

Riziko vzniku náhlej cievnej mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení zvyšuje i prediabetes

J. Murín

Súhrn

Diabetes mellitus je rizikovým faktorom vývoja non-valvulárnej predsieňovej fibrilácie (PF), a preto zvyšuje aj riziko cerebrovaskulárnej embolizácie u týchto pacientov. Doteraz neboli publikované údaje, či aj prediabetes zvyšuje riziko cerebrovaskulárnej embolizácie pri non-valvulárnej PF. Tomuto problému sa venovali izraelskí autori vo svojej štúdií. V období 1/2010–12/2016 zozbierali súbor 44 451 pacientov starších ako 25 rokov s prvou non-valvulárnou PF v ich živote a pacienti boli sledovaní priemerne tri roky a dva mesiace. Priemerný vek zaradených bol 75 rokov, 52,5 % boli ženy a súbor rozdelili na diabetikov (17 754 osôb), prediabetikov (6 574 osôb) a normoglykemikov (11 357 osôb). Incidencia cievnej mozgovej príhody (CMP) bola 1,14 na 100 osobo-rokov (normoglykemici), 1,4 na 100 osobo-rokov u prediabetikov a 2,15 na 100 osobo-rokov u diabetikov. Multivariátnou analýzou sa preukázalo, že podskupina prediabetikov oproti normoglykemikom mala zvýšený výskyt CMP s relatívnym (adjustovaným na rizikové skóre CHA₂DS₂-Vasc a na liečbu antikoagulanciami) rizikom (RR) 1,19 (95 % CI: 1,01–1,4) a podskupina diabetikov s RR 1,56 (95 % CI: 1,37–1,79). Riziko mortality bolo vyššie u diabetikov s RR 1,47 (95 % CI: 1,41–1,54), ale nebolo vyššie u prediabetikov s RR 0,98 (95 % CI: 0,92–1,03) oproti normoglykemikom. Prediabetes asocjuje so zvýšeným rizikom vzniku CMP pri non-valvulárnej PF i po zohľadnení známych rizikových faktorov CMP.

Kľúčové slová

non-valvulárna fibrilácia predsiení – cievna mozgová príhoda – diabetici – prediabetici

Summary

Risk of stroke in atrial fibrillation is also increased in prediabetic patients. Diabetes mellitus is a risk factor for non-valvular atrial fibrillation (AF) and therefore it also increases the risk of stroke in these patients. The association between prediabetic patients with nonvalvular AF and the risk of stroke has not been published in this population so far. This clinical problem was studied by experts in Israel. A total of 44,451 patients with first non-valvular AF, aged ≥ 25 years, was collected between 1/2010 and 12/2016 and the patients were then followed for 38 months. The median age was 75 years, 52.5% were women and the patients were divided into subgroups of diabetics (17,754 patients), prediabetics (6,574 patients) and patients with normoglycaemia (11,357). The incidence rates of stroke (per 100 person-years) were: 1.14 in normoglycaemic persons, 1.40 in prediabetics and 2.15 in diabetics. In multivariate analysis, prediabetes was associated with an increased risk of stroke compared to normoglycaemic patients (adjusted for the CHA₂DS₂-Vasc risk score and the use of anticoagulants), with the relative risk ratio RR of 1.19 (95% CI: 1.01–1.4), while diabetes conferred a higher risk with the RR of 1.56 (95% CI: 1.37–1.79). The risk of mortality was higher for diabetics, with the RR of 1.47 (95% CI: 1.41–1.54), but not for those with prediabetes, with the RR of 0.98 (95% CI: 0.92–1.03), compared to normoglycaemic patients. Prediabetes was associated with an increased risk of stroke in patients with nonvalvular AF even after accounting for other recognized risk factors of stroke.

Key words

non-valvular atrial fibrillation – stroke – diabetic patients – prediabetic patients

ÚVOD

Diabetes mellitus 2. typu (DM2t) je rizikovým faktorom vývoja predsieňovej fibrilácie (PF) a prostredníctvom tejto arytmie významne zvyšuje (kardio-embolickým prístupom) aj ischemickú náhlu cievnu mozgovú príhodu (iNCMP) [1–4]. A preto je DM2t zaradený do skórovacích algoritmov predpovedajúcich riziko vzniku iNCMP pri fibrilácii (nevalvulárnej etiológii) predsiení

(napr. skóre CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, či ďalších [5–7]).

Asociácia medzi prediabetom a vznikom iNCMP u chorých s PF nie je zatiaľ jasná, hoci sčasti analyzovaná [8]. Na tento problém sa zamerali nedávno izraelskí pracovníci a analyzovali údaje najväčšej zdravotníckej spoločnosti (Clalit Health Services) v Izraeli, ktorá dlhodobo zbiera prospektívne podrobné údaje o pacientoch, o ich diagnostike i o lie-

čebnom prístupe, vrátane komorbidít, a tiež o prognóze chorých [9].

ZBER ÚDAJOV, METODIKA

Autori [9] použili databázu veľkej zdravotníckej organizácie (Clalit Health Services) v Izraeli (má > 4,2 mil. poistencov, teda stará sa o viac ako polovicu dospelých v krajine). Autori [9] sa sústredili na osoby vo veku ≥ 25 rokov a s novou diagnózou non-valvulárnej predsieňo-

vej fibrilácie, v období 1/2010–12/2016, a postihnutých podrobne sledovali do konca decembra 2017 – analyzovali v tomto prípade incidenciu iNCMP. Status glykemický zhodnocovali v období dvoch rokov pred diagnózou non-valvulárnej PF.

Vylúčili nasledovných pacientov z analýzy: ak trpeli ťažkým mitrálnym a aortálnym chlopňovým ochorením, ak už podstúpili operáciu chlopne, ak trpeli reumatickou chorobou srdca.

V populácii nediabetikov sa zamerali jednak na výsledky glykémie nalačno, ale aj na hodnotu HbA_{1c} (podľa ADA, 2012) [10]:

- ak bola zistená dvakrát glykémia nalačno (≥ 100 až ≤ 125 mg/dl), pričom meranie bolo 6 mesiacov od seba (v posledných 2 rokoch pred zistením prítomnosti PF),
- alebo bola zistená glykémia nalačno (≥ 100 mg/dl) a HbA_{1c} $\geq 5,7$ % (obdobie 2 roky pred zistením PF),
- alebo zistili dve hodnoty HbA_{1c} $\geq 5,7$ %, ale menej (\leq) 6,4 % (obdobie 2 roky pred zistením PF) – tak odhalili chorých s prediabetom. Identifikovali aj diabetikov a aj podskupinu pacientov s PF (kde 2 roky dozadu nebol preventívny test na (pre)diabetes).

Venovali sa aj zberu ďalších údajov, akými boli vek, pohlavie, socio-ekonomický stav, BMI, fajčenie, eGF (kalkulovaná glomerulárna filtrácia), kalkulovali CHA₂DS₂-VASc skóre podľa liečebného prístupu. Primárnym cieľom (end-pointom) analýzy bol výskyt iNCMP (transitórna mozgová ischémia zaradená nebola).

VÝSLEDKY ANALÝZY

V období 1/2010–12/2016 zaznamenali 44 451 nových prípadov non-valvulárnej PF. Vek postihnutých (medián) bol 75 rokov, ženy predstavovali 52,5 %, diabetici tvorili podskupinu 17 754 osôb, prediabetici podskupinu 6 574 osôb a normoglykemici podskupinu 11 357 osôb, pričom podskupina 19,7 % osôb nemala realizovaný skrining na prediabetes (2-ročné obdobie pred

vznikom PF), a tých do analýzy preto nezahrnuli.

Vstupné charakteristiky

Priemerný vek (75 rokov) a zastúpenie žien (52,5 %) boli rovnaké v podskupinách zaradených, t.j. u diabetikov, u prediabetikov a aj u osôb s normoglykémiou. Normálny BMI bol v priemere u 23,3 % zaradených (diabetici: 16,8 %, prediabetici: 19,7 % a normoglykemici: 31,4 %) a BMI > 30 (t.j. s obezitou) bol v priemere u 38,5 % (avrovnakom poradí ako predtým: 47,8 % – 41,7 % – 27,9 %). Glomerulárna filtrácia bola 74,4 (69,9 – 73,9 – 76,1) ml/min. Výskyt hypertenzie bol u 77,3 % (89,4 % – 81,1 % – 70,6 %) zaradených, srdcové zlyhávanie u 18,6 % (25,9 % – 15,8 % – 13,7 %), prekonaný infarkt myokardu (IM) u 21,7 % (28,3 % – 20,6 % – 17,2 %), periférne vaskulárne ochorenie u 5,1 % (8,2 % – 3,7 % – 3,3 %), prekonaná cievná mozgová príhoda u 9,4 % (12,5 % – 7,9 % – 7,6 %).

Skóre CHA₂DS₂-VASc bolo v priemere 4,0 (5,0 – 3,0 – 3,0) a vysokorizikové skóre, t.j. ≥ 2 bolo u 86,5 % (98,3 % – 88,2 % – 82,4 %) zaradených. Skóre HAS-BLED bolo v priemere 2,0 (3,0 – 2,0 – 2,0).

Farmakologická liečba bola nasledovná:

1. warfarín v priemere u 24,4 % (25,6 % – 26,7 % – 23,4 %), DOACs (nové antikoagulantia) u 16,2 % (19,7 % – 18,0 % – 13,1 %),
2. statíny u 50,9 % (61,2 % – 55,8 % – 45,2 %) zaradených.

Výskyt iNCMP

Incidencia príhod per 100 osobo-rokov sledovania bola 2,16 u diabetikov, 1,40 u prediabetikov a 1,14 u pacientov s normoglykémiou. Relatívne riziko (RR) pre výskyt iNCMP (v porovnaní s normoglykemikmi a bez zohľadnenia demografie a komorbidít) bolo nasledovné: 1,77 (95 % CI: 1,56–2,0) u diabetikov a 1,25 (95 % CI: 1,06–1,47) u prediabetikov.

Ak došlo k zohľadneniu (adjustácii) veku, pohlavia, BMI, glomerulárnej filtrácie, hypertenzie, srdcového zlyhávanie, už predošlého výskytu cievnnej mozgovnej príhody, periférneho vaskulárneho ochorenia a užívania antikoagulačnej

liečby, tak oproti normoglykemikom boli na tom prediabetici i diabetici horšie: RR bolo 1,56 (95 % CI: 1,37–1,79) u diabetikov a RR bolo 1,19 (95 % CI: 1,01–1,40) u prediabetikov.

Mortalita

Výskyt úmrtí per 100 osobo-rokov bol u diabetikov 15,1; u prediabetikov 8,67 a u normoglykemikov 9,18. Relatívne riziko (bez adjustácie) bolo u diabetikov (oproti normoglykemikom) 1,48 (95 % CI: 1,42–1,54) a po adjustácii 1,47 (95 % CI: 1,41–1,58). Podskupina prediabetikov mala nižšie riziko úmrtia ako normoglykemici (RR: 0,98 s 95% CI: 0,92–1,03; po adjustácii).

DISKUSIA A POSOLSTVO

Ide o analýzu veľkej (44 451 pacientov) kohorty chorých s novovzniklou non-valvulárnou predsieňovou fibriláciou. Podskupina prediabetikov (v porovnaní s pacientami s normoglykémiou) mala 19% zvýšenie rizika pre výskyt ischemickej náhlej cievnnej mozgovnej príhody. Toto zvýšenie rizika ostalo významným i pri zohľadnení ostatných rizikových faktorov pre mozgové príhody, i pri zohľadnení skóre CHA₂DS₂ a pri zohľadnení prítomnosti antikoagulačnej liečby.

Okrem toho sa preukázal stupňovitý vzťah výskytu cievnnych mozgových príhod k stavu metabolickému, nakoľko u diabetikov bol vzostup ešte vyšší – až o 56 % (oproti podskupine s normoglykémiou). Všetky tri analyzované podskupiny zaradených mali podobný vek (75–76 rokov), podobné zastúpenie podľa pohlavia (52–53 % žien), ale prediabetici i diabetici mali oveľa vyšší výskyt komorbidít (hypertenzie, srdcového zlyhávanie, obezity, aj prítomnosti aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod, vrátane predošlej náhlej cievnnej mozgovnej príhody, a mali tiež nižšiu hodnotu glomerulárnej filtrácie). Skóre CHA₂DS₂-VASc bolo najvyššie u diabetikov (5,0); zatiaľ čo bolo nižšie a podobné u prediabetikov (3,0) i normoglykemikov (3,0). Možno predpokladať, že komorbidity navýšili výskyt iNCMP u prediabetikov i u diabetikov. Ale i po

adjustácii (zohľadnení) pre výskyt spomenutých komorbidít sa preukázalo, že samotný prediabetes nezávisle asocuje so zvýšeným výskytom ischemickej náhlej cievnnej mozgovej príhody.

Populácia zaradených pacientov v tejto štúdii bola podobná populáciám v iných registroch:

- a) GLORIA-AF register (Global Registry on Long-Term Oral Anti-thrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation), kde bol priemerný vek 71 rokov a 45,5 % žien a 23,1 % osôb malo diabetes, 86,1 % osôb bolo i tu vo vysokom riziku pre vznik ischemickej náhlej cievnnej mozgovej príhody podľa skóre CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 .
- b) veľký register PINNACLE mal 655 000 zaradených osôb, priemerného veku 74,3 rokov, 55,8 % bolo žien a priemerné skóre CHA₂DS₂-VASC bolo 4,1 [11].

V tejto štúdii autori [9] preukázali ako prví, že prediabetes tiež zvyšuje riziko pre vývoj ischemickej náhlej cievnnej mozgovej príhody. Patofyziologický pohľad na tieto nálezy je nasledovný:

- a) prediabetes asocuje so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej morbidity a mortality [12–15],
- b) existuje koncept „glykemického kontinua“, začínajúci poklesom inzulínovej senzitivity so vzostupom glykémii [16],
- c) expozícia pacientov „prediabetickým glykémiami“ vedie po čase k endotelovej dysfunkcii [17] a k vaskulárnemu zápalu [18] – no a tieto zmeny podporujú vzostup rizika pre trombózu, a preto aj pre dôsledky trombózy (embolické príhody, úmrtie).

Táto práca preukázala, že prediabetes u chorých s non-valvulárnou fibriláciou predsiení zvyšuje riziko vývoja ischemickej náhlej cievnnej mozgovej príhody – a to i pri zohľadnení komorbidít, i pri zohľadnení protrombotického ri-

zika a aj pri zohľadnení antikoagulačnej liečby.

Literatúra

1. Benajamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271(11): 840–844.
2. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154(13): 1449–1457.
3. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69(6): 546–554. doi: 10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
4. Wang TJ, Massaro JM, Levy D et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290(8): 1049–1056. doi: 10.1001/jama.290.8.1049.
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285(22): 2864–2870. doi: 10.1001/jama.285.11.2864.
6. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(18): 1935–1944. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.001.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
8. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
9. Kezerle L, Tsadok MA, Akriv A et al. Pre-diabetes increases stroke risk in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(7): 875–884. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.030.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1): S64–S71. doi: 10.2337/dc12-s064.
11. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M et al. GLORIA-AF Investigators. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the

GLORIA-AF registry phase 2. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(7): 777–785. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.061.

12. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology group: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999; 354(9179): 617–621.

13. DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26(3): 688–696. doi: 10.2337/diabetes.26.3.688.

14. Ning F, Tuomilehto J, Pyörälä K et al. DECODE Study Group. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2211–2216. doi: 10.2337/dc09-2328.

15. Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in non-diabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 800–811. doi: 10.1056/NEJMoa0908359.

16. Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehs108.

17. Kim JA, Montagnani M, Koh KK et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113(15): 1888–1904. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.

18. Pretorius L, Thomson GJ, Adams RC et al. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 141–152. doi: 10.1186/s12933-018-0783-z.

Autor článku nedeklaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách spoločností Sanofi, Behring, prednášajúci/konzultant pre spoločnosť Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Slovakia s.r.o., AstraZeneca Slovensko a BAYER spol. s.r.o.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com