

KARDIOVASKULÁRNÍ DŮSLEDKY DIABETES MELLITUS A JEJICH PREVENCE

MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Diabetes mellitus obou typů je závažný rizikový faktor pro rozvoj cévních komplikací, ať už se jedná o komplikace makrovaskulární nebo mikrovaskulární. Zároveň se stále vzrůstající prevalencí diabetu 2. typu nejen v České republice, ale i v celém světě, se objevují nové léčebné postupy a léky, které mají za cíl ovlivnit pozitivně kompenzaci diabetu a redukovat kardiovaskulární riziko. Jednotlivé skupiny perorálních antidiabetik se od sebe podstatně liší mechanismem účinku i možností ovlivnění prognózy pacienta. Odlišně působí i různé typy inzulínu. Navíc v diabetologii pro některé situace ve vztahu ke kardiovaskulárním komplikacím postrádáme důkazy založené na validních klinických studiích. Ani odpověď na otázku, zda je přísná metabolická kompenzace diabetu u všech pacientů jednoznačnou cestou ke snížení kardiovaskulárního rizika, není jasná. Kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění však stále zůstávají u pacientů s diabetem nejčastější příčinou úmrtí. Stále více se tak v širších souvislostech ukazuje, že u pacientů s diabetem se nelze omezit pouze na léčbu hyperglykémie, ale současně je nutné léčit a ovlivňovat i všechny ostatní ovlivnitelné rizikové faktory.

Klíčová slova: kardiovaskulární riziko, diabetes mellitus, hyperglykémie, arteriální hypertenze.

Med. Pro Praxi 2008; 5(6): 240–244

Úvod

Prevalence diabetu 2. typu v populaci má setrvalou vzrůstající tendenci. V současné době je v České republice více než 680 tisíc diabetiků 2. typu a projekce vzestupu počtu diabetiků do roku 2010 je v ČR přibližně na 750 tisíc. Podobný vývoj se očekává v celé Evropě i zbytku světa. Navíc přibývá pacientů s nově diagnostikovanou zvýšenou glykemií nalačno (IFG – impaired fasting glucose 5,6 – 7,0 mmol/l) nebo porušenou glukózovou tolerancí (IGT) jako dalšími poruchami metabolismu glukózy se zvýšeným rizikem progresu do diabetu. Diabetes je svým charakterem onemocnění progresivní. Postupně dochází k rozvoji komplikací, zejména cévních, které jsou i hlavní příčinou morbidit a mortality u pacientů s diabetem.

Jak vyplývá například z Framinghamské studie, kardiovaskulární riziko je u diabetiků 2. typu dvojnásobně až čtyřnásobně zvýšené ve srovnání s celkovou populací (15). Toto zvýšení rizika je zvláště patrné u žen, které pak mají rizikový profil srovnatelný s muži. Výskyt kardiovaskulárních komplikací je spojen se zvýšenými náklady při léčbě, ale také samozřejmě se zhoršenou kvalitou života pacientů. Stále se proto hledají cesty, kterými by mohlo být dosaženo účinné prevence těchto komplikací.

Patogeneze

vaskulárních komplikací diabetu

Patogenetický podklad cévních komplikací diabetu je nepochybně multifaktoriální. Na rozvoji cévního poškození se podílí hyperglykémie, s ní související zvýšení oxidačního stresu, neenzymová glykace, hyperkoagulace a snížená fibrinolýza, dále pak dyslipidémie, a patrně díky hyperinzulinémii i sama inzulinová rezistence. Pro vznik cévních komplikací je velmi významná arteriální hypertenze, jejíž rozvoj

a průběh může být u pacientů s diabetem negativně ovlivněn hyperglykemií.

Hyperglykémie a vliv její léčby na cévní komplikace

Léčbou hyperglykémie lze významně snížit riziko cévních komplikací diabetu, kardiovaskulární komplikace nevyjímaje. Přestože léčba hyperglykémie je diabetology považována za jeden z klíčových bodů kardiovaskulární prevence u diabetiků, množství důkazů založených na velkých klinických studiích a podporujících tvrzení v první větě tohoto odstavce je relativně malé. Nelze se proto divit, že řadu kardiologů zvyklých na opakovaně potvrzená morbiditní a mortalitní data z velkých studií zaměřených na léčbu arteriální hypertenze a hyperlipidémie tato relativní absence pozitivních dat neuspokojuje.

Při hodnocení rizika vyplývajících z hyperglykémie vycházíme především ze studií DCCT a UKPDS, jejichž výsledky byly publikovány na konci minulého století a jejichž další subanalýzy jsou publikovány až dosud.

DCCT a UKPDS –

klíčové studie v diabetologii

Ve studii DCCT bylo u diabetiků 1. typu dosaženo rozdílu 2% v glykovaném hemoglobinu mezi intenzivně a konvenčně léčenou větví a prokázáno snížení rizika mikrovaskulárních komplikací v intenzivní větvi – retinopatie o 76%, rozvoje mikroalbuminurie o 39%, albuminurie o 54% a rozvoje klinicky vyjádřené neuropatie o 60% (24, 30). K prokázání redukce makrovaskulárních komplikací neměla studie dostatečnou statistickou sílu, nicméně bez ohledu na to ze studie DCCT vyplývá jasná a jednoznačná nutnost dosahovat co nejlepší kompenzace diabetu právě s ohledem na komplikace mikrovaskulární. Nejde jen o to udržet

pacienta bez ICHS, ale pokud možno též vidícího, se zachovalým čitím a s přijatelnými funkcemi ledvin.

Studie UKPDS byla prováděna u pacientů s diabetem 2. typu. V intenzivně léčené větvi (která však zahrnovala i pacienty léčené například pouze perorálními antidiabetiky) bylo dosaženo snížení glykovaného hemoglobinu pouze o 0,9% ve srovnání s konvenční léčbou. Přesto došlo u všech podskupin v intenzivní větvi k redukci rizika mikrovaskulárních komplikací. Mezi oběma skupinami byla nalezena 16% redukce rizika pro fatální a nefatální infarkt myokardu na hranici statistické významnosti ($p = 0,052$), nelišila se však celková mortalita zahrnující i nekardiální příčiny smrti (36). Snížení makrovaskulárního rizika u diabetiků v této studii však bylo zjištěno v případech, když nebyly porovnávány intenzivně a konvenčně léčené skupiny mezi sebou, ale hodnocení bylo založeno na dosažené hodnotě glykovaného hemoglobinu (31), což je pro potvrzení významu léčby hyperglykémie podstatnější. Dále bylo prokázáno snížení makrovaskulárního rizika v podskupině obézních pacientů léčených metforminem (35). Metformin je tak zatím jediným perorálním antidiabetikem, u něhož byl tento efekt přímo prokázán. To potvrzuje jeho mimořádné postavení v léčbě diabetu – metformin je lékem první volby bezprostředně po zjištění diagnózy diabetu 2. typu u všech pacientů, kteří nemají kontraindikace a metformin tolerují (podle společných doporučení ADA a EASD a jejich implementace ve Standardech péče o diabetes mellitus 2. typu České diabetologické společnosti (6)).

Intenzivní léčba hyperglykémie u kriticky nemocných pacientů

Intenzivní léčbou hyperglykémie u pacientů po infarktu myokardu na jednotkách intenzivní péče se zabývala studie DIGAMI (20). Pacientům (včetně

osob bez diabetu) byla za hospitalizace podávána infuze s inzulínem a následně byla vedena léčba inzulínem v intenzifikovaném režimu. Po roce došlo ke 25% snížení kardiovaskulární mortality po IM a tento pozitivní efekt přetrvával po další čtyři roky. Následně byla koncipována studie DIGAMI 2 (19), ve které však k redukci kardiovaskulárních příhod nedošlo. V tomto případě ale byla kompenzace diabetu v kontrolní skupině srovnatelná s aktivní větví. Je proto pravděpodobné, že redukce kardiovaskulární mortality nesouvisí s podáváním inzulínu, ale právě s ovlivněním hyperglykémie. Hyperinzulinémie se navíc v některých pracích ukazuje jako rizikový faktor pro mortalitu (38). Svou úlohu však může hrát i snížení koncentrace lipidů (23).

Snaha o dosažení normoglykémie (4,4–6,1 mmol/l) na jednotkách intenzivní péče je však spojena s častějším výskytem hypoglykemií. Studie VISEP a GLUCONTROL (3, 9) musely být zastaveny relativně časně po zahájení, protože vedly k vysokému výskytu hypoglykemií, které byly pro pacienty zatěžující – 12,1% ve studii VISEP a 10% ve studii GLUCONTROL. V současné době se proto pracuje na bezpečných protokolech udržení normoglykémie a diskutuje se i o cílových hodnotách glykémie u intenzivně léčených pacientů.

Intenzivní léčba diabetu ve studii ACCORD

Studie ACCORD (1) je zaměřena na intenzivní intervenci krevního tlaku, lipidového profilu a glykémie. Má za cíl zahrnout přes 10 000 vysoce rizikových pacientů s diabetem 2. typu (pacienti ve věku 40–79 let s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a pacienti ve věku 55–79 let bez kardiovaskulárního onemocnění). Na začátku roku 2008 byla zastavena léčba pacientů ve větví s intenzivní léčbou diabetu prakticky do oblasti normy (cílová hodnota HbA_{1c} = 6% podle DCCT, tj. přibližně 4,3% podle kalibrace IFCC používané v ČR) a všichni pacienti v této intenzivní větví byli převedeni na stejný způsob léčby jako pacienti ve standardní větví (25). Důvodem byl nález zvýšené mortality u těchto pacientů (257 úmrtí u intenzivně léčených pacientů vs. 203 úmrtí u standardně léčených, 20% nárůst mortality ze všech příčin). Studie stále pokračuje a dosud probíhají analýzy zvýšené mortality u intenzivně léčených pacientů. Podle předběžných výsledků se nejedná o efekt léčby rosiglitazonem, který byl ve studii též používán, ani jiné podávané medikace. Spekuluje se spíše o možném vlivu hypoglykemií nebo o selhání této strategie léčby jako takové.

Léčba hyperglykémie thiazolidindiony

Dosažení normoglykémie je metou každého diabetologa, alespoň podle současných doporučení.

Přesto je v léčbě diabetu (a nejen v ní) nutno zvažovat podávanou léčbu ze všech stran a hodnotit úspěch a riziko podávaných léků. Velmi známá je rozsáhlá metaanalýza studií hodnotící kardiovaskulární riziko u pacientů léčených rosiglitazonem (26). V této metaanalýze bylo zjištěno zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů, kteří byli léčeni rosiglitazonem (zvýšené riziko IM o 43% a kardiovaskulární morbidita o 63%). Ačkoliv byly vzápětí vzneseny námitky proti použité metodice a byly publikovány práce, které statisticky významné zvýšení kardiovaskulární mortality neprokazují, léčba rosiglitazonem je nyní kontraindikována u pacientů se srdečním selháním a indikace rosiglitazonu je založena na pečlivém zvážení poměru prospěchu a rizika pro pacienta. Další lék ze skupiny thiazolidindionů, pioglitazon, má spíše pozitivní data ze studie PROACTIVE (7) u vysoce rizikových diabetiků 2. typu a dosud u něho nebyl negativní dopad na kardiovaskulární riziko zaznamenán. Ve studii PROACTIVE nebyl sice zjištěn statisticky významný rozdíl v primárním kombinovaném ukazateli (celková mortalita, nefatální IM, CMP, endovaskulární nebo chirurgická cévní intervence a amputace DK nad kotníkem), nicméně pro sekundární ukazatel (celková mortalita, nefatální IM a CMP) došlo ke snížení rizika o 16%. Jak léčba rosiglitazonem, tak pioglitazonem je však spojena s retencí tekutin a se zvýšeným výskytem srdečního selhání.

Současné doporučené cílové hodnoty kompenzace diabetu

Podle současných standardů České diabetologické společnosti je cílem léčby u pacientů s diabetem 2. typu glykémie dosáhnout glykémie nalačno < 6 mmol/l, po jídle < 7,5 mmol/l a hodnota HbA_{1c} by měla být < 5,3% (6). Tato doporučení jsou obecná a cílové hodnoty je nutno přizpůsobit individuálně pro každého pacienta. Hlavní limitací dosažení optimální kompenzace diabetu je zvýšené riziko hypoglykemií a míra compliance pacienta.

Hyperglykemií indukované mechanismy cévního poškození Oxidační stres

Úloha oxidačního stresu při rozvoji diabetických komplikací je velmi významná. Při hyperglykémii dochází ke zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku. V organismu jsou přítomné antioxidantní mechanismy, které mají za účel tyto nestabilní sloučeniny eliminovat. Pokud je jejich aktivita nedostatečná, může docházet k oxidačnímu poškození různých buněčných součástí – strukturálních proteinů, enzymů, membrán. Zdá se, že aktivita těchto mechanismů do značné míry závisí na genetické predispozici jedince.

V současné době nejsme v klinické praxi schopni snížit míru oxidačního stresu přímo, například farmakologicky. Léčba pomocí antioxidantů jako např. vitamin E a C může vést i k prohloubení oxidačního stresu (32) a navíc tato léčba nemá opodstatnění i z toho důvodu, že naprostá většina našich pacientů s diabetem, pokud se racionálně stravují, není v karenci těchto látek. Klinický dopad podávání vitamínu E na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu ve studii HOPE nebyl prokázán ani u pacientů s diabetem, ani u nediabetiků (45) a podobně nebyl zjištěn žádný vliv kombinovaného podávání vitamínu E a vitamínu C ve studii Heart Protection Study (13).

Neenzymatická glykace

Neenzymatická glykace je proces záviselý na koncentraci glukózy a na době expozice hyperglykémii. Glykace může ovlivňovat aktivitu enzymů a funkci strukturálních proteinů, ale i buněčných a organelových membrán. Jedním z produktů glykace je i glykovaný hemoglobin, který používáme k hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu. Reakce mezi aminokyselinovými zbytky a glukózou je zpočátku reverzibilní, ale později dochází ke tvorbě stabilních látek. Tyto látky se dále modifikují, mohou podléhat oxidaci a označují se pak jako pokročilé produkty glykace (AGEs – advanced glycation end-products). Patří mezi ně například karboxymetylylsin nebo pentosidin. AGEs jsou i velice významnými aktivátory oxidačního stresu a hyperkoagulability, například prostřednictvím specifického receptoru pro AGEs (RAGE) na monocytech a makrofázích (41). Následkem interakce mezi AGEs a RAGE dochází k uvolňování prokoagulačních faktorů, prozánětlivých cytokinů a cytoadhezivních molekul a k endotelové dysfunkci (4).

Míra glykace je u různých osob odlišná a opět je patrně podmíněna geneticky. Specificky přímo inhibovat glykaci u pacientů zatím nedokážeme, její ovlivnění je možné prostřednictvím snížení hyperglykémie. Expozici AGEs lze do určité míry ovlivnit i dietou.

Hyperkoagulační stav a protidestičková léčba

Hyperkoagulační stav a zvýšená adhezivita a agregabilita destiček souvisí u diabetu s poruchou funkce endotelu, zvýšenou expresí cytoadhezivních molekul a negativním ovlivněním fibrinolýzy. Podle společných českých doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku je kyselina acetylsalicylová indikovaná prakticky u všech pacientů s klinicky manifestním kardiovaskulárním onemocněním a u diabetiků (2. typu nebo 1. typu s mikroalbuminurií), dále u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem a u hypertoniků s již středně zvýšenou plazmatickou koncentrací krea-

tininu (5). Hlavním nežádoucím účinkem při léčbě kyselinou acetylsalicylovou je poškození žaludeční sliznice a krvácení do zažívacího traktu. Proto je nutno přihlídnout ke kontraindikacím jejího podávání, míře tolerance pacientem a případně zvážit jinou protidestičkovou léčbu.

Další rizikové faktory pro rozvoj cévních komplikací související s diabetem 2. typu

Dyslipidémie

Dyslipidémie je důležitým prvkem v rozvoji cévních komplikací u pacientů s diabetem. Porucha metabolismu lipidů je u pacientů s inzulinovou rezistencí komplexní a zahrnuje zvýšení triglyceridů, snížení lipoproteinů HDL a přítomnost malých denzních LDL (spíše než zvýšení lipoproteinů LDL). U pacientů s dekompenzovaným diabetem se popisuje snížená aktivita lipoproteinové lipázy.

Účinnost terapie statiny v prevenci kardiovaskulárních chorob je dokumentována v mnoha studiích. Pacienti s diabetem profitují z hypolipidemické léčby bez ohledu na iniciační hodnotu koncentrace cholesterolu a též bez ohledu na přítomnost ICHS. Podle Heart Protection Study (HPS) vede dlouhodobé podávání 40 mg simvastatinu denně ke snížení výskytu akutního infarktu myokardu nebo náhlé srdeční smrti přibližně o čtvrtinu, a to ve všech sledovaných podskupinách včetně diabetiků (14).

Efekt léčby fenofibrátem byl sledován ve studii FIELD. Ačkoliv první publikované výsledky této studie přinesly spíše rozporuplné výsledky, podle subanalýzy prezentované na kongresu AHA v roce 2007 vyplývá z léčby fenofibrátem u diabetiků 2. typu s dyslipidemií typickou pro metabolický syndrom (tj. s výraznou elevací triglyceridů) statisticky významná redukce počtu kardiovaskulárních příhod o 26 % (17). Navíc má léčba fenofibrátem pozitivní efekt na diabetickou retinopatii – podle studie FIELD zpomaluje progresi retinopatie, snižuje výskyt makulárního edému, četnost prvního laserového ošetření sítnice a nutnost laserového ošetření sítnice vůbec (16).

Cílové hodnoty pro diabetiky bez kardiovaskulárního onemocnění jsou v současné době < 4,5 mmol/l pro celkový cholesterol, < 2,5 mmol/l pro LDL-cholesterol, pro pacienty s kardiovaskulárním onemocněním < 4,0 mmol/l pro celkový a < 2,0 mmol/l pro LDL-cholesterol; optimální hodnoty HDL-cholesterolu u mužů jsou > 1,0 mmol/l a u žen > 1,2 mmol/l, pro triglyceridy pak < 1,7 mmol/l. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií platná v současné době lze nalézt např. v časopisu Cor et Vasa v březnu 2007 (40).

Arteriální hypertenze

V patogenezi arteriální hypertenze hraje u diabetiků významnou úlohu renální retence sodíku (8).

Retence sodíku je u diabetiků popisována již před rozvojem komplikací a krevní tlak u pacientů s diabetem a hypertenzí reaguje na příjem sodíku citlivěji. Retence sodíku u diabetiků je způsobena glomerulární hyperfiltrací, která je indukována hyperglykemií, a zvýšenou resorpcí sodíku v proximálním tubulu. Tubulární transport sodíku je stimulován hyperinzulinémií a snížením tubulární citlivosti k atrálnímu natriuretickému faktoru. U pacientů s pokročilou nefropatií pak může souviset retence natria s renálním selháním (33).

Hyperglykémie, zejména postprandiální, navozuje glomerulární hyperfiltraci a je při ní také zvýšena glomerulární filtrace glukózy, která stimuluje zpětnou resorpci glukózy a sodíku v proximálním tubulu a vede k retenci sodíku a zvýšení směnitelného poolu sodíku (42). Dlouhodobé zvýšení glykémie může přispívat k rozvoji hypertenze negativním vlivem na endotel (28), cévní stěnu (22), indukci oxidačního stresu (29) a akcelerací aterosklerózy.

Problematikou arteriální hypertenze u diabetiků 2. typu se zabývá celá řada klinických studií, např. studie UKPDS (37), HOT (11), HOPE (12) nebo ALLHAT (34), jejichž výsledky jasně svědčí pro nutnost snížení vyšších hodnot krevního tlaku s ohledem na rozvoj kardiovaskulárních a diabetických komplikací. Cílové hodnoty krevního tlaku pro pacienty s diabetem jsou nižší než pro nediabetickou populaci – do 130/80 mm Hg. U pacientů s proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin jsou pak cílové hodnoty ještě nižší, do 120/75 mm Hg.

Léky první volby pro pacienty s diabetem jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II (ARB). Tyto skupiny léků jsou považovány za zásadní vzhledem k jejich významnému vlivu na tonus eferentní arterioly glomerulu. Přestože u diabetiků působí renoprotektivně redukce krevního tlaku na hodnoty pod 130/80 mm Hg za použití jakýchkoliv antihypertenziv, renoprotektivita je výrazněji vyjádřena u ACEI a ARB, které výrazněji snižují tonus eferentní arterioly, než u léků, které preferenčně působí na tonus arterioly aferentní (2, 27).

V případě rozvoje diabetické nefropatie vzrůstá i výskyt sekundární arteriální hypertenze, tento nárůst je však patrný až za několik let trvání diabetu. Úspěšná kontrola krevního tlaku je pak nezbytná pro omezení progresu renálního postižení. K dosažení cílových hodnot krevního tlaku je většinou nutné použití kombinací dvou a více antihypertenziv z odlišných lékových skupin. Kromě podávání ACEI a ARB, které jsou antihypertenzivy první volby, je v kombinační léčbě preferováno podávání dlouze působících blokátorů kalciových kanálů dihydropyridinového typu a malých dávek diuretik, zejména thiazidových. V další řadě pak může kombinační léčba zahrnovat blokátory alfa-adrenergických receptorů a centrální agonisty imi-

dazolinových receptorů. U pacientů se současnou přítomností ICHS je nutnou součástí léčby beta-blokátor a ACEI. Zejména při léčbě ACEI, ARB nebo diuretiky jsou nutné kontroly renálních funkcí a kalémie.

Poslední česká doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze vyšla např. v časopisu Cor et Vasa v lednu 2008 (43).

Možný význam kombinace ARB a ACEI v léčbě pacientů s diabetem a s nefropatií zatím není zcela jasný. Studie ONTARGET (44) porovnávala efekt telmisartanu, ramiprilu a současného podávání obou těchto látek u pacientů s cévními chorobami nebo vysoce rizikových diabetiků na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Střední doba sledování dosáhla 56 měsíců. Léčba telmisartanem byla co do efektu srovnatelná s ramipilem, nicméně u pacientů léčených telmisartanem bylo zjištěno méně nežádoucích účinků. Ve skupině pacientů léčených kombinací telmisartanu a ramiprilu pak nebyl zjištěn větší prospěch z léčby, ale byl zaznamenán zvýšený výskyt nežádoucích účinků, zejména zhoršení funkce ledvin. Přesto je však zatím nutno vyčkat na další subanalýzy studie ONTARGET, protože z recentně publikované prvotní analýzy vyplývají určité metodické nedostatky (např. hodnocení renálního selhání, indikace dialýzy) a není jasný dlouhodobý efekt kombinační léčby ACEI a ARB na funkci ledvin.

Režimová opatření

Režimová opatření zůstávají stále nedílnou součástí léčby diabetu a jsou významným prvkem v kardiovaskulární prevenci nezávisle na současné vedené farmakoterapii. Motivovat pacienty a zdůrazňovat význam dodržování dietních opatření a fyzické aktivity je nutno v průběhu léčby opakovat. Pravidelná fyzická aktivita ovlivňuje pozitivně celou řadu rizikových faktorů (10, 39). Redukce tělesné hmotnosti o 10 % vede ke snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění o 20 % (21), což je velmi významné, protože přes 90 % diabetiků má současně nadváhu nebo obezitu. K příznivému ovlivnění kardiovaskulárního rizika mohou vést i moderní metody bariatrické chirurgie (18).

Selfmonitoring glykémie (měření glykémie pacientem pomocí glukometru) je důležitým prvkem při léčbě diabetu. Pravidelné měření glykémie by mělo vést správně poučeného pacienta k posílení compliance, získání větší zodpovědnosti při léčbě a k dosažení lepších výsledků. Pravidelný selfmonitoring poskytuje možnost upravit denní režim – dietu, fyzickou zátěž, a u pacientů léčených inzulinem, zejména v intenzifikovaných režimech, je nezbytný a umožňuje podle naměřených hodnot upravovat dávky inzulinu.

Dále není sporu o tom, že všichni pacienti by měli být vedeni k nekuřáctví.

Závěr

Multifaktoriální etiologie cévních komplikací diabetu přináší pro strategii jejich prevence současně výhodné i nevýhodné prvky. Výhodou je možnost intervence více rizikových faktorů, na druhou stranu, právě pro nutnost léčby různých metabolických i dalších poruch mnoha různými léky je často kompenzace rizikových pacientů obtížná až svízelná. Intervence všech ovlivnitelných rizikových faktorů mikro- i makrovaskulárních komplikací je

však v současné době tou jedinou pravou strategií a doslova „intenzivní“ léčbou diabetu a prevencí cévních komplikací diabetu. K dosažení tohoto cíle je stále nutno kombinovat farmakologická i nefarmakologická opatření. Pacienti by měli být vedeni ke zvýšení fyzické aktivity, racionální stravě a k nekuřáctví. Diferencovaná a stratifikovaná intenzivnost léčby a individuální přístup je však nedílnou součástí strategie léčby pacientů s diabetem. Léčba diabetu musí být založena na dominantní poruše (dysfunk-

ce B-buněk a relativní nebo absolutní deficiencie inzulínu, inzulínová rezistence, obezita), musí být provedeno individuální zhodnocení rizikového profilu pacienta a při léčbě hyperglykémie a dalších rizikových faktorů musíme přihlídnout k přítomným komorbiditám, věku pacienta a k jeho prognóze.

MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 2, 128 01 Praha 2
e-mail: mpra@f11.cuni.cz

Literatura

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD). 2006, <http://www.accordtrial.org>.
2. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(12): 861–869.
3. Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C. Intensive insulin therapy in patients with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia – Results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* 2005; 33 (SUPPL. 1): 19–20.
4. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Role of advanced glycosylation products in complications of diabetes. *Diabetes Care* 1988; 11(SUPPL. 1): 73–79.
5. Cífková R, Býma S, Češka R, Horký K, Karen I, et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. *Cor Vasa* 2005; 47(9 Suppl.): 3–14.
6. Česká diabetologická společnost. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa* 2007; 10(4): 191–198, www.diab.cz.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet* 366(9493): 1279–1289.
8. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Central role for sodium in the pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin, aldosterone and catecholamines in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30(8): 610–617.
9. Glucontrol Study: Comparing the Effects of Two Glucose Control Regimens by Insulin in Intensive Care Unit Patients. 2006, <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00107601>.
10. Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2119–2125.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet* 1998; 351(9118): 1755–1762.
12. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study I. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *The Lancet* 2000; 355(9200): 253–259.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study Collaborative Group-MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2002; 360(9326): 23–33.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2003; 361(9374): 2005–2016.
15. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Journal of the American Medical Association* 1979; 241(19): 2035–2038.
16. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TME, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *The Lancet* 370(9600): 1687–1697.
17. Keech AC. Features of Metabolic Syndrome Identify Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus at high risk for CV events and greater benefits of fenofibrate. kongres AHA, Orlando, abstrakt, 2007.
18. Kligman MD, Dexter DJ, Omer S, Park AE. Shrinking cardiovascular risk through bariatric surgery: application of Framingham risk score in gastric bypass. *Surgery* 2008; 143(4): 533–538.
19. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. FASTTRACK intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal* 2005; 26(7): 650–661.
20. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *British Medical Journal* 1997; 314(7093): 1512–1515.
21. McQuigg M, Brown JE, Broom J, Laws RA, Reckless JPD, Noble PA, et al. The Counterweight programme: Prevalence of CVD risk factors by body mass index and the impact of 10 % weight change. *Obesity Research and Clinical Practice* 2008; 2(1): 15–27.
22. McVeigh GE. Arterial compliance in hypertension and diabetes mellitus. *American Journal of Nephrology* 1996; 16(3): 217–222.
23. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van Den Berghe G. Contribution of Circulating Lipids to the Improved Outcome of Critical Illness by Glycemic Control with Intensive Insulin Therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89(1): 219–226.
24. Nathan DM. Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Journal of the American Medical Association* 2003; 290(16): 2159–2167.
25. National Heart, Lung, and Blood Institute. ACCORD telebriefing prepared remarks. 2008, <http://www.nhlbi.nih.gov/health/heart/other/accord/index.htm>.
26. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(24): 2457–2471.
27. Parving HH, Lehnert H, Chner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(12): 870–878.
28. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muesan ML, Valentini U, Cimino A, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103(9): 1238–1244.
29. Rösen P, Nawroth PP, King G, Möller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: A summary of a congress series sponsored by UNESCO-MCBN, the American diabetes association and the German diabetes society. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2001; 17(3): 189–212.
30. Shamoon H, Duffy H, Fleischer N, Engel S, Saenger P, Strelzyn M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1993; 329(14): 977–986.
31. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *British Medical Journal* 2000; 321(7258): 405–412.
32. Škrha J, Prázný M, Hilgertová J, Weiserová H. Serum alpha-tocopherol and ascorbic acid concentrations in Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without angiopathy. *Clinica Chimica Acta* 2003; 329(1–2): 103–108.
33. Tesař V. Hypertenze u diabetické nefropatie. In: Anděl M, Klimeš I, Lebl J, Saudek F, eds. *Onemocnění ledvin u diabetes mellitus*. Praha: Triton 2005; 150–161.
34. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981–2997.
35. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865.
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.
37. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703–713.
38. Van Den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: Benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55(11): 3151–3159.
39. Vatten LJ, Nilsen TI, Holmen J. Combined effect of blood pressure and physical activity on cardiovascular mortality. *Journal of Hypertension* 2006; 24(10): 1939–1946.
40. Vaverková H, Soška V, Rosolová H, Češka R, Cífková R, Freiberg T, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výběrem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor Vasa* 2007; 49(3): K73–K86.
41. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Novel macrophage receptor for glucose-modified proteins is distinct from previously described scavenger receptors. *Journal of Experimental Medicine* 1986; 164(4): 1301–1309.
42. Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14(3): 220–232.
43. Widimský Jr. J, Cífková R, Špinar J, Filipovský J, Grundmann M, Horký K, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – Verze 2007. *Cor Vasa* 2008; 50(1): K5–K22.
44. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New England Journal of Medicine* 2008; 358(15): 1547–1559.
45. Yusuf S. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2000; 342(3): 154–160.