

Vzťah diabetes mellitus a aneuryziem aorty

Relationship of diabetes mellitus and aortic aneurysms

Ľubomír Flak, Juraj Maďarič

Klinika kardiológie a angiológie, NÚSCH a.s. a LF SZU, Bratislava

✉ MUDr. Ľubomír Flak, PhD. | lubomir.flak@nusch.sk | www.nusch.sk

Kľúčové slová

aneuryzmy aorty
diabetes mellitus
invazívna liečba aneuryziem
aorty
riziko ruptúry

Key words

aortic aneurysms
diabetes mellitus
invasive treatment of aortic
aneurysms
risk of rupture

*Doručené do redakcie/
Received 2. 9. 2017
Prijaté po recenzii/
Accepted 19. 9. 2017*

Abstrakt

Diabetes mellitus (DM), hlavne 2. typu má celosvetovo narastajúcu incidenciu s nepriaznivými výhľadmi do budúcnosti. Toto ochorenie je jedným z najdôležitejších rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení, s komplikovanejším priebehom a nepriaznivejšou prognózou. Zaujímavým poznatkom posledných 20 rokov je, že tento nepriaznivý vzťah platí z kardiovaskulárnych ochorení pre koronárne postihnutie, cerebrovaskulárne ochorenia a periférne artériové ochorenia, ale nie pre aneurymatické ochorenia aorty. V tomto článku sú zhrnuté poznatky o vzťahu DM a aneuryziem aorty (AA) z pohľadu prevalencie, incidencie, rizika progresie rastu a ruptúry aneuryziem. Uvedené sú aj možné vysvetlenia daného inverzného vzťahu a pohľad na invazívnu liečbu AA.

Abstract

Diabetes mellitus (DM), especially type 2, has increasing incidence worldwide with unfavourable expectations to the future. This disease is one of the most important risk factors of cardiovascular disease, with their more complicated course and with more adverse prognosis. The interesting finding from last 20 years is, that this adverse association applies to coronary artery disease, cerebrovascular diseases and periphery artery disease, but not to aneurysmatic aortic (AA) disease. This article tries to summarize "up-to-date" data about the relationship between DM and AA. It brings the data about the prevalence, incidence, progression and rupture risk of AA in diabetics. There are also mentioned hypothesis about this inverse association and about the most appropriate way of management and treatment of AA in diabetics.

Úvod

Je známym faktom, že celosvetovo má diabetes mellitus (DM) narastajúcu incidenciu s nepriaznivými výhľadmi do budúcnosti. Ďalším známym faktom je, že DM je jedným z najdôležitejších rizikových faktorov kardiovaskulárnych (KV) ochorení, s komplikovanejším priebehom a nepriaznivejšou prognózou. Približne dve tretiny úmrtí diabetikov sú pripisované KV-ochoreniam, riziko KV-mortality je až 6-krát vyššie oproti osobám bez DM a riziko mozgovej príhody je 4-krát vyššie [1]. Poznatkom posledných asi 20 rokov je, že tento nepriaznivý vzťah platí z KV-ochorení pre koronárne postihnutie, cerebrovaskulárne ochorenia a periférne artériové ochorenia, ale nie pre aneurymatické ochorenia aorty. V tomto článku sa venujeme vzťahu DM a aneuryziem aorty (AA), a to z pohľadu prevalencie, incidencie, rizika AA a invazívnej liečby AA, ako aj hľadaniu možných príčin daného inverzného vzťahu.

Aneurymatické postihnutie aorty

Aneuryzmy aorty (brušnej a hrudnej) tvoria najväčšiu časť ochorení aorty. Hoci v posledných 20 rokoch bol pozorovaný pokles incidencie a prevalencie AA, ich podiel na mortalite mierne stúpol [2]. Výsledky elektívnej invazívnej liečby AA sa významne zlepšujú (> 95% prežítie) a endovaskulárna terapia sa postupne stáva liečebnou metódou voľby. Mortalita pacientov s ruptúrovanou AA je naďalej vysoká (mortalita cca 70%). Zvýšené povedomie o tomto ochorení medzi laickou a odbornou verejnosťou, zlepšenie možností diagnostiky (skrining aneuryziem brušnej aorty, dostupnosť USG a CT-vyšetrení), zriaďovanie centier pre liečbu ochorení aorty, ako aj pokles morbidít a mortality zavedením endovaskulárnej liečby sú príslubom na zlepšenie prognózy pacientov do budúcnosti.

Prevalencia AA sa v literatúre uvádza od 0,8–6 % [2], pričom s narastajúcim vekom stúpa. Podľa súčasných od-

porúčaní ESC je skrining aneuryziem brušnej aorty opodstatnený u mužov starších ako 65 rokov, hlavne s anamnézou fajčenia alebo rodinnou anamnézou AA. U žien s rovnakými rizikovými faktormi je skrining otázný. Hoci prevalencia aneurizmy (brušnej) aorty (AAA) je u mužov vyššia, ženy majú 4-krát vyššie riziko ruptúry pri rovnakom priemere aneurizmy [2]. Takže kým všeobecne sa odporúča radikálna liečba AAA pri priemere > 55 mm alebo náraste priemeru > 10 mm/rok, u žien ako aj u mužov menšieho veku možno zvážiť invazívnu liečbu už pri priemere > 50 mm. Invazívna liečba aneurizmy descendentnej hrudnej aorty sa odporúča pri priemere > 55 mm (EVAR), pri chirurgickej liečbe > 60 mm.

Diabetes mellitus a aneurizmy aorty

Počas posledných 15 rokov sa objavujú literárne údaje o nižšej prevalencii a incidencii aneurizmatického postihnutia aorty u pacientov s DM a taktiež o nižšom riziku progresie AA a jej ruptúry. Na našom pracovisku pri skriningu AAA u pacientov s koronárnou chorobou bol už roku 2004 zistený signifikantne nižší výskyt AAA u pacientov s DM [3]. Hoci väčšina dát a signifikantnejšie výsledky sú pre aneurizmy brušnej aorty [4], týka sa to aj aneuryziem hrudnej aorty [5]. Táto negatívna asociácia AA a DM sa zdá ešte prekvapivejšia pri pohľade na rizikové faktory AA. Patrí medzi nich zle kontrolovaná artériová hypertenzia (AH), vyšší vek, mužské pohlavie, fajčenie, ateroskleróza. Čo sa týka pohlavia, hoci ženy tvoria len cca pätinu pacientov s AA, sú z hľadiska komplikácií AA rizikovejšie. Tvoria tretinu pacientov s ruptúrou AA a polovicou sa podieľajú na mortalite. Je známe, že prevalencia AH je u diabetikov vyššia, je u nich akcelerovaný proces aterosklerózy, mnohé epidemiologické práce ukazujú, že i fajčenie je častejšie u diabetikov [6]. Existuje viacero, zatiaľ len hypotéz, ktoré sa snažia vysvetliť tento vzťah, ale presný mechanizmus nie je známy.

Prevalencia AA a DM

Prevalencia DM u pacientov s AA sa v literatúre uvádza okolo 13–16 % [7]. Väčšina dát týkajúcich sa prevalencie AA u diabetikov bola získaná zo skriningových štúdií AA v bežnej neselektovanej populácii, ale potvrdili to aj nálezy skúmajúce selektovanú populáciu, napr. pacienti s koronárnou chorobou, či pacienti podstupujúci kardiochirurgickú operáciu. Kumulatívna analýza 17 rozsiahlych skriningových populačných štúdií ukázala signifikantný inverzný vzťah medzi DM a AA, a to na celkovom počte vyše 3,3 miliónov osôb (OR 0,80; 95% CI 0,70–0,90; p = 0,0009) [7]. Práce, kde bola popisovaná pozitívna korelácia medzi AA a DM boli malé (do 3 tisíc osôb, týkali sa selektovaných populácií [8], s nízkou prevalenciou DM, čo limituje ich význam.

Incidencia AA u diabetikov

Dalo by sa očakávať, že diabetici s častejšou AH, akcelerovanou aterosklerózou voči bežnej populácii, teda s častejším výskytom rizikových faktorov pre vznik AA budú

mať vyššiu incidenciu AA. Avšak kumulatívna analýza 6 rozsiahlych prospektívnych štúdií s celkovým počtom vyše 600 tisíc osôb ukázala signifikantný inverzný vzťah medzi prítomnosťou DM a vznikom AA (OR 0,54; 95% CI 0,31–0,91; p=0,03). Pri hodnotení rozdielov podľa pohlavia bolo zistené, že tento inverzný vzťah je menej vyjadrený u žien, kde sa OR pohybuje od 0,66–1,22 [7].

Progresia AA u pacientov s DM

Ako už bolo spomínané, diabetici majú komplikovanejší priebeh KV-ochorení s horšou prognózou (ICHS, mozgové príhody, PAO DK). Pri AA je však pozorované, že nárast veľkosti aneurizmy je u diabetikov pomalší [9]. Autori popisujú, že nárast priemeru aneurizmy je u diabetikov v priemere o 0,5 mm/rok menší. Dôležitým faktorom pri uvedení si zlej prognózy rupturovanej AA je to, že tendencia k ruptúre je u pacientov s DM nižšia. Prevalencia DM u pacientov s AA je vyššia (13–16 %), ako špecificky u pacientov s rupturovanou AA (5–6 %) [10].

Invazívna liečba AA u pacientov s DM

Výskyt perioperačných komplikácií je u diabetikov vo všeobecnosti vyšší. Metaanalýzy štúdií venujúcich sa invazívnej liečbe AA (väčšinou šlo o otvorenú chirurgickú liečbu) ukázali, že u pacientov s DM bola signifikantne vyššia operačná mortalita (OR 1,26; 95% CI 1,10–1,44; p = 0,0008) a 30-dňová mortalita (OR 1,32; 95% CI 1,17–1,49; p = 0,0001) [7]. Taktiež 5-ročné prežívanie bolo nižšie a výskyt pooperačných komplikácií vyšší [11]. V posledných rokoch sa však do popredia v invazívnej liečbe aneuryziem aorty dostala endovaskulárna liečba (endovascular aortic repair – EVAR). EVAR priniesol pokles morbidity a mortality a niektoré práce dokonca popisujú, že výskyt komplikácií po EVAR je u diabetikov nižší v porovnaní s pacientmi bez DM [12]. Analýza vyše 11 tisíc pacientov podstupujúcich EVAR pre AAA z amerického registra American College of Surgeons z rokov 2005–2010 ukázala, že prítomnosť DM nezvyšuje periprocedurálnu mortalitu, ale je rizikovým faktorom postprocedurálnej morbidity (vyšší výskyt infekcií v mieste prístupu, 2,8 % vs 1,7 %, p = 0,001) [13].

Možné príčiny negatívnej korelácie

V súčasnosti existuje viacero hypotéz, ktoré sa snažia vysvetliť „protektívny“ vplyv DM na AA. U pacientov s DM bola zistená zvýšená tuhosť aortálnej steny, jej väčšia hrúbka a znížená tendencia k jej remodelingu. Pre stenu aneurizmaticky zmenenej aorty je typická strata extracelulárnej matrix, zvýšený pomer kolagénu ku elastínu, ale u pacientov s DM bola zistená znížená proteolytická aktivita voči matrix cievnej steny, a tým dochádza k jej nadbytku. Niektorí autori túto štrukturálnu zmenu dávajú do vzťahu s hyperglykémiou, pričom bol zistený inverzný vzťah medzi hodnotou glykémie nalačno a priemerom aorty, a tento inverzný vzťah bol zistený aj pre hodnotu HbA_{1c} [14]. Hyperglykémia spôsobuje nadmernú glykáciu proteínov (vznik AGEs – advanced glycation end-products), čo v medii steny aorty vedie ku

krížovému spojeniu vlákien kolagénu, a tým k zvýšenej odolnosti na pôsobenie proteolytických enzýmov – proteináz. Bolo taktiež zistené, že prítomnosť DM vedie u pacientov k potlačeniu aktivity plazmínu, ktorý je aktívatorom matrixových metaloproteináz [15]

Ďalším potenciálnym faktorom je antidiabetická liečba. V modeloch na zvieratách bol dokázaný protektívny vplyv tiazolidínionov (pioglitazón, rosiglitazón) na stenu aorty, a to prostredníctvom zníženej expácie matrixových metaloproteináz (MMP). Pri metformíne bola zistená zlepšená elasticita aortálnej steny, pričom na molekulovej úrovni išlo o pokles MMP a proliferáciu buniek hladkej svaloviny steny aorty [15].

Ďalšou hypotézou je tzv. „paradox obezity“, t. j. hypotéza, že obezita môže mať protektívny efekt a viesť k nižšej mortalite u niektorých ochorení, hlavne chronických (chronické srdcové zlyhávanie, chronická obštrukčná choroba pľúc, ale napr. aj pri akútnom koronárnom syndróme. Viacerými autormi bolo zistené, že u osôb s obezitou je nižší výskyt AA [16], a obezita je zase oveľa častejšia u diabetikov 2. typu.

Záver

Na základe doterajších údajov možno konštatovať, že DM predstavuje „protektívny“ faktor aneuryzmatického ochorenia aorty. U pacientov s DM je nižšia prevalencia aneuryzmiem, nižšie riziko vzniku novej aneuryzmy ako aj pomalšia progresia rastu a nižšie riziko ruptúry existujúcej aneuryzmy, v porovnaní s osobami bez DM. Hoci zavedenie endovaskulárnej liečby ako metódy prvej voľby v liečbe AA viedlo k signifikantnému poklesu mortality oproti „open surgery“, DM ostáva rizikovým faktorom pre postprocedurálne komplikácie. Pre pacientov s DM teda platí, že pri náleze AA treba citlivo (podľa veľkosti aneuryzmy, morfológických charakteristík, symptomatológie a celkového klinického stavu pacienta) zvážiť potrebu invazívnej liečby a pri vhodných anatomických pomeroch preferovať endovaskulárne riešenie. Pri „malých“, asymptomatických AA, možno navrhnúť ako optimálny postup manažmentu dôsledné pravidelné sledovanie, najlepšie ultrasonografické, bez záťaže rádiáciou a so znížením rizika kontrastom indukovanej nefropatie.

Literatúra

1. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR et al. 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(24): 2459–2502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>>.
2. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. [ESC Committee for Practice Guidelines]. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of

Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(41): 2873–2926. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>>. Erratum in Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. [*Eur Heart J* 2015].

3. Madaric J, Vulev I, Bartunek J et al. Frequency of abdominal aortic aneurysm in patients >60 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96(9): 1214–1216.
4. Ito S, Akutsu K, Tamori Y et al. Differences in atherosclerotic profiles between patients with thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2008; 101(5): 696–699. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.10.039>>.
5. Prakash SK, Pedroza C, Khalil YA et al. Diabetes and reduced risk for thoracic aortic aneurysms and dissections: a nationwide case-control study. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(2): pii: jah3-e000323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.111.000323>>.
6. Jiménez-Trujillo I, González-Pascual M, Jiménez-García R et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: An Observational Population-Based Study in Spain From 2001 to 2012. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(18): e3618. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000003618>>.
7. De Rango P, Farchioni L, Fiorucci B et al. Diabetes and abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47(3): 243–261. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.12.007>>.
8. Shirani S, Shakiba M, Soleymanzadeh M et al. Ultrasonographic Screening for Abdominal Aortic Aneurysms in Iranian Candidates for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Arch Iranian Med* 2009; 12(4): 383–388.
9. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC et al. [RESCAN Collaborators]. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2012; 99(5): 655–665. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.8707>>.
10. Theivacumar NS, Stephenson MA, Mistry H et al. Diabetics are less likely to develop thoracic aortic dissection: a 10-year single-center analysis. *Ann Vasc Surg* 2014; 28(2): 427–432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2013.03.024>>.
11. Wanhainen A, Bylund N, Björck M. Outcome after abdominal aortic aneurysm repair in Sweden 1994–2005. *Br J Surg* 2008; 95(5): 564–570. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.6109>>.
12. Lopez-de-Andres A, Jimenez-Trujillo I, Jimenez-Garcia R et al. National trends in incidence and outcomes of abdominal aortic aneurysm among elderly type 2 diabetic and non-diabetic patients in Spain (2003–2012). *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14:48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-015-0216-1>>. Erratum in – Erratum to: National trends in incidence and outcomes of abdominal aortic aneurysm among elderly type 2 diabetic and non-diabetic patients in Spain (2003–2012). [*Cardiovasc Diabetol*. 2016].
13. Gupta PK, Engelbert TL, Ramanan B et al. Postdischarge outcomes after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014; 59(4): 903–908. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2013.10.057>>.
14. Lawaetz Kristensen K, Dahl M, Rasmussen LM et al. Glycated Hemoglobin Is Associated With the Growth Rate of Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37(4): 730–736. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308874>>.
15. Torsney E, Pirianov G, Cockerill GV. Diabetes as a negative risk factor for abdominal aortic aneurysm – does the disease aetiology or the treatment provide the mechanism of protection? *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11(3): 293–298.
16. Sidloff D, Choke E, Stather P et al. Mortality from thoracic aortic diseases and associations with cardiovascular risk factors. *Circulation* 2014; 130(25): 2287–2294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010890>>.