

Kontrola kardiovaskulárních rizikových faktorů u diabetiků 2. typu

B. Petrlová, H. Rosolová, J. Šimon, F. Šefrna, P. Šifalda, I. Šípová

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

Souhrn: V souboru ambulantně léčených 415 diabetiků 2. typu průměrného věku 66 ± 10 s průměrnou dobou trvání diabetu $9,4 \pm 8$ roku, s proporčním zastoupením pohlaví, jsme sledovali kontrolu základních kardiovaskulárních rizikových faktorů. Arteriální hypertenzi mělo 95 % diabetiků a doporučenou hodnotu krevního tlaku 130/80 mm Hg a nižší dosáhlo pouze 13 % mužů a 17 % žen. Monoterapii antihypertenziv užívalo 40 % souboru. Inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému užívalo 90 % souboru. Glykemii nalačno ≤ 6 mmol/l dosáhlo pouze 10 % mužů a 11 % žen; glykovaný hemoglobin $HbA_{1c} < 4,5\%$ dosáhlo 20 % mužů a 24 % žen; 60 % diabetiků bylo léčeno farmakologicky. Metformin užívalo 44 % mužů a 48 % žen. Celkový cholesterol nalačno $< 4,5$ mmol/l dosáhlo 31 % mužů a 23 % žen; LDL-cholesterol $< 2,5$ mmol/l dosáhlo 31 % mužů a 41 % žen; hodnoty lipidogramu pro diabetiky v sekundární prevenci ICHS dosáhlo jen 13 % souboru. Statiny užívalo 60 % souboru, fibráty pouze 4 %. Doporučené hodnoty všech sledovaných parametrů dosáhly pouze dvě ženy. Antihypertenziva, antidiabetika i hypolipidemika byla správně volena, ale poddávkována. Otázkou je spolupráce nemocných při užívání farmakoterapie. Velká rezerva je v léčbě hypolipidemiky i antidiabetiky a jistě i v životním stylu.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – kardiovaskulární rizikové faktory

Monitoring of cardiovascular risk factors in patients with diabetes type 2

Summary: The control of basic cardiovascular risk factors was examined in a sample of 415 diabetes type 2 patients, aged 66 ± 10 years, with a 9.4 ± 8 years long history of diabetes, both genders represented proportionally; 95% of the sample were hypertensive. The recommended blood pressure value was achieved by 13% males and 17% females. Antihypertensive monotherapy was indicated in 40% of the sample. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors were prescribed to 90% of the sample. The fasting glycaemia ≤ 6 mmol/L were achieved in 10% males and 11% females; glycosylated hemoglobin $< 4.5\%$ in 20% males and 24% females; 60% of the sample had antidiabetic pharmacotherapy – 44% males and 48% females used metformin. Total fasting plasma cholesterol < 4.5 mmol/L was achieved in 31% males and 23% females; LDL-cholesterol < 2.5 mmol/L was achieved in 31% males and 41% females. The target values for diabetics in secondary prevention of cardiovascular diseases or with subclinical atherosclerosis was achieved in 13% of the sample. Statins were prescribed in 60% of the sample, fibrates in 4%. Only 2 females achieved all the target values. Hypolipidemic and antihypertensive drug therapy is unsatisfactory; there is certainly a big potential in life style changes among the diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus type 2 – cardiovascular risk factors

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je významným rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních komplikací. V mnoha studiích bylo prokázáno, že k bezpečně prokázaným rizikům makrovaskulárních komplikací DM2T patří nejen hyperglykemie, arteriální hypertenze a dyslipidemie, ale také přítomnost proteinurie a (mikro)albuminurie, což neznačí pouze riziko progresu nefropatie, ale i přítomnost endotelové dysfunkce – systémového poškození cévní stěny.

Dle Společných doporučení českých odborných společností pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku je u diabetiků

vhodné nejprve vysvětlit zásady zdravého životního stylu a pravidelně motivovat nemocné k jeho důslednému zavedení a dodržování – zejména v racionální dietě, pravidelném pohybu a nekouření. Doporučenou cílovou hodnotou glykemie nalačno je glykemie $\leq 6,0$ mmol/l a glykovaný hemoglobin $HbA_{1c} < 4,5\%$ [1]. Cílové hodnoty celkového i LDL-cholesterolu jsou ve světle provedených studií stále nižší, tj. 4,5, resp. 2,5 mmol/l u diabetiků v primární prevenci a 4,0, resp. 2,0 mmol/l a méně u diabetiků v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) a jiných aterosklerotických vaskulárních chorob [2]. U nemocných s DM2T je doporučeno sta-

novení apolipoproteinu B (apo-B), protože představuje všechny aterogenní lipidové částice (LDL, VLDL, IDL), a proto lépe koreluje s kardiovaskulárním rizikem než LDL-cholesterol [2]. Hodnoty triglyceridů vyšší než 1,7 mmol/l a HDL-cholesterolu nižší než 1,0 mmol/l u mužů a 1,2 mmol/l u žen jsou považovány za ukazatele zvýšeného kardiovaskulárního rizika [2].

Doporučená cílová hodnota krevního tlaku (TK) u osob s DM2T je pod 130/80 mm Hg, u nemocných s proteinurií pod 120/75 mm Hg [3]. Medicína založená na důkazech je důvodem, proč jsou inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému u hypertenzních diabetiků léky první volby,

Tab. 1. Rizikové faktory u nemocných s diabetem 2. typu u mužů a u žen (rozdíl stanoven Wilcoxonovým nepárovým testem) a v celém souboru.

Parametr	Muži (x ± SD) n = 219 (53 %)	Ženy (x ± SD) n = 196 (47 %)	Rozdíl (p)	Soubor n = 415
věk (roky)	65 ± 10	66 ± 9	NS	66 ± 10
trvání diabetu (roky)	9,1 ± 8	9,6 ± 8	NS	9,4 ± 8
trvání hypertenze (roky)	9,5 ± 9	11,5 ± 11	NS	10,4 ± 10
trvání dyslipidemie (roky)	4,9 ± 6	5,1 ± 6	NS	4,9 ± 6
pravidelní kuřáci (n, %)	26 (12)	24 (12)	NS	50 (12)
bývalí kuřáci (n, %)	125 (57)	47 (24)	0,01	172 (41)
nekuřáci (n, %)	68 (31)	125 (64)	0,001	193 (47)
BMI (kg/m ²)	30,1 ± 5	30,9 ± 6	NS	30,5 ± 6
pas (cm)	107 ± 12	104 ± 14	0,01	106 ± 13
STK (mm Hg)	144 ± 18	146 ± 20	NS	145 ± 19
DTK (mm Hg)	80 ± 11	80 ± 11	NS	80 ± 11
celkový cholesterol (mmol/l)	4,93 ± 1,09	5,30 ± 1,11	0,01	5,11 ± 1,11
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,14 ± 0,92	3,40 ± 0,96	0,05	3,26 ± 0,95
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,07 ± 0,22	1,23 ± 0,24	NS	1,14 ± 0,24
triglyceridy (mmol/l)	1,99 ± 1,33	1,96 ± 1,19	NS	2,02 ± 1,62
apolipoprotein B (g/l)	0,88 ± 0,24	0,92 ± 0,23	NS	0,90 ± 0,23
Lpa (mg/l)	0,36 ± 0,55	0,47 ± 0,64	NS	0,41 ± 0,60
fibrinogen (g/l)	3,26 ± 0,72	3,45 ± 0,71	0,01	3,35 ± 0,72
urea (mmol/l)	6,5 ± 2	6,9 ± 3	NS	6,7 ± 2,3
kreatinin (μmol/l)	122 ± 28	119 ± 25	NS	115 ± 27
urikemie (μmol/l)	356 ± 96	334 ± 93	0,05	346 ± 95
glykemie (mmol/l)	9,27 ± 3,23	9,56 ± 3,78	NS	9,41 ± 3,50
HbA _{1c} (%)	6,0 ± 1,8	6,1 ± 1,9	NS	6,1 ± 1,8
HOMA index	4,5 ± 6	4,9 ± 6	NS	4,7 ± 6
MAUR (μmol/min)	50 ± 167	40 ± 187	NS	45 ± 176
HsCRP (mg/l)	3,3 ± 3,0	3,8 ± 3,2	0,05	3,6 ± 3,1
homocystein (μmol/l)	14 ± 4	15 ± 9	NS	14,7 ± 7

DLP – dyslipidemie, BMI – body mass index, STK – systolický krevní tlak, DTK – diastolický krevní tlak, Lpa – lipoprotein „a“, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, HOMA index – homeostatis model assessment = lačná glykemie × lačný IRI/22,5 (index inzulinové rezistence), MAUR – mikroalbuminurie, HsCRP – C-reaktivní protein stanovený ultrasenzitivní metodou, NS – statisticky nevýznamný, x ± SD – průměr ± standardní odchylka

jak uvádějí odborná doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2007 [4] i Doporučení České společnosti pro hypertenzi [3]. Ve většině případů nestačí k dosažení cílových hodnot TK pouze monoterapie, ale vhodně kombinovaná antihypertenzní léčba [5].

Cílem naší práce je zjištění úrovně kontroly standardních rizikových faktorů u souboru nemocných s DM2T podle současných Doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob v dospělé populaci [1].

Soubor nemocných a metody

V letech 2005–2006 bylo zařazeno a vyšetřeno 415 diabetiků 2. typu obou pohlaví starších 35 let, pravidelně sle-

dovaných na II. interní klinice Lékařské fakulty a FN v Plzni, a to buď v diabetologických ambulancích, nebo v Centru preventivní kardiologie. Průměrný věk byl 66 ± 9 let; pohlaví byla zastoupena proporcionálně – 219 mužů a 196 žen. Většina nemocných byla ve věku nad 50 let, pouze 14 mužů a 7 žen bylo ve věku pod 50 let. Diagnóza DM2T byla stanovena již před vstupem do sledování, a to:

- podle anamnézy
- glykemie nalačno z žilní krve 7 mmol/l a více po osmihodinovém lačnění, hodnota ověřena alespoň 2krát
- glykemie za 2 hod při orálním glukózovém tolerančním testu v plazmě 11 mmol/l a více [6]

Byli vyloučeni nemocní po akutní kardiovaskulární nebo jiné vaskulární intervenci či příhodě před méně než třemi měsíci, nemocní s těžkou hepatopatií (3krát zvýšené AST a ALT) nebo s pankreatitidou, s renálním selháváním (kreatinin > 200 μmol/l), s těžkým srdečním selháním (NYHA III a IV), s maligními nádory, s duševními chorobami a nespolupracující nemocní.

Pomocí dotazníku, pohovoru a ze zdravotnické dokumentace byly získány anamnestické údaje. Příležitostný TK jsme měřili po 5 min klidu vsedě standardním způsobem, tj. standardizovaným rtuťovým tonometrem s přesností na 2 mm Hg 2krát po sobě s odstupem 2 min; hodnotu systolického

TK (STK) jsme odečítali v první fázi Korotkovových fenoménů a diastolického TK (DTK) v 5. fázi. Použili jsme vypočtený průměr z těchto dvou měření TK. Tepová frekvence byla měřena po 5 min klidného sezení po dobu 1/2 min. Měřili jsme tělesnou výšku v centimetrech a hmotnost s přesností na desetiny kilogramu v lehkém oblečení. Byl vypočten body mass index v kg/m². Ve stoji a ve výdechu v poloviční vzdálenosti mezi dolním okrajem hrudníku a spina iliaca anterior superior jsme měřili obvod pasu a v úrovni velkých trochanterů obvod boků.

Po 12hodinovém lačnění byly provedeny v Centru preventivní kardiologie II. interní kliniky Lékařské fakulty a FN v Plzni krevní odběry a vzorky byly zpracovány v laboratoři Ústavu klinické biochemie a hematologie a na Oddělení nukleární medicíny ve FN v Plzni. Byl vypočten HOMA index (homeostatis model assessment) dle vzorce glykemie nalačno $\times$ imunoreaktivní inzulín nalačno/22,5.

Při zpracování údajů byl soubor hodnocen jako celek, dále byl rozdělen podle pohlaví, přítomnosti makro- a mikrovaskulárních komplikací nebo do kvartilů dle sledovaných veličin. Mezi makrovaskulární komplikace jsme zařadili stabilní anginu pectoris, stav po srdečním infarktu, stav po srdeční revaskularizaci, prokázanou němou ischemii myokardu, ischemickou chorobu dolních končetin, sonograficky nebo angiograficky prokázanou významnou symptomatickou stenózu karotických nebo vertebrálních tepen a ischemickou cévní mozkovou příhodu dle vyšetření kardiologem nebo neurologem. Mikrovaskulární komplikace zahrnovaly neurologem verifikovanou distální polyneuropatii dolních končetin, oční komplikace dle vyšetření oftalmologa, tj. proliferativní a neproliferativní diabetickou retinopatii a makulopatii nebo stav po ošetření laserem; diabetickou nohu a diabetickou nefropatii, kdy za hranici renálního postižení byla považována hladina kreatininu $\geq 124 \mu\text{mol/l}$ u mužů

Tab. 2. Dosažení doporučených cílových hodnot rizikových faktorů u mužů a žen s diabetem 2. typu (% z celkového počtu 218 mužů a 196 žen).

Parametr	Muži % (n)	Ženy % (n)
TK < 130/80 mm Hg	13 (28)	17 (33)
celkový cholesterol < 4,5 mmol/l	31 (68)	23 (45)
LDL-cholesterol < 2,5 mmol/l	31 (68)	41 (81)
triglyceridy < 1,7 mmol/l	53 (116)	36 (71)
HDL-cholesterol > 1 (1,3) mmol/l	90 (196)	98 (193)
glykemie < 6 mmol/l	10 (22)	11 (22)
HbA _{1c} < 4,5 %	20 (44)	24 (47)

TK – krevní tlak, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin

a $\geq 115 \mu\text{mol/l}$ u žen a/nebo ztráta bílkovin močí: mikroalbuminurie v minimálně 2 opakovaných nočních sběrech moči 20–200 $\mu\text{g/min}$ nebo albuminurie $\geq 200 \mu\text{g/min}$ nebo manifestní proteinurie $\geq 0,5 \text{ g/24 hod.}$ U sledovaných veličin byl určen průměr a směrodatná odchylka, medián, minimální a maximální hodnoty. K analýze kvantitativních veličin byl použit Wilcoxonův nepárový test. U kvalitativních veličin byly vypočteny četnosti a jejich závislosti na sledovaných parametrech byly uvedeny v kontingenčních tabulkách za pomoci χ^2 testu.

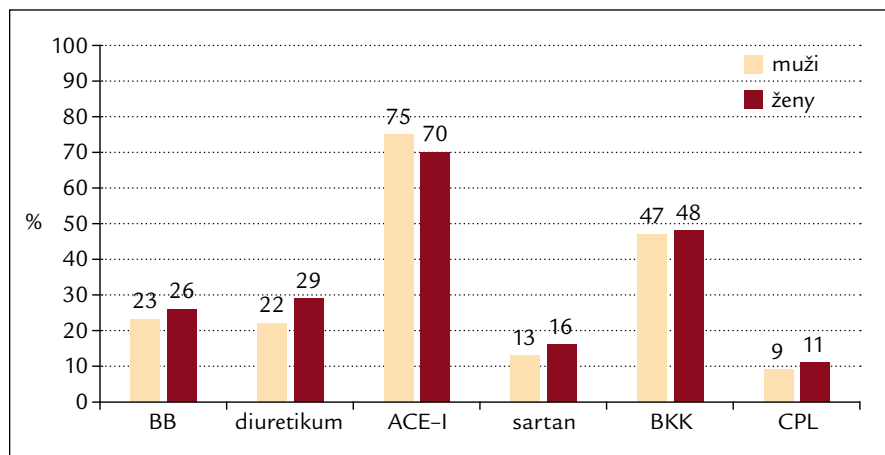
Výsledky

Přehled průměrných hodnot sledovaných parametrů u mužů a žen (rozdíly hodnoceny nepárovým Wilcoxonovým testem) a u celého sledovaného souboru jsou uvedeny v tab. 1. Muži a ženy se nelišili ve věku. Mezi muži bylo statisticky významně více bývalých kuřáků než mezi ženami. Ženy byly naopak významně častěji nekuřačkami. Byli proporcionálně zastoupeni obyvatelé měst a vesnic. Obvod pasu byl významně vyšší u mužů než u žen, ale mezi pohlavími jsme nenalezli rozdíl v BMI ani TK. Ženy měly vyšší průměrnou hladinu fibrinogenu a vyšší hodnoty C-reaktivního proteinu stanoveného ultrasenzitivní metodou (hs-CRP) než muži. Muži měli vyšší hladinu kyseliny močové. Nenalezli jsme rozdíl v hladinách urey, kreatininu, homocysteinu a odpadů bílkoviny do moči. Nenalezli jsme rozdíl v BMI a obvodu pasu mezi

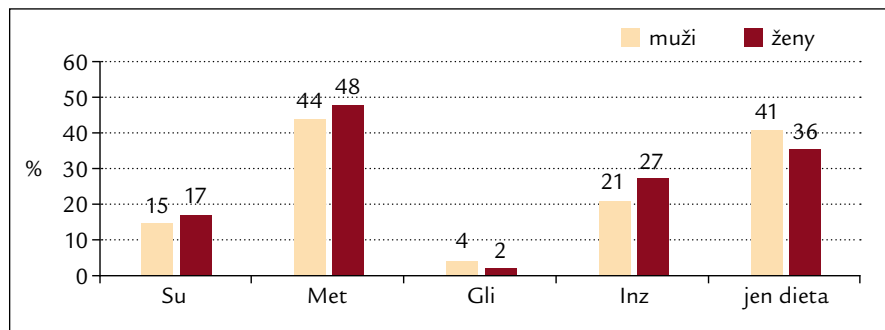
nemocnými s vaskulárními komplikacemi a bez nich. Byla zpracována úroveň kontroly základních rizikových faktorů dle cílových hodnot ve Společných doporučeních prevence kardiovaskulárních nemocí v dospělém věku, tj. TK, glykemie a lipidů [1]. V tab. 2 uvádíme souhrn dosažení doporučených cílových hodnot rizikových faktorů u mužů a žen s diabetem 2. typu (% z celkového počtu 219 mužů a 196 žen).

Arteriální hypertenze

Muži a ženy se nelišili v anamnéze doby trvání arteriální hypertenze. Celkem 95 % souboru (206 mužů a 188 žen) bylo zároveň hypertoniky. Z tohoto souboru hypertoniků pouze 13 % mužů a 18 % žen dosáhlo systolický TK (STK) pod 130 mm Hg, diastolický TK (DTK) pod 80 mm Hg dosáhlo 24 % mužů a 32 % žen; obě cílové hodnoty TK dosáhlo pouze 13 % mužů a 17 % žen. Celkem 25 % mužů a 21 % žen mělo TK v rozmezí 130/80–140/90 mm Hg, TK nad 140/90 mm Hg mělo 62 % mužů i žen. Léčba antihypertenzivy nebyla podávána pouze u 2 % mužů a 2 % žen s DM2T a s hypertenzí; 98 % bylo léčeno antihypertenzivy a jejich zastoupení je uvedeno na obr. 1. Inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému užívalo celkem 90 % souboru. Druhým nejčastějším lékem byly blokátory kalciových kanálů. Beta-blokátory byly třetím nejčastějším lékem u osob s ICHS. Diuretika byla třetím nejčastějším lékem u osob bez ICHS; ve 2/3 se jednalo o indapamid, u srdečního se-



Obr. 1. Zastoupení jednotlivých antihypertenziv (%) u léčených hypertenziků (n = 386). BB – beta-blokátory, ACE-I – inhibitory angiotenzin konvertující enzymu, BKK – blokátory kalciových kanálů, CPL – centrálně působící látky



Obr. 2. Užívání antidiabetik u mužů a žen s diabetem 2. typu (n = 415). Su – deriváty sulfonylurey, Met – metformin, Gli – glitazony, Inz – inzulin

Ihání furosemid, verospiron a hydrochlorothiazid. Centrálně působící látky byly indikovány pouze v troj- a vícekombinaci. Monoterapii užívalo 40% mužů a 38% žen, zatímco 2/3 diabetiků s hypertenzí měly kombinovanou terapii 2–5 antihypertenziv (dvojkombinace 29% mužů, 24% žen, trojkombinace 27% mužů a 15% žen, čtyřkombinace 4% mužů a 12% žen, pětikombinace žádní muži a 7% žen).

Makrovaskulární komplikace byly přítomny u 73 mužů (33%) a žen 39 (20%) ($p < 0,01$), v 55% se jednalo o ICHS. Mikrovaskulární komplikace byly přítomny u 118 mužů (54%) a 160 žen (54%) (p – NS), v 95% se jednalo o diabetickou nefropatii. Nemocní s makrovaskulárními komplikacemi a bez nich se signifikantně nelišili v hodnotě STK ($144,5 \pm 22,0$ vs $144,6 \pm 17,8$ mm Hg), ale byl nalezen signifikantní rozdíl v hodnotě DTK ($76,3 \pm 11,3$ vs $81,0 \pm 10,4$ mm Hg, $p < 0,001$). Ne-

mocní s mikrovaskulárními komplikacemi a bez nich se signifikantně lišili v hodnotě STK ($146,9 \pm 20,9$ vs $141,9 \pm 16,3$ mm Hg, $p < 0,01$) i DTK ($78,4 \pm 11,1$ vs $81,2 \pm 10,4$ mm Hg, $p < 0,05$) [7].

Hypertenzní diabetici užívali doporučené nebo nižší než doporučené dávky léků, maximální doporučené dávky užívali jen sporadicky. Nejčastější kombinací antihypertenziv byla kombinace inhibitorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému s blokátory kalciových kanálů. Kombinace ACE-I se sartanem a beta-blokátor s diuretikem byla indikována pouze u několika pacientů. Délka trvání DM nebyla po adjustaci v mnohočetné logistické regresi ve významné asociaci s výškou TK. Antiagregační a antikoagulační léčbu užívalo statisticky významně více nemocných v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění: 50 osob v primární pre-

venci (17%) a 78 osob (70%) v sekundární prevenci makrovaskulárních komplikací ($p < 0,01$).

Diabetes mellitus

Muži a ženy se nelišili v anamnéze doby trvání DM. Nenalezli jsme rozdíly v hladinách glykémie nalačno, HbA_{1c} a HOMA indexu mezi pohlavími. Glykémii nalačno ≤ 6 mmol/l dosáhlo pouze 10% mužů a 11% žen; $HbA_{1c} < 4,5\%$ dosáhlo 20% mužů a 24% žen. Celkem 40% diabetiků mělo doporučeno jen diabetickou dietu, zatímco 60% diabetiků bylo zároveň léčeno i farmakologicky: téměř 50% souboru užívalo perorální antidiabetika a 25% si aplikovalo inzulin. Muži byli léčeni samotnou dietou (41%) častěji než ženy (36%).

Deriváty sulfonylurey užívalo významně méně nemocných než metformin. Kombinaci derivátů sulfonylurey a metforminu užívalo 7% mužů a 10% žen. Samotnou sulfonylureu užívalo 8% mužů a 7% žen a samotný metformin 19% mužů a 18% žen (obr. 2). Metformin byl podáván většinou v dávce 1 700 mg denně. Thiazolidindiony (jen roziglitazon) užívalo 4% mužů a 2% žen, vždy v kombinaci s metforminem. Metformin v kombinaci s inzulinem užívalo 14% mužů a 18% žen. Samotný inzulin užívalo 7% mužů a 9% žen. Konvenční inzulinový režim mělo pět mužů a jedna žena, inzulinovou pumpu měla jedna žena, zbývající většina diabetiků léčených inzulinem měla intenzifikovaný inzulinový režim. Kompenzace glycidového metabolismu u nemocných ponechaných jen na dietě ve srovnání s nemocnými léčenými i farmakologicky se nelišila.

Dyslipidemie

Muži a ženy se nelišili v anamnéze doby trvání dyslipidemie. Průměrná hodnota lipidů nedosahovala zdaleka u všech nemocných doporučených hodnot. Celkový i LDL-cholesterol byl významně vyšší u žen než u mužů, ale muži a ženy se nelišili v počtu aterosenních částic, tj. v hodnotě apo-B

ani v hladině triglyceridů a lipoproteinu(a). Mezi léčenými a neléčenými nemocnými nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v hodnotách lipidogramu. Nebyly též nalezeny rozdíly v hodnotách lipidogramu mezi osobami s makrovaskulárními komplikacemi a bez nich. Dosažení cílových hodnot lipidogramu (cílová hodnota do roku 2007) uvádíme v tab. 2. Cílové hladiny celkového a LDL-cholesterolu pod 4,0 a 2,0 mmol/l pro diabetiky v sekundární prevenci dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu z roku 2007 [2] dosahovalo z našich diabetiků s anamnézou makrovaskulárních komplikací jen deset mužů a čtyři ženy (13 % z nemocných s makrovaskulárními komplikacemi). Statiny užívalo 60 % souboru, bez rozdílu v přítomnosti makrovaskulárních komplikací. Většina léčených diabetiků užívala simvastatin a atorvastatin, oba v dávce 20 mg denně a menšina užívala tyto statiny v nižší (10 mg) či vyšší (40–80 mg) dávce nebo fluvastatin (80 mg). Fibráty (fenofibrát 200 či 267 mg) užívalo 8 % diabetiků, polovina z nich, tj. 4 %, užívala kombinaci fibrát + statin. Kombinaci statin + ezetimib užívala další 4 % diabetiků.

Diskuze

Úroveň kontroly standardních rizikových faktorů, tj. TK, lipidů a glykemie, u nemocných s DM2T byla celkově velmi neuspokojivá. Pouze 2 nemocné s DM2T dosáhly všechny doporučené cíle těchto rizikových faktorů!

Cílových hodnot TK pod 130/80 mmHg dosáhlo v naší studii pouze 13 % mužů a 17 % žen z celého souboru 415 nemocných s DM2T. Ve srovnání se studií o kontrole TK u pacientů v primární péči (tj. u praktických lékařů) zjistili Souček et al správnou kontrolu TK pouze u 4 % nemocných z celkového počtu 400 pacientů s DM2T a hypertenzí [8]. Ve srovnání s epidemiologickou studií Škrhy Diabetes mellitus 2002 v České republice dosáhlo STK

pod 130 mmHg ze 3 206 nemocných 31 % diabetiků a DTK pod 80 mmHg 63 % diabetiků z celého souboru, ve kterém mělo hypertenzi 76 % nemocných. Dle autora epidemiologické studie mělo 38 % nemocných léčených antihypertenzivy normální TK [9]. Kontrola hypertenze u nemocných s DM je vzhledem k přísnějším kritériím oproti osobám s nižším rizikem (tj. pod 5 % absolutního rizika kardiovaskulární příhody v následujících 10 letech) obtížnější. Hůře se ovlivňuje hlavně STK, který je však závažnějším rizikovým faktorem pro kardiovaskulární nemoci než DTK. Ve studii EUROASPIRE III (European survey – Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) dosahuje cílového TK pod 130/80 mmHg v Evropě pouze 39 % a u nás pouze 30 % nemocných s DM2T; v porovnání s výsledky ze studií EUROASPIRE II a I nedošlo ke zlepšení kontroly hypertenze u nemocných s DM2T [10].

Výběr antihypertenziv byl u velké části našich nemocných s DM2T v souladu se současnými doporučeními; většina užívala inhibitory ACE nebo sartany s prokázanými kardio- a nefroprotektivními účinky, často v prověřené kombinaci s indapamidem nebo kalciovými antagonisty [11–14]. V našem souboru nedosahujeme cílové hodnoty TK, protože není dostatečná kombinační léčba hypertenze (monoterapie u 38 % mužů a 40 % žen). Již studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) prokázala, že v léčbě hypertenzních diabetiků je ve většině případů nutná kombinovaná léčba hypertenze [5]. Dále byli naši hypertenici s DM2T sice v 98 % farmakologicky léčeni, ale minimum z nich užívalo maximální doporučené dávky antihypertenziv – antihypertenziva byla poddávkována. Další důležitou otázkou je též compliance nemocných k užívání doporučené farmakoterapie.

Hladina LDL-cholesterolu je nejvýznamnější rizikový faktor pro rozvoj aterosklerotických vaskulárních onemocnění u DM2T ve srovnání s TK

a glykemií, resp. HbA_{1c}. Čtyřicet procent našich nemocných s DM2T neužívalo vůbec žádná hypolipidemika. Průměrná hodnota lipidů nedosahovala doporučených hodnot. Kritéria celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l splňovalo 23 % mužů a 31 % žen a cílových hodnot LDL-cholesterolu pod 2,5 mmol/l jen 31 % mužů a 41 % žen s DM2T. Nebyl nalezen významný rozdíl v lipidogramu u nemocných s makrovaskulárními komplikacemi a bez nich; nenašli jsme významný rozdíl v užívání statinů mezi těmito 2 skupinami ani rozdíl v lipidogramu mezi nemocnými léčenými hypolipidemiky a neléčenými. Cílové hladiny celkového a LDL-cholesterolu pod 4,0 a 2,0 mmol/l pro diabetiky v sekundární prevenci makrovaskulárních komplikací či s průkazem subklinické aterosklerózy dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu z roku 2007 [2] dosahovalo z našich diabetiků s makrovaskulárními komplikacemi (n = 112, 73 mužů a 39 žen, 27 % souboru) jen deset mužů a čtyři ženy (13 %). Situace v kontrole lipidů však nebyla dobrá ani v epidemiologické studii diabetu v ČR, ale v době provedení této studie ještě nebylo možné široce předepisovat statiny [9]. Nejen diabetici v primární, ale i mnohonásobně rizikovější diabetici v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění v našem souboru nebyli dostatečně léčeni statiny. Měli by být léčeni mnohem intenzivněji, tzn. vyššími dávkami statinů nebo kombinací hypolipidemik (statin + ezetimib, statin + fibrát). Kombinovaná terapie statinem a fibrátem vede k lepšímu dosažení cílových hodnot lipidů – snížení LDL-cholesterolu, redukci počtu malých denzních LDL částic, snížení triglyceridů a zvýšení HDL-cholesterolu [15]. Kombinace nízké dávky statinu s 10 mg ezetimibu vede k větší redukci LDL-cholesterolu srovnatelné s redukcí léčby statinem ve vysoké dávce [16]. V naší studii byla kombinace statinu s ezetimibem indikována zřídka (ve

4%), protože ezetimib teprve vstupoval na trh.

U našich nemocných s DM2T byly fibráty velmi málo indikovány (pouze v 8%) a kombinaci statinů s fibráty užívala pouze 4% nemocných! Ve studii FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) sice léčba fenofibrátem nevýznamně snížila relativního riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod, ale další analýzy prokázaly, že snížení všech kardiovaskulárních příhod bylo významné zvláště tehdy, když se jednalo o primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Studie FIELD byla největší studie dosud provedená u nemocných s DM2T, která jednoznačně prokázala, že kombinace statinu s fenofibrátem je velmi bezpečná a že terapie fibráty má příznivé účinky na mikrovaskulární komplikace diabetiků (snížení potřeby laserové terapie diabetické retinopatie, počtu amputací pro diabetickou nohu a progresi albuminurie a navození regrese albuminurie) [17,18]. Léčba fibráty je přínosná pro nemocné s DM i u nemocných léčených statiny, neboť snižuje výskyt a progresi mikrovaskulárních komplikací a redukuje reziduální kardiovaskulární riziko [19].

Kontrola glykemie byla u našich nemocných s DM2T nejhorší ze všech sledovaných rizikových faktorů. Glykémii nalačno pod 6 mmol/l splňovalo pouze 10% mužů a 11% žen; HbA_{1c} pod 4,5% dle IFCC (International Federation on Clinical Chemistry) dosáhlo 20% mužů a 24% žen. Naše data o kontrole glukózového metabolismu nelze přesně porovnat s metodicky odlišně vedenou již zmíněnou epidemiologickou studií Škrhy [9], kde splnilo cílovou hodnotu HbA_{1c} stanoveného dle DCTT (Diabetes Control and Computing Trial) pod 7% u 42% všech diabetiků 2. typu. Léčbu perorálními antidiabetiky (46% metformin, necelých 20% deriváty sulfonylurey) nebo inzulinoterapii (25%), případně jejich kombinaci, mělo zavedeno celkem 60% diabetiků, 40% mělo dolo-

ručena pouze dietní opatření. Léčba farmakologická i nefarmakologická je u našich pacientů nedostatečná; největší problém je dodržování nízkoeenergetické diety, neboť BMI a obvod pasu ukazují na vysoký výskyt abdominální obezity a nadváhy. Léčbu metforminem měla většina z léčených diabetiků, což je chvályhodné, neboť ze studie UKPDS je známo, že nemocní s DM2T a s nadváhou, kteří byli léčeni metforminem, měli o 39% nižší riziko vzniku akutního infarktu myokardu a významně nižší riziko pro cévní mozkovou příhodu než diabetici léčení deriváty sulfonylurey [20]. Nicméně 40% diabetiků bylo bez jakékoliv antidiabetické léčby včetně metforminu, což značí nedostatečnost terapie metforminem, která je zde indikována.

I když je prokázána lineární souvislost mezi parametry kompenzace DM a incidencí kardiovaskulárních onemocnění u DM, není jasně prokázáno, jaký HbA_{1c} by měli dosáhnout nemocní s DM2T, aby nejvíce profitovali v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Ve studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Study) i ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study) byla celková mortalita vyšší v intenzivně léčené větvi zřejmě z důvodu těžké hypoglykemie [21]. Incidence kardiovaskulárních příhod nebyla nikterak významně ovlivněna, nelze však tvrdit, že přísná kontrola glykemie vede ke zvýšení kardiovaskulárního rizika. Nemocní bez makrovaskulárních komplikací ve studii ACCORD a s kratším trváním DM ve studii VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial) profitovali v předcházení makrovaskulárních komplikací z intenzivní léčby více než ti s makrovaskulárními komplikacemi nebo delší anamnézou DM [22,23]. Stejně tak profitovali u makrovaskulárních komplikací, byť z přechodné těsné kompenzace DM, nemocní ve studii UKPDS, kde se jednalo o osoby s nově diagnostikovaným DM [24]. Nabízí se tedy otázka, zda nemocné s krátkou anamnézou DM, bez přítom-

nosti kardiovaskulárního onemocnění a dlouhou perspektivou přežití léčit co nejpřísněji, zatímco polymorbidní nemocné nebo ty s anamnézou hypoglykemie, s předpokládanou krátkou dobou přežití, přítomnými makro- nebo mikrovaskulárními komplikacemi raději ponechat s méně těsnou kompenzací DM bez rizika ohrožujících hypoglykemií. Naš soubor je se studijními soubory srovnatelný v délce anamnézy DM, ale naši nemocní byli starší. Nemocní s vaskulárními komplikacemi měli významně horší kardiovaskulární rizikový profil oproti těm bez vaskulárních komplikací, což bylo dáno zejména vyššími hodnotami TK a přítomností ztrát bílkoviny do moči. I kdybychom tedy v našem souboru prominuli neuspokojivou kompenzaci DM s ohledem na výsledky recentních studií, vzhledem k věku, komplikovanosti a trvání DM našich nemocných, nemůžeme zapomenout právě na neuspokojivou kontrolu neglykemických rizikových faktorů – arteriální hypertenze a dyslipidemie.

Nevyřešenou otázkou je užívání antiagregancí u diabetiků v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. V našem souboru užívalo kyseliny acetylsalicylovou 17% (n = 50) osob bez anamnézy makrovaskulárních komplikací. Ve studii POPADAD (The prevention of progression of arterial asymptomatic peripheral arterial disease and diabetes) nebyla prokázána protektivita kyseliny acetylsalicylové pro prevenci makrovaskulárních komplikací u diabetiků v primární prevenci [25]. V našem souboru neužívalo žádnou antiagregační ani antikoagulační léčbu 30% nemocných s DM2T a makrovaskulárními komplikacemi.

Závěr

U našeho souboru jsme u 415 nemocných s DM2T zjistili nedostatečnou kontrolu a léčbu rizikových faktorů pro diabetické makro- a mikrovaskulární komplikace, tj. TK, lipidů a glykemie. Velká rezerva spočívá v nefarmakologické léčbě, tj. ve změně životního stylu,

především v nízkoenergetické dietě, redukci hmotnosti, úplném zanechání kouření a v pravidelné pohybové aktivitě. Antihypertenziva byla volena správně, ale nebyla dostatečně kombinována a dávkována. V našem souboru bylo mnoho současných a bývalých kuřáků. Otázkou je adherence nemocných k farmakoterapii. Léčba dyslipidemie je nedostatečná a málo agresivní; všichni diabetici by měli užívat statiny a ti, kteří mají typickou smíšenou dyslipidemii (zvýšené triglyceridy anebo i nízký HDL-cholesterol), by měli užívat kombinovanou terapii, tj. statin + fibrát. K větší redukci glykemie a glykovaného hemoglobinu by měla přispět lepší adherence k dietnímu a pohybovému režimu a včasné zahájení farmakoterapie, především metforminem.

Literatura

1. Cífková R, Býma S, Češka R et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společná doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1021–1036.
2. Vavřková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor Vasa* 2007; 49 (Suppl): K73–K86.
3. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2008; 54: 101–118.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypers* 2007; 25: 1105–1187.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
6. Standardy České diabetologické společnosti. Available from: <http://www.diab.cz/modules.php?name=Standardy>.
7. Rosolová H, Petřlová B, Šimon J et al. Makrovaskulární a mikrovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu. *Vnitř Lék* 2008; 54: 229–237.
8. Souček M, Widimský J, Lánská V. Control of hypertension in patients with hypertension, diabetes, and impaired fasting glucose by Czech primary care physicians. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 366–372.
9. Škrha J. Diabetes mellitus 2002 v České republice – Epidemiologická studie. *DMEV* 2005; 8: 5–12.
10. Kindermann M, Adam O, Werner N et al. EUROASPIRE III Study. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 767–786.
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
12. Lidholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Effect of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
14. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–1951.
15. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462–468.
16. Denke M, Pearson T, McBride P et al. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3: 93–102.
17. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. FIELD study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
18. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687–1697.
19. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 319–335.
20. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type II diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
21. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
22. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
23. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.
24. 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). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
25. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. POPADAD study group. The prevention of progression of arterial asymptomatic peripheral arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral disease. *BMJ* 2008; 337.

MUDr. Barbora Petřlová

www.fnplzen.cz

e-mail: nussbaumerova@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 29. 6. 2009