

Diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční

I. Dresslerová, J. Vojáček

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC

Souhrn: Diabetes mellitus (DM) je těsně spjat s kardiovaskulárními (KV) chorobami. Ty přitom nejsou jen hlavní příčinou smrti diabetiků 2. typu, ale také diabetiků 1. typu. Hyperglykemie je vedle tradičních rizikových faktorů, jakými jsou arteriální hypertenze, dyslipidemie a obezita, nezávislým rizikovým faktorem pro vznik ischemické choroby srdeční (ICHS). Dlouhodobá hyperglykemie vede k poškození cév několika mechanismy. Jsou to oxidační stres, tvorba pokročilých produktů glykace, aktivace nukleárního faktoru κ B a snížená produkce oxidu dusnatého (NO). U diabetu 2. typu (DM2T) se v etiopatogenezi ICHS předpokládá významný podíl inzulinové rezistence. ICHS u diabetiků má komplikovanější průběh. Zlatým standardem řešení akutního infarktu myokardu (IM) je u diabetiků stejně jako u nediabetiků přímá perkutánní koronární intervence (PCI). Osvědčily se lékové stenty, které mají méně reokluzí. U nálezu bez akutního koronárního syndromu indikovaných k intervenci je vedle implantace lékového stentu vhodnou metodou také chirurgická revaskularizace, nejlépe s použitím vnitřní mamární arterie. U méně závažných nálezu by se mělo postupovat konzervativně. V prevenci ICHS je nutné kompenzovat arteriální hypertenzi, dyslipidemii a redukovat hmotnost. Léčbu diabetu je třeba řídit individuálně s ohledem na možná rizika hypoglykemií u rizikové skupiny diabetiků s delším trváním cukrovky a již známým KV poškozením. Nově zjištěné diabetiky 2. typu je třeba od začátku diagnózy léčit metforminem a těsně kompenzovat s cílovou hodnotou glykovaného hemoglobinu pod 4,5 % dle metodiky IFCC. Existují důkazy, že tímto postupem lze významně snížit jejich KV riziko. Pro diabetiky 1. typu je nejvhodnější metodou léčby intenzifikovaný inzulinový režim, a to nejen z pohledu prevence mikrovaskulárních, ale také makrovaskulárních komplikací. Léčba hyperglykemie patří jednoznačně do komplexu opatření, kterými lze snížit KV riziko diabetiků.

Klíčová slova: diabetes mellitus – ischemická choroba srdeční – kardiovaskulární riziko – infarkt myokardu – prevence ICHS – glykemie

Diabetes mellitus and ischemic heart disease

Summary: Diabetes mellitus (DM) is closely associated with cardiovascular (CV) diseases. These are the main cause of death in patients not only with type 2 but also type 1 diabetes. Apart from the traditional risk factors such as arterial hypertension, dyslipidemia and obesity, hyperglycaemia is an independent risk factor for the development of ischemic heart disease (IHD). Long-term hyperglycaemia leads to vascular damage through several mechanisms. These include oxidative stress, formation of advanced glycation end products, activation of the nuclear factor κ B and decreased production of nitrogen monoxide (NO). Insulin resistance is believed to have an important bearing on pathogenesis of IHD in type 2 diabetes (DM2) patients. The course of IHD in diabetic patients is usually more complicated. Direct percutaneous coronary intervention (PCI) is the gold standard in the treatment of myocardial infarction (MI) in diabetic as well as non-diabetic patients. Drug-eluting stents, associated with fewer reocclusions, have also proved useful. In addition to drug-eluting stent implantation, surgical revascularization, preferably utilizing internal thoracic artery, is a suitable technique in patients without acute coronary syndrome indicated for an intervention. Conservative approach should be applied in less severely affected patients. IHD prevention should include appropriate control of arterial hypertension, dyslipidemia and weight reduction. Diabetes treatment should be managed individually and with respect to the potential risk of hypoglycaemia in high-risk patients with longer duration of diabetes and known CV disease. Newly diagnosed type 2 diabetes patients should from the onset be treated with metformin and tight compensation should be aimed for with target value for glycated haemoglobin of less than 4.5% (IFCC methodology). Evidence exists that this approach may significantly reduce the CV risk. Intensified insulin regimen is the most suitable treatment approach for the type 1 diabetes patients also with respect to microvascular and macrovascular complication prevention. Treatment of hyperglycaemia is one of the set of measures that may contribute to CV risk reduction in diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus – ischemic heart disease – cardiovascular risk – myocardial infarction – IHD prevention – glycaemia

Úvod

Diabetes mellitus je úzce spjat s kardiovaskulárními chorobami. Různé zdroje uvádějí, že na KV choroby umírá až 75 % diabetiků. Diabetici mají ve srovnání s nediabetiky 2–4krát častěji infarkt myokardu, 3–5krát častěji náhlou cévní příhodu mozkovou (NCPM) a 17krát častěji trpí na ischemickou chorobu dol-

ních končetin [1,2]. Podle současných znalostí mají diabetici menší prospěch z léčby konzervativní i revaskularizační. Kardiovaskulární příhody diabetiků jsou jedním z hlavních problémů klinické praxe internistů, kardiologů, diabetologů, ale také praktických lékařů a v neposlední řadě i zdravotníků integrovaného záchranného systému.

Epidemiologie

Podle Framinghamské studie je relativní riziko přítomnosti ICHS pro diabetiky 2,4krát, a pro diabetiky dokonce 5,1krát vyšší než pro věkově srovnatelnou populaci nediabetiků. Kardiovaskulární letalita je u diabetiků více než dvojnásobná a u diabetiček dokonce více než čtyřnásobná v porovnání s nediabetiky.

Podle údajů z této známé observační studie, v níž je již několik desetiletí sledována populace jednoho malého městečka nedaleko Bostonu v USA, DM zkracuje dobu života u mužů nad 50 let o 7,5 roku a u žen dokonce o 8,2 roku. Pacienti s DM bez anamnézy IM mají stejné riziko vzniku koronární příhody jako nediabetici s již proběhlým IM [3–5].

Kardiovaskulární choroby přitom nejsou hlavní příčinou smrti jen u diabetiků 2. typu, jejichž metabolická odchylka bývá velmi často součástí metabolického syndromu s jeho dalšími riziky, tedy arteriální hypertenzí, dyslipidemií a obezitou. Také nemocní s diabetem 1. typu umírají nejčastěji na KV komplikace. Laing et al publikovali v roce 2003 výsledky observační studie u téměř 23 000 nemocných s diabetem 1. typu, kteří většinou neměli ostatní běžné rizikové faktory ICHS. Doba sledování byla 29 let. Autoři prokázali úzkou souvislost mezi hyperglykemií a KV onemocněním [6].

Řada studií prokazuje význam hyperglykemie pro zvýšené KV riziko také u nemocných s DM 2. typu. Tak studie DECODE prokázala, že jedinci s diabetem 2. typu mají dvojnásobné riziko KV onemocnění oproti osobám bez diabetu, i když obě skupiny měly přítomné ostatní tradiční rizikové faktory [2,7,8].

Hyperglykemie je tedy vedle ostatních tradičních rizikových faktorů nezávislým rizikovým faktorem pro vznik ICHS a dalších KV onemocnění. Zdá se, že postprandiální glykemie je lepším markerem KV rizika nežli glykemie nalačno. Dalším nezávislým ukazatelem KV rizika je hodnota glykovaného hemoglobinu [2,9–12].

Velký počet pacientů s metabolickým syndromem má také jednu z tzv. hraničních poruch glukózové homeostázy, buď porušenou glukózovou toleranci (IGT – impaired glucose tolerance), nebo zvýšenou glykemii nalačno (IFG – impaired fasting glucose). Zatímco data u nemocných s IGT jasně svědčí pro to, že tito jedinci mají stejné riziko KV onemocnění jako diabetici, výsledky u IFG nejsou tak jednoznačné [13,14].

Patofyziologie

Dlouhodobá hyperglykemie vede k poškození tkání nejen cévního systému několika mechanismy. Ty se vzájemně ovlivňují a potencují toxický účinek nadměrné koncentrace glukózy. Jedním z těchto mechanismů je oxidační stres, který vede ke tvorbě reaktivních forem kyslíku. Dochází mimo jiné k oxidaci lipoproteinových částic o nízké hustotě (LDL) a k lokálnímu poškození tkání tím, že se tvoří nadbytek superoxidů v mitochondriích, NADPH v monocitech a vznikají hydroxylové radikály. Reaktivní formy kyslíku vedou k poškození extra- i intracelulárních struktur, mimo jiné i enzymů a membrán.

Dalším mechanismem, který poškozuje tkáň, je produkce pokročilých produktů glykace (advanced glycation end-products – AGE). Ty vznikají při expozici bílkovin a lipoproteinů vysokým koncentracím glukózy. Podléhají dále oxidaci, zvyšují uvolňování superoxidů a aktivují cirkulující monocity. Glykace může ovlivňovat aktivitu enzymů, funkci strukturálních proteinů, ale i buněčných a organelových membrán. Následkem interakce mezi AGE a specifického receptoru pro AGE v monocitech a makrofázích dochází k uvolnění prokoagulačních faktorů, prozánětlivých cytokinů a k endotelové dysfunkci.

Hyperglykemie také aktivuje transkripční komplex a centrální regulátor zánětu, nukleární faktor κ B, který způsobuje zvýšenou expresi různých zánětlivých genů v endoteliálních buňkách, monocitech a hladkých svalových buňkách stěny cévní.

Zvýšená koncentrace glukózy a oxidační stres také snižují produkci oxidu dusnatého (NO). Ten je považován za silně antiaterogenní molekulu. Díky své nízké molekulové hmotnosti snadno difunduje skrze buněčné membrány a inaktivuje hladké svalstvo cévní stěny a působí relaxaci jeho vláken s následnou vazodilatací. Inhibuje agregaci krevních destiček, adhezi leukocytů a syntézu adhezivních molekul. Snížená biologická dostupnost NO je považo-

vána za hlavní faktor přispívající k endotelové dysfunkci [15–17].

Konečným efektem těchto patofyziologických dějů je vstup monocytů do endotelu jako odpověď na aktivitu chemotaktických cytokinů. Monocyty se ve stěně cévní diferencují v makrofágy, které akumulují glykaci a peroxidaci pozměněné lipoproteiny, zejména LDL. Díky glykaci albuminu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL) je porušen současně také reverzní transport cholesterolu.

U DM 2. typu se předpokládá, že se na aterogenezi podílí zmnožený viscerální tuk, který různými mechanismy potencuje prozánětlivý stav a produkuje látky zvyšující inzulínovou rezistenci, jakými jsou např. TNF α , rezistin a další. U diabetiků 2. typu podporuje prozánětlivé a proapoptotické mechanismy v endoteliální buňce také postprandiální hypertriglyceridemie. Přidá-li se k těmto dějům ještě hyperglykemie, riziko nemocných spojené s manifestací KV onemocnění dále stoupá. Důležitou roli u DM2T hrají také zvýšená aktivita trombocytů, zvýšená exprese prokoagulačních faktorů a redukováná trombolytická aktivita [16].

Klinické znaky ICHS u diabetiků

Nemocní s diabetem mají difúznější postižení koronárního řečiště, vícečetné a periferněji lokalizované stenózy. Lumen postižené koronární tepny je často malé a nevhodné k intervenci, aterosklerotické léze jsou dlouhé, je chudá kolateralizace. Je přítomno větší množství nestabilních plátů a je vyšší tendence k tkáňové proliferaci po poranění tepny. Častější je postižení tří cév, je aktivovaný hemostatický systém [18].

Během akutního IM hyperglykemie dále nepříznivě ovlivňuje celkový průběh. Dle studie DIGAMI 2 každé zvýšení příjmové glykemie o 3 mmol/l během IM zvyšuje o 20 % letalitu. Hyperglykemie snižuje aktivitu endoteliálního enzymu NO syntázy, a tím i tvorbu důležitého vazodilatátoru – NO. Je naopak zvýšena produkce vazokonstriktorů endotelinu I

a angiotenzinu II a je větší tendence ke spazmům cévy. Je aktivován koagulační systém a trombocyty. Ischemické myocyty jsou závislé na anaerobním metabolismu glukózy, který je náročný na její zvýšený přísun do buněk. Při špatné utilizaci glukózy u diabetiků tento přísun vážně. Studie DIGAMI prokázala příznivý efekt podané infuze s inzulinem během akutního IM u diabetiků na další průběh onemocnění, nicméně studie DIGAMI 2 tento předpoklad nepotvrdila. V současné době probíhají další studie, které by měly objasnit význam infuze s inzulinem během akutní fáze IM [16,18,19].

Následkem výše uvedených specifík je, že diabetici mají významně vyšší letalitu v časných stádiích akutního IM i následně po něm. Přítomnost diabetu u IM je rizikovým faktorem pro vznik kardiogenního šoku, poruch atrioven-trikulárního převodu, rozvoj srdečního selhání i ruptury volné stěny myokardu. Je vyšší riziko komplikací při koronárních intervencích i horší výsledky těchto výkonů a riziko recidivy akutní koronární příhody [20]. Diabetická autonomní neuropatie zvyšuje riziko náhlé smrti po IM. Nepříznivou prognózu ovlivňuje i fakt, že diabetici přicházejí s IM do nemocnice později pro absenci příznaků nebo jsou jejich příznaky netypické a méně alarmující. Také kardiokirurgické řešení ICBS u diabetiků má více komplikací a vyšší letalitu nežli u nediabetiků. Nejčastější komplikací je ranná infekce. Častější je náhlá cévní mozková příhoda, selhání ledvin, závažná arytmie, respirační selhání a nutnost použití intraaortální balónkové kontrapulzace [18].

Léčba ICBS u diabetiků

Při akutním IM je u diabetiků stejně jako u nediabetiků zlatým standardem přímá perkutánní koronární intervence (PCI) se zavedením stentu. Kovové stenty mají u nemocných s cukrovkou vyšší procento časných reokluzí. Lékové stenty (DES – drug eluting stent) jsou schopny u diabetiků významně snížit riziko restenózy, zejména pokud

trvá duální antiagregační léčba klopido-grelem a kyselinou acetylsalicylovou po výkonu déle než šest měsíců. Při použití DES je snížení rizika restenózy až pětinasobné. Nicméně i při implantaci DES je restenóza u diabetiků 2krát častější nežli u nediabetiků. Letalita po implantaci DES se významně neliší oproti kovovým stentům [5,18,21]. U pacientů s akutním IM bez elevace úseku ST a s nestabilní anginou pectoris byl prokázán příznivý vliv použití inhibitoru IIb/IIIa destičkových receptorů jako doplňující léčby na rekurenci a letalitu [5,16,22].

Strategie revaskularizace u diabetiků s chronickým koronárním postižením bez akutního koronárního syndromu je stále předmětem diskuzí. Chirurgické revaskularizační výkony jsou u této skupiny spojeny se zvýšeným perioperačním i střednědobým rizikem. Nicméně u nemocných s vícečetným postižením koronárních tepen se zdá být v současné době metodou volby chirurgický přístup s využitím napojení vnitřní mamární artérie (IMA) [5]. Studie BARI prokázala po sedmi letech 83% přežití u diabetiků po bypassu s využitím IMA oproti nemocným, kterým byly implantovány žilní bypassy nebo kteří měli koronární angioplastiku (PCI). V posledních obou případech byla 7letá doba přežití nižší, kolem 55%. Zejména u pacientů s postižením tří tepen hraje při chirurgickém výkonu jednu z klíčových rolí také kompletnost revaskularizace [5,18,23].

U nemocných s menším počtem postižených koronárních tepen nejsou data jednoznačná a revaskularizace by měla být vedena podle tíže symptomů. V případě volby PCI se jeví jako výhodné použití lékových intrakoronárních stentů s následnou dlouhodobou duální antiagregační léčbou klopido-grelem a kyselinou acetylsalicylovou [16]. Studie BARI 2D, jejíž výsledky byly prezentovány v červnu roku 2009 na kongresu Americké diabetologické společnosti, prokázala, že diabetici se závažným koronarografickým nálezem, indikovaní k revaskula-

rizaci, profitují z časně revaskularizace a výsledky mají lepší při volbě chirurgického řešení. Diabetici se stabilní anginou pectoris a méně závažným nálezem však mají dle výsledků této studie lepší prognózu při intenzivní konzervativní léčbě [24].

V chronické medikamentózní léčbě kromě výše uvedené léčby antiagregační nesmí chybět beta-blokátor, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a statin. Beta-blokátory představují standardní léčbu u nemocných po prodělaném IM, protože snižují riziko náhlé smrti, frekvenci reinfarktů i mortalitu jako takovou. U diabetiků byl prokázán dokonce významnější přínos jejich podávání nežli u nediabetiků. Beta-blokátory dnes také představují lék volby u nemocných s chronickým srdečním selháním. Také ACEI jsou lékem volby u nemocných se srdečním selháním. Významně snižují letalitu po IM u jedinců se sníženou ejekční frakcí levé komory pod 40%. U diabetiků se zdá profit jejich užívání také vyšší nežli u nediabetiků. Navíc jsou u nich indikovány i z důvodu diabetické nefropatie. Statiny kromě hypolipidemického účinku stabilizují aterosklerotický plát a mají řadu dalších příznivých efektů [5,18,25].

Prevence ICBS u diabetiků

Diabetik bez anamnézy IM má stejné riziko KV příhody jako nediabetik, který již IM prodělal. Z tohoto důvodu je všeobecně přijat přístup k léčbě diabetiků jako k nemocným v sekundární prevenci [16].

Cílová hodnota krevního tlaku diabetika je 130/80 mm Hg a nižší. Nejvýznamnější protektivní vliv má samotné snížení krevního tlaku. Lékem volby u arteriální hypertenze jsou ACEI nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II (sartany). Tyto skupiny léků mají jednak renoprotektivní vliv a jednak příznivé metabolické vlastnosti, u některých z nich bylo prokázáno snížení inzulinové rezistence. Velmi často však je monoterapie hypertenze nedostačující. Do kombinací terapie

jsou vhodné blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu a v neposlední řadě diuretika. Používají se thiazidová diuretika pro jejich natriuretický účinek, nejčastěji hydrochlorothiazid nebo indapamid, který má neutrální vliv na metabolismus glukózy. Poměrně často je nutné sáhnout i po beta-blokátoru, i když je méně vhodný. Doporučuje se volit raději kardioselektivní beta-blokátory pro jejich menší negativní metabolický efekt a zejména nižší schopnost maskovat symptomy hypoglykemie.

Nutno znovu zdůraznit, že beta-blokátory jsou plně indikovány u všech nemocných se známou ICHS a u nemocných s chronickým srdečním selháním. Do kombinací léčby hypertenze musejí být často použita i centrálně působící hypotenziva, případně doxazosin. U obtížně kompenzovatelné hypertenze je nutné vždy pomýšlet na vyloučení sekundární příčiny [26–28].

V hypolipidemické léčbě jsou lékem volby statiny. Vzhledem k tomu, že modifikované LDL částice jsou vysoce aterogenní, jsou cílové hodnoty LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu (TC) významně nízké. U TC je cílová hodnota pod 4,5 mmol/l, u LDL-cholesterolu pod 2,5 mmol/l a u triglyceridů (TG) pod 1,7 mmol/l. U osob s již známým KV onemocněním jsou cílové hodnoty TC a LDL-cholesterolu ještě nižší, konkrétně pod 4,0 mmol/l u TC a pod 2,0 mmol/l u LDL-cholesterolu. Pokud nedosáhneme cílových hodnot monoterapií, je vhodná kombinace statinu s ezetimibem. Studie FIELD neprokázala benefit monoterapie fibráty, nicméně přínos kombinací léčby fibrát + statin byl prokázán [25,29,30].

Otázka trvalé antiagregační léčby u nemocných bez proběhlé KV příhody je dlouhodobě diskutována a dosud není jednoznačně zodpovězena. Je nutné zvolit individuální přístup a u každého jednotlivce zvážit všechna pro a proti. Zejména je nutné brát ohled na nemalé riziko krvácení do gastrointestinálního traktu [31]. Za nezbytné preventivní opatření je považován zákaz

kouření a redukce hmotnosti u obézních jedinců [32].

Z perorálních antidiabetik (PAD) bychom měli u diabetiků 2. typu jako lék první volby použít metformin, a to dle současných doporučení již v době diagnózy diabetu společně s dietou a režimovými opatřeními. Tato doporučení vycházejí z dílčích výsledků studie UKPDS, která u skupiny obézních diabetiků 2. typu při léčbě metforminem prokázala statisticky významné snížení KV rizika [33,34]. Nicméně snížení rizika bylo poloviční, nežli je efekt podávání statinů, ACEI či sartanů. V klinické praxi je nutné dodržet četné kontraindikace metforminu [35].

Významný výsledek mělo preventivní použití akarbozy ve studii STOP-NIDDM. Osoby s porušenou glukózovou tolerancí měly při jejím užívání snížení KV příhod o 49% a nově vzniklé hypertenze o 34% [35,36]. Dobré výsledky měl pioglitazon ve studii PROACTIVE, kde skupina léčená tímto preparátem měla nižší celkovou mortalitu a výskyt nefatálního IM a nefatální cévní mozkové příhody [35,37]. U ostatních PAD zatím z pohledu KV morbiditu a letality nebyl prokázán jednoznačný rozdíl mezi jednotlivými preparáty.

V září roku 2009 na kongresu Evropské diabetologické společnosti a v říjnu roku 2009 na Světovém diabetologickém kongresu se probíraly výhodné kardiovaskulární účinky nových antidiabetik. Jedná se o inhibitory enzymu dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4 inhibitory) a analogy GLP-1 (inkretinová mimetika). První laboratorní výsledky vyznívají slibně pro možné příznivé ovlivnění akutní fáze IM a další KV prevenci.

Komu a jak intenzivně snižovat glykemii?

Na základě výsledků klinických studií se v poslední době diskutuje otázka, zda všem nemocným s diabetem prospěje intenzivní snižování glykemie s cílem předejít KV komplikacím. Studie DCCT/EDIC u diabetiků 1. typu prokázala, že nemocní, kteří byli od počátku léčeni intenzifikovaným inzuli-

novým režimem a lépe kompenzováni, neměli sice po 10 letech nižší výskyt KV komplikací oproti skupině léčené tzv. konvenčním režimem, ale po dalších 10 letech sledování se incidence KV příhod v intenzifikované skupině snížila o 50% oproti těm na původně konvenčním režimu, i když se hodnoty glykovaného hemoglobinu v obou skupinách přiblížily [38]. U diabetiků 2. typu dospělo k obdobným výsledkům klinické sledování po ukončení studie UKPDS, do které byli zařazeni nově zjištění diabetici 2. typu a léčeni různou kombinací hypoglykemizujících léků. Po ukončení studie nebylo v jednotlivých větvích (krom větve s metforminem) prokázáno snížení výskytu KV komplikací, ale po dalším 10letém sledování (UKPDS-Post-Trial Monitoring) byl nižší výskyt těchto komplikací v intenzivně léčené skupině [39].

Studie ADVANCE, ACCORD a VADT měly za cíl prokázat, že intenzivní léčba diabetu sníží rizikové skupině diabetiků 2. typu s víceletým (10 let) trváním cukrovky KV letalitu a morbiditu. Těsná kompenzace však vedla k nárůstu hypoglykemií, jak lehkých, tak i těžkých [40,41]. Ve studii ACCORD bylo v intenzivní větvi významně více KV příhod spojeno s úmrtím, a proto byla léčba ve větvi s intenzivním přístupem předčasně přerušena. Jednoznačný přínos intenzivní léčby cukrovky s cílovou hodnotou glykovaného hemoglobinu pod 4,5% dle IFCC pro snížení KV rizika nebyl ani v jedné z těchto studií prokázán. Na Světovém diabetologickém kongresu v říjnu roku 2009 byly zveřejněny další dílčí výsledky. Zdá se, že špatně kompenzovaní diabetici s delším trváním cukrovky mají prokazatelné snížení KV rizika až do poklesu glykovaného hemoglobinu k hodnotě 6,5% dle IFCC [42]. Těsná kompenzace s cílovou hodnotou glykovaného hemoglobinu pod 4,5% dle IFCC je dle výsledků výše uvedených studií výhodná u diabetiků s kratším trváním cukrovky, kteří neprodělali IM. Nemocní, kteří jsou od počátku vzniku cukrovky intenzivně léčeni, mají v bu-

doucnu větší šanci, že nedospějí ke KV příhodě [40].

Volbu hypoglykemizující léčby a cílové hodnoty glykemií a glykovaného hemoglobinu je tedy nutné stanovit individuálně a zhodnotit u konkrétního nemocného rizika a přínos těsné kompenzace. V každém případě je nutné zdůraznit, že normální hladina glykemie je pro pacienta výhodou také z hlediska mikrovaskulárních komplikací. Za léky, které jsou z pohledu hypoglykemie bezpečné, se považují krom metforminu ještě thiazolidindiony, DPP-4 inhibitory a inkretinová mimitika. Z preparátů sulfonylurey jsou potom bezpečnější glimepirid a gliklazid. Méně bezpečný je glybenklamid a nejvíce hypoglykemií způsobuje inzulín, kterému se však v léčbě DM2T nelze vyhnout.

Závěr

Diabetes mellitus je významný rizikový faktor rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulárních komplikací. Zvýšení KV rizika způsobené hyperglykemií je přitom nezávislé na obezitě, hypertenzi i dyslipidemií.

ICHHS mívá u diabetiků komplikovanější průběh. Letalita z KV příčin mezi dospělými diabetiky je 2–4krát vyšší v porovnání s nediabetickou populací stejného věku. Akutní fáze IM má u diabetiků více komplikací. Řešení akutních koronárních syndromů je v zásadě obdobné jako u nediabetiků, i když má svá určitá specifika související s častějšími restenózami zprůchodněných cév a častějším vícečetným koronárním postižením. Perioperační riziko diabetiků je vyšší nežli nediabetiků, ale v některých situacích se zdá být pro diabetiky vhodnější metodou chirurgická revaskularizace s použitím vnitřní mamární arterie.

Prevenční ICHHS je nutné vést důslednou léčbou arteriální hypertenze, dyslipidemie a obezity a je třeba zvažovat indikaci antiagregační léčby, která má svá rizika. Léčbu diabetu je třeba řídit individuálně, s ohledem na možná rizika hypoglykemií u nemocných s již

známými KV komplikacemi. Přesto je nepochybné, že léčba hyperglykemie patří do komplexu léčebných opatření, která u diabetiků snižují riziko mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací.

Nově zjištěné diabetiky 2. typu je třeba od počátku choroby léčit metforminem a těsně kompenzovat, protože tím významně snížíme jejich KV riziko. Proto je nutné aktivně vyhledávat osoby s cukrovkou s cílem včas zahájit léčbu.

Literatura

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
2. Milicevic Z, Raz I, Beattie SD. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S155–S160.
3. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100–1107.
4. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Eng J Med* 2000; 342: 1040–1042.
5. Linhart A, Dostál O. Kardiologická onemocnění a diabetes mellitus In: Perušičová J, Česka R (eds). *Kardiabetes: kardiovaskulární choroby a diabetes mellitus*. Brno: Facta Medica 2009: 49–64.
6. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 760–765.
7. 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: 688–696.
8. DECODE Study Group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. *Diabetes Care* 1999; 22: 1667–1671.
9. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926–931.
10. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421–431.
11. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr et al. Fasting and postchallenge glycaemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845–1850.
12. Woerle HJ, Pimenta WP, Meyer C et al. Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour post-challenge plasma glucose and hemoglobin A1C values. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1627–1632.
13. Blake DR, Meigs JB, Muller DC et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004; 53: 2095–2100.
14. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920–924.
15. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008; 371: 1800–1809.
16. Lago RM, Nesto RW. Type 2 diabetes and coronary heart disease: focus on myocardial infarction. *Curr Diab Rep* 2009; 9: 73–78.
17. Prázný M. Mikroangiopatie a diabetes mellitus. In: Perušičová J, Česka R (eds). *KARDIABETES: kardiovaskulární choroby a diabetes mellitus*. Brno: Facta Medica 2009: 38–45.
18. Šimek S, Šimková R. Srdce a diabetes mellitus. In: Vojáček J, Kettner J (eds). *Klinická kardiologie*. Hradec Králové: Nucleus HK 2009: 817–852.
19. Zarich SW, Nesto RW. Implications and treatment of acute hyperglycaemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115: e436–e439.
20. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 69–75.
21. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N et al. The long-term value of sirolimus and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2007; 28: 26–32.
22. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767–2771.
23. Detre K, Guo P, Holubkov R et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomised and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99: 633–640.

24. Kvapil M. Co přinesly výsledky studie BARI 2D. *Medical Tribune* 2009; 1.
25. Češka R et al. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. Praha: Triton 2005: 171–202.
26. Widimský J jr, Cífková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze: verze 2007. *Cor et Vasa* 2008; 50: K5–K22.
27. Turnbull F, Neal B, Pfeiffer M et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951–958.
28. Prázný M. Léčba hypertenze jako prevence diabetu In: Perušičová J, Češka R (eds). *KARDIABETES: kardiovaskulární choroby a diabetes mellitus*. Brno: Facta Medica 2009: 113–121.
29. Scott R, Best J, Forder P et al. FIELD Study investigators. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: baseline characteristic short-term effects of fenofibrate. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 13.
30. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Hear J* 2007; 28: 2375–2414.
31. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin-what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 897–908.
32. Cífková R, Býma S, Češka R et al. Za společnou pracovní skupinu. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1021–1036.
33. Buse JB, Ginsberg HN, Baknis GL et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114–126.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *UK Prospective Study Group (UKPDS 34). Lancet* 1998; 352: 854–865.
35. Pelikánová T. Změnila nová perorální antidiabetika a výsledky intervenčních studií (DREAM, ADOPT) strategii léčby diabetu 2. typu? *Remedia* 2007; 17: 119–125.
36. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial Research group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
37. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ 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. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
38. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653.
39. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
40. Perušičová J. Prevence a léčba kardiabetu. In: Perušičová J, Češka R (eds). *Kardiabetes: kardiovaskulární choroby a diabetes mellitus*. Brno: Facta medica 2009: 203–206.
41. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B et al. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials. *Rev Med Liege* 2008; 63: 511–518.
42. Kvapil M, Honka M. O studii ADVANCE znovu v Montrealu. *Medical Tribune* 2009; 31.

MUDr. Irma Dresslerová
www.fnhk.cz
e-mail: dressirm@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 1. 12. 2009