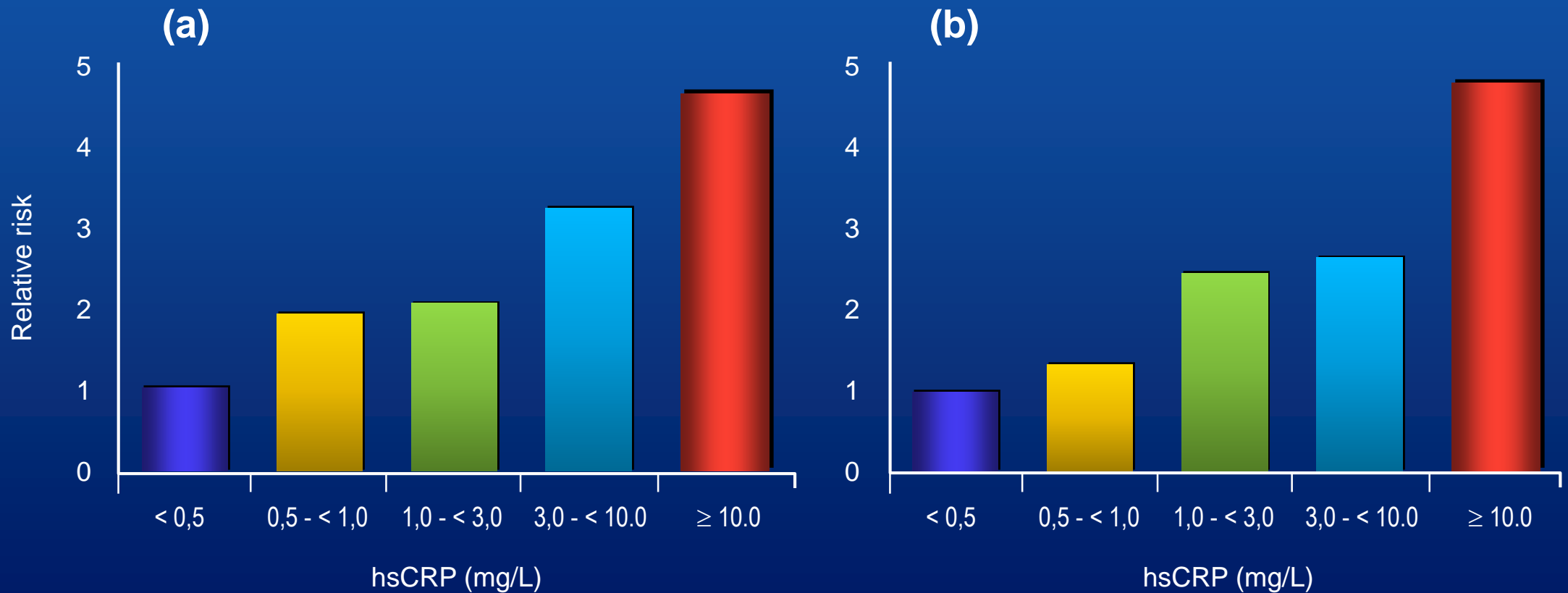
- Specyficzny, niskonasilony typ zapalenia stanowi stały składnik procesu aterogenezy i ryzyka sercowo-naczyniowego
- W ścianie tętnic, szczególnie w obrębie płytek miażdżycowych gromadzą się komórki zapalne. Przyczyniają się do pęknięcia blaszek i ostrych incydentów sercowo-naczyniowych. Komórki te wydzielają szereg markerów zapalnych – cytokin, które można mierzyć we krwi jak interleukina-1 i 6, TNT-alfa i inne
- Leczenie aterogennego stanu zapalnego znajduje się w stadium badań. Wskaźniki zapalne ulegają obniżeniu przy intensywnym leczeniu hiperglikemii, dyslipidemii, stresu oksydacyjnego

11B. CRP jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Zwiększenie stężenia CRP jest:

- predyktorem ostrej niewydolności wieńcowej także u osób bez objawów klinicznych NChS
- wskaźnikiem prognozy w przebiegu zawału serca
- markerem miażdżycy tętnic szyjnych i kończyn dolnych
- czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2

11C. Predictive value of high-sensitivity (hs) CRP in calculating the relative risk of future cardiovascular events in patients at low (Framingham 10-year risk < 10%) (a) and intermediate risk (Framingham 10-year risk 10-20%) (b).



Korelacija ze SCORE

12. Nowy „postindustrialny” styl życia, pracy i leczenia w cukrzycy

Czynniki demograficzne i społeczne o znaczeniu aterogennym

- Wykształcenie – niższe, styl życia – antyzdrowotny, cywilizacja – z przewagą efektów antyzdrowotnych, poziom ekonomiczny – niższy
- Przynależność do warstwy społecznej – niższej, specjalnej grupy etnicznej – np. Karelia, stan cywilny – samotność
- Przewlekły stres indywidualny (np. bezrobocie) i społeczny (np. antyzdrowotny rozwój miast)
- Dostępność i jakość opieki medycznej - obniżone

IV.

Skojarzenie wielu czynników

Profilaktyka wieloskładnikowa intensywna

Nowy typ ryzyka

13A. Skojarzenie wielu czynników ryzyka – jak wielu?

Nadnercza
↓ DHEA

Sterydy płciowe
↓ testosteron u M
↑ testosteron u K
androgenizacja,
policystyczne jajniki

Tkanka tłuszczowa, szczególnie brzuszna
↑ PAI-1, IL-8, TNF-alfa
↑ resystyna, leptyna
↓ adyponektyna
↑ lokalna aktywacja kortyzolu przez beta-HSD
↓ PPAR-gamma

Trzustka
↑ wydzielanie insuliny

Jelito
zmiany w sekrecji hormonów jelitowych
grelina, GLP-1, PYY
inne

Funkcje śródkomórkowe
aktywacja szlaków asymilacji energii:
- ↑ długołańcuchowe CoA
- ↑ glukozamina

Ośrodkowy Układ Nerwowy (OUN)
zmiany w sekrecji hormonów podwzgórzowych
aktywacja osi HP-A
niedobór hGH
wzmożenie napięcia układu nerwowego sympatycznego



Zaburzenia metaboliczne
Hiperglikemia
Hiperlipidemia:
- ↑ triglicerydy
- ↓ HDL-choł
- ↑ LDL-choł
- hiperurikemia
- hiperhomocysteinemia

Wątroba
stłuszczenie
↑ wytwarzania i sekrecji VLDL

Śródbłonek
nadmiar czynników wzrostu śródbłonka,
inne zaburzenia szlaku NF_κB

Mięśnie
insulinooporność
zwiększenie tłuszczu wewnątrzkomórkowego
↓ oksydacji tłuszczu

Układ RAS
aktywacja

Stres oksydacyjny
aktywacja wytwarzania wolnych rodników

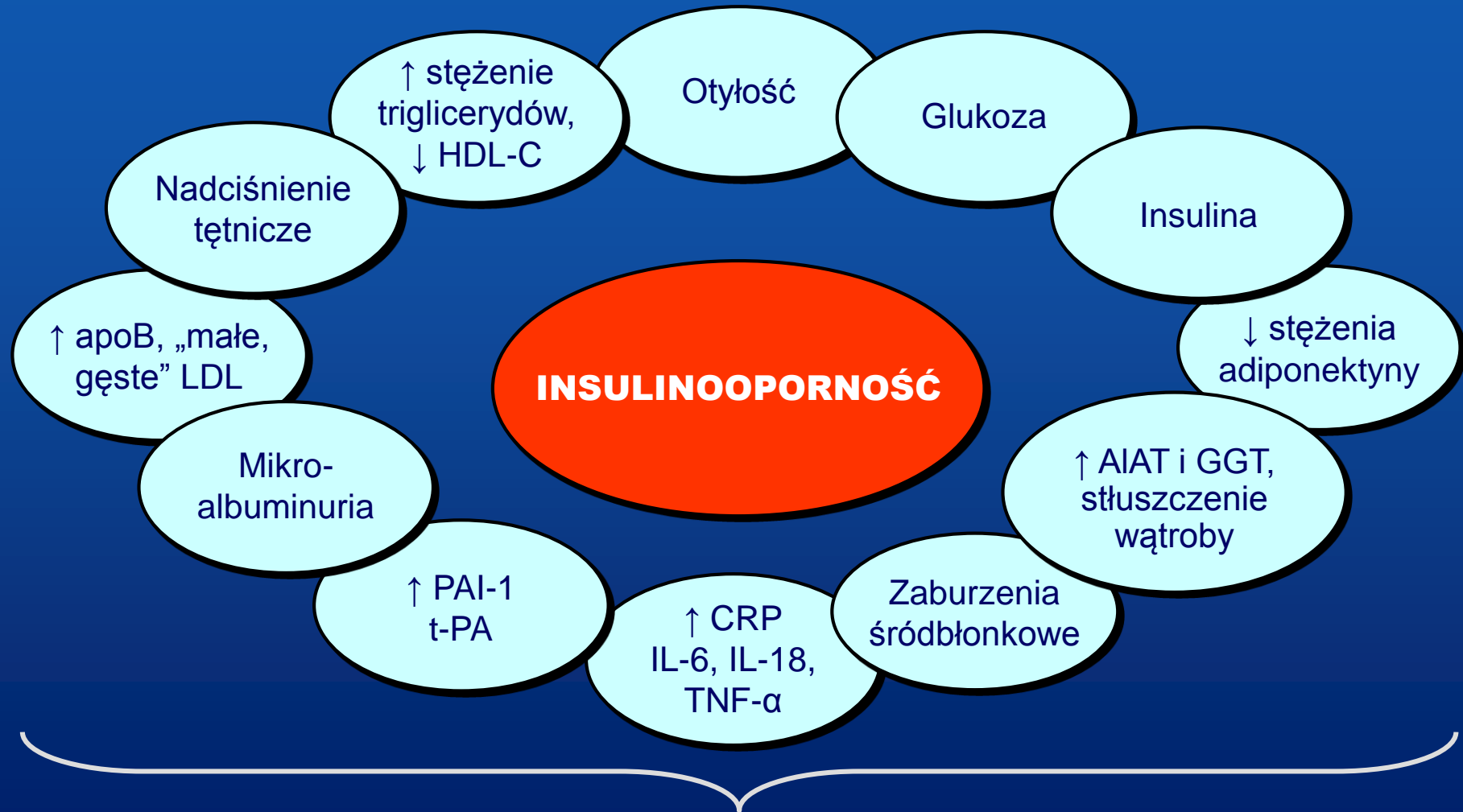
Markery zapalne
↑ wytwarzanie, aktywacja

Naczynia
odczyn zapalny o małym nasileniu
prolifracja mięśni gładkich
nadciśnienie tętnicze
upośledzenie syntezy NO

Układ krzepnięcia i fibrynolizy
↑ PAI-1,
wytwarzanie: śródbłonek, wątroba, tk. tłuszczowa
↓ t-PA
↑ fibrynogen
↓ ATIII, białko C, S, trombomodulina alfa 2 antyplazmina
- inhibitory koagulacji

Patogenetyczne, aterogenne znaczenie jednocześnie działających czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych obrazuje przykład cukrzycy z zespołem metabolicznym

13B. Wspólny mianownik - insulinooporność



Zwiększenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

AIAT – aminotransferaza alaninowa, GGT – gamma glutamylotranspeptydaza, IL – interleukiny, TNF α – czynnik martwicy nowotworów L (tumor necrosis Factor L), PAI-1 – inhibitor aktywatora plasminogenu (plasminogen activator inhibitor-1), t-PA – tkankowy aktywator plazminogenu (tissue plasminogen activator), CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein).

14. STENO Type 2 Diabetes Study EASD 2002 – szansa profilaktyki

Prospektywne randomizowane badanie - 8 lat obserwacji

Wieloczynnikowe intensywne leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią (modyfikacja stylu życia, dieta, leczenie hiperglikemii, nadciśnienia, dyslipidemii, mikroalbuminurii)

vs leczenie standardowe

- Pierwszorzędowe punkty końcowe : śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca (nie zakończony zgonem), udar mózgu (nie zakończony zgonem), rewaskularyzacja, amputacja
- Drugorzędowe: nefropatia, retinopatia oraz neuropatia autonomiczna

STENO Type 2 Diabetes Study EASD 2002 – szansa profilaktyki

Potwierdzono korzyści wieloczynnikowego intensywnego leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią:

modyfikacja stylu życia, dieta, leczenie hiperglikemii
(*gliklazyd lub metformina lub terapia skojarzona z insuliną*)
leczenie nadciśnienia, dyslipidemii, mikroalbuminurii

**zmniejszenie o 50 % ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych
oraz mikroangiopatii vs leczenie standardowe**

PODSUMOWANIE - 1

monitor ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy

Wartości celów przedstawiono na podstawie danych Międzynarodowej Federacji Cukrzycowej (IDF) - 1998 z uzupełnieniem wynikającym z zaleceń American Diabetes Association (2004) i National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (2001) i innych.

RODZAJ CELU	RYZYO ANGIOPATII		
	Niskie - mikroangiopatii i Niskie - makroangiopatii (miażdżycy)	Niskie - mikroangiopatii, Wysokie - makroangiopatii (miażdżycy)	Wysokie - mikroangiopatii i Wysokie - makroangiopatii (miażdżycy)
1. Substraty metaboliczne			
HbA _{1c} (standard DCCT), odsetek hemoglobiny całkowitej	< 6,0 (< 6,5)	> 6,0 (≥ 6,5)	> 7,5
Glikemia w osoczu krwi żyłnej na czczo: przed posiłkiem - mg/dl;	< 100	≥ 110	> 125
po posiłku - wartość szczytowa* - mg/dl	< 135	≥ 135	> 160
Cholesterol w HDL - mg/dl	> 46**	39 – 46*	< 39*
Cholesterol w LDL - mg/dl	< 100	> 100	> 100
Cholesterol całkowity - mg/dl	< 185	> 185	> 185
Triglicerydy - mg/dl	< 150	≥ 150	≥ 150
Kwas moczowy - mg/dl	< 6	≥ 6	≥ 6
Homocysteina w surowicy - μmol/l	< 15	≥ 15	≥ 30

* Taka sama wartość dla krwi włośniczkowej

** Dla kobiet > 56 mg/dl; pozostałe wartości HDL są o 10 mg/dl wyższe

Opracował: Jan Tatoń

PODSUMOWANIE - 2

monitor ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy – c.d.

Rodzaj celu	RYZYO ANGIOPATII		
	Niskie - mikroangiopatii i Niskie - makroangiopatii (miażdżycy)	Niskie - mikroangiopatii, Wysokie - makroangiopatii (miażdżycy)	Wysokie - mikroangiopatii i Wysokie - makroangiopatii (miażdżycy)
2. Objawy kliniczne			
BMI - kg/m ² i W - obwód brzucha w cm	< 25 W: kobiety < 88 W: mężczyźni < 102	≥ 25 W: kobiety ≥ 88 W: mężczyźni ≥ 102	≥ 25 W: kobiety ≥ 88 W: mężczyźni ≥ 102
Mikroalbuminuria > 30 mg/24 h	-	+	+
Stłuszczenie wątroby	-	+	+
Torbielowatość jajników	-	+	+
Androgenizacja u K	-	+	+
Acanthosis nigricaus	-	+	+
3. Hormony			
Insulina w surowicy na czczo u.j./ml	< 12	≥ 12	≥ 12
Adiponektyna w s.na czczo - ug/dl	> 7	< 5	< 4

PODSUMOWANIE - 3

monitor ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy – c.d.

Rodzaj celu	RYZIKO ANGIOPATII		
	Niskie - mikroangiopatii i Niskie - makroangiopatii (miażdżycy)	Niskie - mikroangiopatii, Wysokie - makroangiopatii (miażdżycy)	Wysokie - mikroangiopatii i Wysokie - makroangiopatii (miażdżycy)
4. Markery zapalne			
• Białko reaktywne C -mg/l*	< 1,0	1 - 3	> 3,0
• IL-6, surowica, na czczo, pg/ml	< 3	> 4	> 5
• IL-18, surowica na czczo, pg/ml	< 215	> 215	> 215
5. Markery hemostatyczne			
• Inhibitor aktywatora plazminogenu PAI-1 - antygen, ng/ml	< 45	≥ 45	≥ 45
• Fibrynogen - mg/dl	< 300	≥ 300	≥ 300
6. Zaburzenia hemodynamiczne			
• Ciśnienie tętnicze krwi - mm Hg (przy mikroalbuminurii)	< 130/80 (< 120/80)	≥ 130/80 (≥ 120/80)	≥ 130/80 (≥ 120/80)
7. Styl życia			
• Nałogi	Eliminacja picia alkoholu niepalenie tytoniu	picie alkoholu palenia tytoniu	picie alkoholu palenia tytoniu

* Wysokoczuła metoda (Immulite)

**Nowe ujęcie profilaktyki
zwiększa szanse zmniejszenia chorobowości i śmiertelności
z powodu chorób sercowo-naczyniowych**

**DZIEKUJĘ ZA
UWAGĘ**