

Srdce nemocného s diabetem 1. typu

S. Lacigová, J. Meinlová, J. Gruberová

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Práce byla přednesena jako Syllabova přednáška na XXXV. diabetologických dnech v Luhačovicích dne 23. 4. 2009.

Souhrn: Srdce nemocného s diabetem 1. typu může být postiženo ischemickou chorobou srdeční, kardiovaskulární autonomní neuropatií i diabetickou kardiomyopatií. Tato onemocnění mohou probíhat izolovaně, častěji se jejich projevy kombinují. Společné jsou i rizikové faktory, které k nim vedou. Cílem přehledného článku je přinést informace o současných možnostech diagnostiky, prevence a léčby jmenovaných onemocnění srdce a upozornit na skutečnost, že i nemocní s diabetem 1. typu vyžadují kardiologické vyšetření, neboť nejčastější příčinou úmrtí je i u nich kardiovaskulární onemocnění. Pro přehlednost je každému onemocnění věnována samostatná kapitola.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu – ischemická choroba srdeční – kardiovaskulární autonomní neuropatie – diabetická kardiomyopatie

The heart of a patient with type 1 diabetes

Summary: The heart of a patient with type 1 diabetes might be affected by ischemic heart disease, cardiovascular autonomic neuropathy as well as diabetic cardiomyopathy. These diseases might occur in isolation, although, more frequently, their effects are combined. Also, these co-morbidities have common risk factors. The aim of this review paper is to summarise the options currently available for the diagnostics, prevention and treatment of the listed heart diseases and, since the most frequent cause of death in the type 1 diabetes patients are cardiovascular diseases, to emphasise the fact that these patients should have cardiology assessment. To ensure clarity of the paper, each disease is discussed in a separate chapter.

Key words: type 1 diabetes mellitus – ischemic heart disease – cardiovascular autoimmune neuropathy – diabetic cardiomyopathy

Úvod

Nedávno publikovaná britská studie Soedamaha-Mutha potvrdila smutnou skutečnost, že nemocní s diabetem 1. typu (DM1T) umírají stále 2–3krát častěji než lidé bez diabetu. A to i v době, která nabízí široké medikamentózní i technické možnosti léčby. Změnou oproti starým statistikám je, že příčinou úmrtí již nejsou chronické komplikace (resp. selhání ledvin), ale stejně jako v obecné populaci kardiovaskulární onemocnění [1]. Nelze si proto DM1T stále spojovat jen s „klasickými“ mikroangiopatickými komplikacemi. Srdci nemocného s DM1T musíme věnovat více pozornosti. Již u klinicky asymptomatického, ale rizikového nemocného můžeme vyšetřením prokázat přítomnou kardiovaskulární autonomní neuropatii, počínající diastolickou dysfunkcí při diabetické kardiomyopatii nebo ischemickou chorobou srdeční. Jde o postižení nervů, svalů i cév myokardu. Informace o těchto hlavních patologických jednotkách jsou v našem článku roz-

děleny do tří kapitol, i když ve skutečnosti se zmíněná onemocnění často kombinují.

Ischemická choroba srdeční

Ischemická choroba srdeční (ICHs) je identická pro nemocné s diabetem i bez něj. Jde o ischemii myokardu vzniklou na podkladě aterosklerotického (AS) procesu v koronárním řečišti. Cirkulační faktory spolu s existující metabolickou poruchou (hyperglykemie, glykace, produkty zvýšené oxidace) způsobí endoteliální dysfunkci (ED), která vede k vazokonstrikci a rozbíhá zánětlivé a prokoagulační změny. Aktivované monocyty a T-lymfocyty migrují subendoteliálně. Přijímají oxidované LDL části a vznikají pěnové buňky a tukové proužky. Ke změnám dochází i v hladkých svalech medie cév. Při trvalé expozici rizikovými faktory vznikají následně aterosklerotické pláty. Při jejich nestabilitě a ruptuře vzniká trombóza, která definitivně obturuje cévu [2,3]. Tyto aterosklerotické pochody začínají velmi záhy. Pár let po naro-

zení lze na cévách diagnostikovat pěnové buňky a tukové proužky. Přibližně od 20 let se můžeme setkat s intermediálními lézemi a vznikem ateromu. Od 30 let lze nalézt i fibrózní pláty, které mohou podlehnout ruptuře nebo ulceraci a vést k obturaci lumen cévy. Tyto časné makroskopické změny bývají náhodným nálezem na pitvě, kdy k úmrtí vedl nejčastěji úraz [4].

Epidemiologické studie z posledních let potvrzují důvody, proč je nutné se více a včas zaměřit na makroangiopatické komplikace u DM1T. Nemocný s DM1T má až 10krát vyšší riziko kardiovaskulárního onemocnění (KVO) než nemocný bez diabetu [2,5]. Incidence KVO je u mladých asymptomatických nemocných s DM1T až 2% za rok, po 55 letech je roční incidence 3% [6]. Jak již bylo zmíněno v úvodu, KVO je hlavní příčinou úmrtí u DM1T [1]. Na nepříznivou situaci upozorňuje i práce norských autorů, která mortalitu DM1T s KVO přirovnává mortalitě při familiární hypercholesterolemii [7].

Zvláštnosti ICHS u DM1T

I přesto, že ICHS u nemocných s DM je identická jako u nemocných bez diabetu, je na tomto místě nutné zdůraznit některé rysy, které činí ICHS u DM závažnější.

Časný a asymptomatický začátek

Již u dětí lze sonograficky a biochemicky diagnostikovat ED. Tuto skutečnost např. přinesla studie Jarvisala, který již u 11letých dětí s 4letým trváním diabetu prokázal ztlustění stěny cév a zhoršení jejich reaktivity. Stupeň postižení odpovídal o 20–30 let starším nediabetikům [8]. Vysokou prevalenci KVO již u dětí rovněž potvrdily recentní studie provedené na velkém souboru dětí s DM1T. Progrese AS je předurčována stejnými rizikovými faktory (RF) jako AS u dospělých [9,10].

Chybění protektivního vlivu estrogenů

Prevalence aterosklerotického postižení je u nemocných s diabetem u obou pohlaví stejná. Tato skutečnost je zřetelná hlavně u studií s mladými ženami s DM1T, kdy je v porovnání se stejně starými ženami bez DM mortalita na KVO až 45krát vyšší [11].

Vysoký podíl němých ischemií

Uznávaná, známá studie „Oslo Study“, která sledovala nemocné, u nichž se DM1T manifestoval již v dětství, prokázala, že k diagnostice ICHS nestačí jen EKG nebo bicyklová ergometrie. Intravenózní ultrasonografie prokázala, že po 30 letech trvání diabetu měli všichni určitý stupeň AS, u 34% z nich byla koronarograficky potvrzená významná stenóza. Ale jen 15% souboru mělo pozitivní EKG. K časně diagnostice AS u DM1T tedy nestačí jen zátěžové EKG [12].

Stupeň AS koronárních cév je závažnější a distálnější

Stejně jako při AS postižení tepen dolních končetin je i postižení věnčitých tepen u nemocných s DM závažnější a distálněji lokalizované, a proto

špatně intervenčně řešitelné [13]. Jedná se sporná výhoda u nemocných s diabetem je ta, že jejich sklerotické pláty podléhají spíše erozi, a nikoliv ruptuře, což má snad jen akademický význam.

Rizikové faktory

Rizikové faktory ICHS jsou stejné jako u nemocných bez DM, samozřejmě navíc je přítomna hyperglykemie.

Hyperglykemie

Význam hyperglykemie na KVO u DM1T prošel svým vývojem. Hyperglykemie iniciuje na srdci řadu patologických pochodů. Je zodpovědná za ED, ztlustění stěny cév a snížení jejich poddajnosti. Podílí se i na zhoršení autonomní neuropatie a kardiomyopatie, o kterých bude pojednáno později. Studie DCCT, resp. její „první“, 6 let trvající část, kromě jiného také sledovala efekt intenzivní inzulinové léčby na KVO u DM1T. Intenzivní inzulinová léčba vedla k lepší kompenzaci diabetu a došlo rovněž k poklesu KVO, ale statisticky nevýznamně [14]. Již tehdy byly ale zachyceny pozitivní změny na úrovni endotelu [15]. Teprve „pokračování“ DCCT studie (DCCT/EDIC studie) jasně potvrdilo jednoznačně pozitivní efekt dobré kompenzace i na ICHS. V původně intenzivně léčené skupině došlo k poklesu KVO o 42% a počet nefatálních infarktů myokardu klesl dokonce o 57%. Takový velký efekt zaznamenávaly zatím jen studie se statinem. Závěr je tedy jednoznačný. K pozitivnímu ovlivnění ICHS je nutná časná intervence hyperglykemie a dlouhodobé sledování [16].

Pozitivní korelaci mezi úrovní kompenzace diabetu a AS dokládá i řada dalších významných studií. V již zmíněné „Oslo study“ korelovala tloušťka stěny karotid s kompenzací diabetu. Tato část studie byla zaměřená na ženy s DM1T trvající 8 let [17]. V jiném článku z „Oslo study“ zase na podkladě znalosti glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), věku a hladiny choleste-

rolu predikovali koronární AS, kterou detekovali pomocí intravenózní ultrasonografie. Regresní analýzou se určilo, že v případě zvýšení HbA_{1c} o 1% dojde během 18 let k progresi stenózy koronárních tepen o 6,4% [12]. Stockholmská studie zase potvrdila význam 10 let trvající těsné kompenzace na oddálení časně AS. Ta byla hodnocena pomocí parametrů ED a měřením reaktivity cév (arteria stiffness) [18]. Metaanalýza z 8 randomizovaných studií u DM1T a DM2T rovněž potvrdila pozitivní vliv dobré kompenzace na pokles kardiovaskulárních událostí [19].

Existuje i několik studií, kdy nebyl nalezen přímý vztah mezi úrovní kompenzace diabetu a KVO [20]. Pokud se však sledování souboru v těchto studiích protáhlo déle (z původních 10 na 16 let), pozitivní efekt těsné kompenzace se prokázal. Dříve negativní korelace se změnila v pozitivní. Tento úkaz se začal označovat jako „metabolická paměť buněk“ [21]. Značně kontroverzním příspěvkem na toto téma je i článek Orchardy z roku 2006. Hyperglykemií považoval jen za slabý rizikový faktor pro KVO. Ve studii ale nebyl brán ohled na nutnost delšího působení euglykemie [5]. Význam hyperglykemie u DM1T je o to větší, že často nemusí být přítomné ostatní rizikové faktory AS. Zvýšení HbA_{1c} o 1% zvýší riziko mortality na KVO u DM1T více než u DM2T, u nichž bývají přítomna i ostatní rizika metabolického syndromu [22].

Hypertenze

Hypertenze, kromě hyperglykemie, zůstává stále hlavním rizikovým faktorem pro KVO u DM1T [23]. Podle doporučení Americké diabetologické asociace (ADA) by se s hypertenzí mělo léčit až 10% dětí s DM1T, ve skutečnosti se léčí jen asi 2%. Přestože u dětí máme k dispozici málo studií, je nutné zahájit léčbu včas a nečekat až do objevení mikroalbuminurie. Cílové hodnoty krevního tlaku jsou dle ADA do 130/80 mm Hg [24].

Rodinná anamnéza

Dalším rizikovým faktorem pro KVO u nemocných s DM1T je jejich genetická výbava. U dětských DM1T je nejsilnějším rizikovým faktorem KVO přítomnost DM2T u předků [25] a hypertenze [26]. I v obecné populaci platí, že časné KVO a dyslipoproteinemie u předků jsou rizikovými faktory pro AS potomků. Pozitivní rodinná anamnéza nás proto musí nabádat k časné intervenci všech rizikových faktorů u našich nemocných.

Inzulinová rezistence

I u nemocných s DM1T je nutné se zmínit o významu inzulinové rezistence a jejího vlivu na AS. Spekuluje se, že dokud není přítomna inzulinová rezistence, je hlavním patogenem AS oxidační stres, který je navozený přítomnou hyperglykemií. K akceleraci AS u nemocných s DM1T dochází hlavně při manifestaci nefropatie. Situace je vysvětlována vznikem inzulinorezistence a dyslipoproteinemie (vysoce aterogenní malé denzní LDL) u takto postižených nemocných. Studie z posledních let popisují až 100krát zvýšenou incidenci KVO u DM1T s nefropatií než u nemocných bez diabetu a bez onemocnění ledvin [27]. S inzulinovou rezistencí se můžeme setkat i u nemocných s DM1T bez nefropatie. Tento typ je někdy nazýván tzv. „double diabetes“. U těchto nemocných s DM1T jsou přítomné typické známky metabolického syndromu (obezita, hypertenze, hypertriacylglycerolemie) [28]. Obezita, nárůst BMI a poměru pas/boky korelují i u dětí s DM1T s KVO [29].

Lipidy

Hladina celkového cholesterolu může být po dlouhou dobu i lepší než u nemocných bez DM1T. Někdy se spíše setkáváme s kvalitativními změnami v lipidogramu, narůstají malé aterogenní LDL částice a klesá protektivní HDL-cholesterol [30]. Tyto změny zejména korelují se špatnou kompenzací diabetu, což doložila i DCCT/EDIC studie [31]. Zvýšená glykace a oxidace

LDL zvyšuje jejich vazbu na makrofágy, které se transformují na pěnové buňky v endotelu a hladké svaloviny cév [32]. Rovněž pokles HDL-cholesterolu může nezávisle predikovat koronární AS u DM1T [33].

Nefropatie

Mortalita i kumulativní incidence KVO stoupá dramaticky po manifestaci nefropatie [34]. Nefropatii lze tedy považovat za prediktor KVO u DM1T [35]. Uvádí se, že AS koronárních cév je přítomná 15–37krát častěji u DM1T s proteinurií než u nemocných bez diabetu, ale i u DM1T bez nefropatie je stále 3–4krát častější než u zdravých kontrol [2].

Poměrně jasný vztah nefropatie a AS nemocných s diabetem trochu „zkomplikovaly“ některé studie z posledních let. Ve známé studii z Osla měli všichni účastníci alespoň subklinickou AS, ale jen 15 % z nich mělo prokázanou mikroalbuminurii [12]. Opakovaně zmiňovaná studie DCCT/EDIC potvrdila pozitivní efekt intenzivní inzulinové léčby na KVO, které přetrvalo i po adjustaci nemocných na proteinurii. Těsná kompenzace diabetu měla větší efekt na oddálení KVO než přítomná proteinurie. Ačkoliv se dlouho myslelo, že DM1T bez nefropatie mají jen zřídka KVO, není to tak jasné [36]. Markem pro KVO i pro nefropatii stále zůstává mikroalbuminurie. Při včasném zachytu a striktní kontrole kompenzace diabetu a hypertenze lze oddálit jak vznik nefropatie, tak KVO [37].

Letopočet vzniku DM1T

Komplikace diabetu, včetně těch makroangiopatických, neovlivňuje jen délka trvání DM. Záleží rovněž na letopočtu, v kterém diabetes vznikl. V pittsburské studii měli všichni nemocní diabetes již od dětských let. Ale u těch, u kterých vznikl DM v letech 1950–1959, byla v 25 letech 5krát vyšší mortalita než u skupiny, u kterých DM vznikl až po roce 1970 [6]. Výsledek je pravděpodobně pozitivně ovlivněn zkvalitněním diabetologické péče.

Kouření

Kouření je nezávislý RF pro AS. Je nutné stále nemocným opakovat, že kouření u DM1T vede k excesivnímu nárůstu morbidity a mortality. I pasivní kouření škodí [38].

Hypoglykemie

O hypoglykémii, jako RF pro KVO, se často hovoří od uveřejnění studií o významu těsné kompenzace u DM2T (Accord, Advance a VADT). U nemocných s DM1T se o vztahu hypoglykemie a funkce srdce začalo více hovořit s rozšířeným používáním senzorů na kontinuální měření glykemie. Existuje řada studií dokumentujících změny v repolarizační fázi komor (prodloužení QTc) v důsledku hypoglykemie [39]. Pouze kazuisticky jsou popsány bolesti na hrudi doprovázené EKG změnami vzniklými při hypoglykémii [40]. Srdce nemocného s DM1T s již existující ICHS je k hypoglykémii více vulneabilní a při stanovení cílů léčby je potřeba na tuto skutečnost myslet.

Diagnostika

K diagnostice časné ICHS nelze používat EKG nebo koronarografii. Incipientní stadium aterosklerózy prokazujeme pomocí markerů ED a chronického zánětu, dále testováním vaskulární reaktivity pomocí různých zátěžových testů [41,42]. Časné formy AS odhalí intravaskulární ultrasonografie a rovněž MRI myokardu. Obě tyto metody ještě nepatří k běžné praxi. K časnému zachytu rizika koronární aterosklerózy se stále častěji využívá nativní CT vyšetření koronárních tepen na kalciové skóre (CAC). U nemocných s DM1T ve věku 40 let lze prokázat excesivní kalcifikaci koronárních tepen až u 70 % mužů a 50 % žen [43]. Přestože se zvažuje, že na kalcifikaci koronárních tepen se může podílet Mönckebergova skleróza, často přítomná u nemocných s DM1T, je CAC považováno i u DM1T za indikátor koronární AS [5,44]. Při vysokém stupni CAC je nutná i u asymptomatických nemocných časná intervence všech RF

k prevenci progresu ICHS [45]. Dosud neexistuje oficiální doporučení na povinné vyšetřování nemocných s DM1T na přítomnost koronární AS [46].

Prevence ICHS

Primární prevence ICHS u nemocných s DM1T směřuje k potlačení všech rizikových faktorů. Přístup je však více agresivní než u nemocných bez diabetu. Opakovaně je zdůrazňováno, že kardiovaskulární prognóza u nemocného s diabetem bez manifestované ICHS je srovnatelná s prognózou nemocného s již prodělaným infarktem, ale bez diabetu. Ve většině případů se ale toto tvrzení týká nemocných s diabetem 2. typu.

V prevenci nesmíme zapomínat na rizika daná životním stylem, kouření a chronickou dekompenzací diabetu. Podle ADA se doporučuje držet úroveň glykovaného hemoglobinu do 5,3% (dle IFCC kritérií). U dětských nemocných s DM1T z obavy hypoglykemie do 6,5% (IFCC). Problematická je farmakologická léčba dyslipoproteinemie a hypertenze u dětských a mladých nemocných. Jde u nich o léčbu na celý život a nelze se v těchto případech opřít o velké studie. V každém případě vždy musí zisk z léčby převážit její rizika. Cíle pro hladiny lipemie u dětí a adolescentů s DM1T jsou podle zmíněného ADA doporučení stejné jako pro dospělé nemocné. S medikamentózní léčbou se však na rozdíl od dospělých u dětí začíná později (při hladině LDL nad 4,1 mmol/l, resp. v případě výsoce rizikového dítěte už při hladině LDL 3,4 mmol/l) [47]. K léčbě se užívají pryskyřice, ale stále častěji statiny, které jsou efektivnější [48]. U adolescentních rizikových nemocných s DM1T se nedoporučuje používat kyselinu acetylsalicylovou jako antiagregans pro nebezpečí Reyova syndromu. U nemocných do 30 let stále chybí kvalitní studie [49]. U nemocných s diabetem 2. typu se neprokázala efektivita podávání kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci. Poslední revize standardů ADA doporučuje opět i pro

Tab. 1. Léčba ICHS u nemocných s diabetem 1. typu.

zdravý životní styl	nekouřit, fyzická aktivita
kompensace diabetu	intenzifikovaný inzulínový režim, u obézních event. přidat metformin [52]
léčba hypertenze	lékem volby ACE-I, nebo AT-blokátory
léčba dyslipoproteinemie	lékem volby statiny
užití beta-blokátorů	jako u nemocných bez DM, ale pozor na nepoznané hypoglykemie!
antiagregační léčba	kyselina acetylsalicylová – jen u dospělých! s výhodou kombinace s clopidogrelem
revaskularizace	perkutánní angioplastika a lékové stenty kardiochirurgické operace při postižení 3 tepen

primární prevenci KVO používat kyselinu acetylsalicylovou u nemocných ve vysokém riziku. Tam patří nemocní s DM, muži nad 50 a ženy nad 60 let, a přítomným ještě přinejmenším dalším rizikovým faktorem (hypertenze, dyslipoproteinemie a další) [50]. U nemocných s DM1T studie chybí. Fyzická aktivita u nedukovaného a netrénovaného jedince vede často k rozkolísání glykemií a k akutní dekompenzaci. Pokud je vhodně zakomponovaná do životního stylu, patří k pozitivním faktorům, které stejně jako v obecné populaci zlepšují kardiovaskulární profil nemocného. „Sedící“ nemocní umírali až 4krát častěji než ti aktivní [51].

Léčba ICHS

Léčba ICHS u nemocných s diabetem má být s ohledem na závažnost kardiovaskulární prognózy aktivní a agresivnější než u nemocných bez DM (tab. 1). Medikamentózní léčba chronické formy ICHS spočívá v důsledném ovlivňování všech přítomných kardiovaskulárních rizikových faktorů. Význam léčby hyperglykemie byl již podrobně zmíněn. Epizodicky se objevují studie, které k intenzivnímu inzulínovému režimu přidávají u obézních DM1T metformin [52]. Stejně jako v prevenci, tak i v léčbě se musíme zaměřit na hypertenzi a dyslipoproteinemii. Lékem první volby jsou deriváty ACE-inhibitorů, AT-blokátorů a statiny. Indikace v podávání beta-blokátorů jsou stejné jako u nemocných bez diabetu. Zhoršené vnímání hypoglyke-

mií při jejich užívání je vzácné. U již přítomné ICHS se léčba u dospělých nemocných rozšiřuje o antiagregační léky (kyselina acetylsalicylová), ještě lépe v kombinaci s clopidogrelem [53]. Invazivní léčba a postupy při akutním koronárním syndromu se shodují s postupy u nemocných bez diabetu. V první fázi, s ohledem na rozsah postižení koronárních tepen, se většinou provádí perkutánní angioplastika s implantací lékových stentů. V druhé době se v případě postižení všech tří tepen nebo kmene levé koronární tepny může doplnit kardiochirurgická cévní operace. Vždy se současně pokračuje v medikamentózní léčbě [54]. Nutno podotknout, že veškeré studie, které řešily vhodnost a efektivitu toho kterého revaskularizačního postupu nebo ponechání jen konzervativní léčby, se týkaly nemocných s diabetem 2. typu [55].

Kardiovaskulární autonomní neuropatie

Kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN) je jednou z forem diabetické autonomní neuropatie. Autonomní neuropatie je obecně definována jako zhoršení funkce periferního autonomního nervového systému. Patofyziologie je podobná s patologickými ději u senzo-motorické neuropatie, resp. i u ostatních chronických komplikací diabetu. Současně se uplatňuje angiopatie vasa nervorum a postižení samotného nervu patologickým hospodařením s glukózou [56]. Prevalence

Tab. 2. Projevy kardiovaskulární autonomní neuropatie.

- klidová tachykardie
- neadekvátní reakce krevního tlaku a tepu na zátěž
snížená kardiální rezerva při zátěži, při úvodu do anestezie
- posturální (ortostatická) hypotenze
- neklesání hodnot krevního tlaku v nočních hodinách

autonomní neuropatie se liší studie od studie. Záleží, který systém vyšetřujeme, jaké testy použijeme a jaká je cílová skupina pacientů. Nejčastěji a nejpřesněji je vyšetřována KAN. V námi vyšetřovaném souboru nemocných s diabetem 1. typu jsme zachytili přibližně 40% nemocných bez KAN, 40% se závažnou KAN, zbytek byli nemocní s incipientním postižením [57]. K nejčastějším projevům patří klidová tachykardie, snížená kardiální rezerva, posturální hypotenze, neadekvátní reakce krevního tlaku a srdečního tepu na zátěž (ale i např. na úvod do anestezie). Časté jsou rovněž poruchy v diurnálním kolísání krevního tlaku, která začíná nedostatečným poklesem tlaku v nočních hodinách (tab. 2). Řada studií prokazuje zvýšenou morbiditu a mortalitu [58]. KAN se jako příčina smrti špatně prokazuje. Nejčastěji se zmiňuje maligní porucha srdečního rytmu, poruchy kontraktility myokardu vedoucí k diastolické dysfunkci, centrální porucha respirace a dramatický „death in

bed syndrom“ (náhlé úmrtí v posteli) přičítaný hypoglykemií a vzniku maligní arytmie při navozené sympatiko-tonii [59]. Opouští se teorie, že by KAN sama vedla k němé ischemii myokardu.

Rizikové faktory KAN

Rizikové faktory spojované s KAN se opět shodují s klasickými kardiovaskulárními riziky [60]. Je zpochybňován význam délky trvání diabetu. Jsou studie, které prokazují i u mladých nemocných vznik KAN poměrně záhy po manifestaci diabetu [61]. U obézních nemocných s inzulinorezistencí, kteří se stále častěji vyskytují i mezi nemocnými s DM1T, je autonomní dysfunkce spojována s inzulinovou rezistencí. Při aplikaci zásad zdravého životního stylu dochází snížením inzulinorezistence k zvýšení aktivity dříve sníženého tonu vagu [62].

Diagnostika KAN

K přesné diagnostice KAN se v současné době používají jen speciální přístroje, které hodnotí časově nebo frekvenčně variabilitu srdeční frekvence při jednoduchých zátěžových testech. Velmi hrubě lze na přítomnost KAN uvažovat již z přítomné klidové tachykardie. Plzeňské Diabetologické centrum se pokusilo ve své studii predikovat přítomnost KAN na podkladě vzájemných vztahů s ostatními komplikacemi. Při současně přítomné senzo-motorické periferní neuropatii, hypertenzní nemoci a mikroalbuminurii je vysoká pravděpodob-

nost, že pacient bude mít i KAN. Tento nemocný by měl být vyšetřen v diabetologických centrech, která jsou vybavena zmíněnými přístroji [63,64].

Prevence a kauzální léčba KAN

Prevence a kauzální léčba KAN je jednoduchá, ale téměř nedosažitelná. Podmínkou je dosažení a udržení normoglykemie. Pozitivní efekt intenzivní léčby na KAN byl rovněž prokázán ve známé DCCT studii [65,66]. Po úspěšné transplantaci pankreatu se podařilo zlepšit jen incipientní formy KAN. To jen podtrhuje irreverzibilitu chronických komplikací diabetu. Symptomatická léčba KAN závisí na druhu přítomných symptomů (např. klidová tachykardie, ortostatická hypotenze). Ortostatická hypotenze bývá u některých nemocných velmi závažná a omezuje je v běžném životě. Souhrn medikamentózních doporučení je uveden v tab. 3 [67].

Diabetická kardiomyopatie

Diabetická kardiomyopatie (DKM) je definovaná jako komorová dysfunkce u nemocných s diabetem bez koronární aterosklerózy a bez hypertenze [68,69]. Poprvé byla popsána již v roce 1972 [70]. Charakteristické jsou specifické funkční a strukturální změny myokardu, které vedou k diastolické dysfunkci a dále k hypertrofii levé komory. Hypertrofie levé komory srdeční je těsně spojována s náhlou smrtí [71]. O vysoké prevalenci diastolické dysfunkce a hyper-

Tab. 3. Symptomatická léčba kardiovaskulární autonomní neuropatie. Upraveno podle [67].

Lék	Mechanismus účinku	Dávka na den
Fludrocortison	↑ náplň cév, ↑ počtu α -receptorů	0,1–0,3 mg p.o.
Midodrine	α -adrenergní agonista konstrikce arteriol a cév kapacitního řečiště	3krát 2,5–10 mg p.o.
Dihydroergotamin	α -adrenergní blokátor konstrikce kapacitního řečiště	2krát 5 mg p.o.
Erythropoetin	↑ červeného krevního obrazu	3krát 50 IU/kg/týden s.c.
Kontroverzní léky:		
Octreotid	vazokonstrikce splanchnických cév, ↑ srdečního výdeje	0,2–0,4 μ g/kg s.c.
Pindolol	β -adrenergní antagonist s ISA	3krát 5 mg p.o.
Metoclopramid	dopaminergní antagonistaperiferní vazokonstrikce	3krát 10 mg p.o.
Diltiazem	↓ tepové frekvence i při posturální hypotenzii	2krát 15–30 mg

Tab. 4. Mechanizmy přítomné při diabetické kardiomyopatii. Upraveno podle [75].

Intramyokardiální

- změna substrátového metabolismu myocytů (snížení utilizace glukózy a pyruvátu a zvýšení oxidace mastných kyselin)
- porucha dynamiky myocytů (změna metabolismu kalcia)
- změna metabolismu kolagenu (oxidační stres, pozdní produkty glykace, proteinkináza C, zánětlivé cytokiny, aktivace RAAS)
- endoteliální dysfunkce a mikro- a makroangiopatie cév myokardu
- inzulinová rezistence

Extramyokardiální

- kardiovaskulární autonomní neuropatie (porucha perfuze myokardu)
- endoteliální dysfunkce a snížená arteriální poddajnost periferních cév (stiffness)

trofie levé komory je zmínka již ve Framinghamské studii z roku 1979. I po adjustaci na přítomnost koronární sklerózy, na věk, hypertenzní nemoc a obezitu měli nemocní s diabetem častěji selhávání srdce, muži 2krát a ženy dokonce 5krát [72].

DKM častěji postihuje nemocné s diabetem 2. typu. V literatuře však lze najít studie i u velmi mladých nemocných s DM1T [73,74]. Většinou však ke klinické manifestaci DKM dojde až po manifestaci hypertenze a koronární sklerózy.

Patofyziologie DKM

Patofyziologie DKM je komplexní. Současně se uplatňuje poškození myocytů, kolagenu, angiopatie a KAN. Patologické děje, které vedou ke zhoršení kontrakility, která je hlavním rysem DKM, lze rozdělit na vnitřní a zevní. K vnitřním (intramyokardiálním) dějům se řadí změna substrátového metabolismu myocytů (snížení

utilizace glukózy a pyruvátu za cenu zvýšení oxidace mastných kyselin), porucha dynamiky myocytů (při změně metabolismu kalcia), změna metabolismu kolagenu (zvýšeným oxidačním stresem, pozdními produkty glykace, PKC a zánětlivé cytokiny, aktivací RAAS). Zúčastní se i endoteliální dysfunkce, mikro- a makroangiopatie myokardu. Svůj podíl má i inzulinová rezistence. K zevním (extramyokardiálním) patologickým pochodům patří již zmiňovaná kardiovaskulární autonomní neuropatie, kdy při poruše tonu cév je porušena perfuze myokardu, mění se preload a afterload při každé srdeční akci [75,76]. I zde je přítomná periferní endoteliální dysfunkce a snížená arteriální poddajnost (stiffness) (tab. 4).

Diagnostika DKM

Pro diagnostiku DKM je nutné nejprve splnit 3 základní podmínky:

1. je přítomný DM,

2. je přítomná systolická a/nebo diastolická dysfunkce levé komory srdeční,

3. dysfunkce levé komory není způsobena ICHS, hypertenzní nemocí, chlopňovou srdeční vadou, jinou etiologií kardiomyopatie nebo stavem po myokarditidě [77].

K vyšetření se nejčastěji používá echokardiografie, která jednoznačně prokáže poruchy relaxace a kontrakce myokardu. Kritéria pro diastolickou dysfunkci stanovila Evropská kardiologická společnost v roce 1998 [78]. Existuje řada modifikací, které mají sloužit hlavně pro časnou diagnostiku ještě asymptomatických mladých nemocných [79]. Magnetická rezonance stále hledá své pevné místo. Častěji se používá spíše pro studie [80]. Vhodné jsou i scintigrafické metody, především jejich zátěžové formy, které dokážou odhalit i subklinické stupně DKM [81]. K pomocným laboratorním vyšetřením patří hodnocení B-natriuretic Peptide (BNP). Vyšší hodnota BNP při fyziologické hodnotě systolické funkce, ale již přítomné diastolické abnormalitě levé komory, stanovené pomocí echokardiografie, posiluje diagnózu diastolické dysfunkce [82].

Léčba DKM

Obecné principy léčby DKM se neliší od léčby ICHS a KAN. Jde o přísnou kontrolu glykemie a všech kardiovaskulárních rizikových faktorů, a to hlavně hypertenze. Je prokázáno, že zlepšení kompenzace diabetu vede ke zmenšení

Tab. 5. Léčba diabetické kardiomyopatie. Upraveno podle [84].

kompenzace diabetu	u nemocných s DM1T – intenzifikovaný inzulinový režim
snížit městnání krve diuretiky	pozor na hypovolemii!
udržení síňové kontrakility	antiarytmika, elektrická kardioverze, dvoudutinová kardiostimulace
zabránit tachykardii	beta-blokátory, event. bradykardizující blokátory kalciových iontů
léčit a předcházet ischemii myokardu	beta-blokátory, nitráty, blokátory kalciových iontů vyšších generací
kontrolovat hypertenzi a navodit regresí hypertrofie levé komory srdeční	první volbou ACE-I, sartany
zmírnit neurohumorální aktivaci	beta-blokátory, ACE-I, sartany, spironolacton
zlepšit relaxaci komor	zatím nemáme vhodný lék
zlepšit metabolismus myokardu	trimetazidin

hypertrofie levé komory srdeční a k její lepší výkonnosti [68,76,83]. Cíle léčby diastolického srdečního selhání uvádí např. Hradec v řadě svých článků [84]. Pro přehled uvádíme upravenou tab. 5.

Vzájemné souvislosti KAN – ICHS – DKM

Z výše popsaných informací o třech hlavních patologických jednotkách, o ICHS, KAN a DKM, je zřejmé, že se mohou vyskytovat izolovaně, ale většínou se kombinují a potencují svůj negativní dopad na funkci i strukturu myokardu jako celku.

Vzájemné působení je složité, vždy ovlivněno řadou, většinou společných, rizikových kardiovaskulárních faktorů. Problematikou vztahu KAN a aterosklerózou a KAN a diastolickou dysfunkcí nemocných s DM1T se zabývala naše studie publikovaná v roce 2009. Podle našich výsledků bychom o diastolické dysfunkci u nemocných měli uvažovat při přítomnosti KAN a mikroalbuminurie. Predikce vychází ze vzájemných korelací těchto patologií. Nemocní se současně přítomnou KAN a mikroalbuminurií by měli podstoupit echokardiografické nebo scintigrafické vyšetření srdce [85].

Závěr

Závěrem je vhodné zdůraznit nejdůležitější poznatky:

- Nemocní s diabetem 1. typu neumírají na chronické komplikace diabetu, ale stejně jako nemocní s diabetem 2. typu na KVO při akceleraci aterosklerózy (ICHS).
- Recentní diabetologické studie potvrdily metabolickou paměť buněk. Časná, těsná a dostatečně dlouhá kompenzace diabetu vede k statisticky významnému poklesu KVO o 42% a k poklesu počtu nefatálních infarktů myokardu dokonce o 57%.
- Primární prevenci KVO je nutné aplikovat již u asymptomatického nemocného s DM1T s přítomnými rizikovými faktory, a to někdy již od dětského věku.

- Diabetes zvyšuje riziko srdeční dysfunkce a selhání i nezávisle na přítomnosti ICHS a hypertenze. V tomto případě je vždy nutné myslet na DKM.
- Asymptomatictí mladí nemocní s diabetem 1. typu mohou mít závažnou KAN, která negativně ovlivňuje jejich další prognózu.

Na které nemocné s DM1T se máme při pátrání po srdečním onemocnění zaměřit?

K rizikovým patří pacienti s klidovou tachykardií, opakovaně prokázanou mikroalbuminurií, s přítomností ostatních klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů a s pozitivní rodinnou anamnézou na KVO a metabolický syndrom.

Jaké vyšetření zvolit?

Tito nemocní by měli kromě diabetologického screeningu pravidelně absolvovat i vyšetření srdce. K základnímu vyšetření patří vyšetření testů na KAN, klidové a zátěžové EKG, CT vyšetření na kalcifikace koronárních tepen a echokardiografie srdce.

Podporováno výzkumným záměrem MSM 00216 208 14.

Literatura

1. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE et al. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992–1999. *Diabetologia* 2006; 49: 660–666.
2. Libby P, Nathan DM, Abraham K et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2005; 111: 3489–3493.
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis; epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
4. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implication for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281: 727–735.

rosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281: 727–735.

5. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A et al. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 2528–2538.

6. Pambianco G, Costacou T, Ellis D et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complication: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006; 55: 1463–1469.

7. Dahl-Jørgensen K, Larsen JR, Hansen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005; 48: 1445–1453.

8. Jarvisalo MJ, Jartti J, Nantö-Salonen K et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943–2947.

9. Margeisdottir HD, Larsen JR, Brunborg C et al. Norwegian Study Group for Childhood Diabetes. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia* 2008; 51: 554–561.

10. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care* 2006; 29: 218–225.

11. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al. Mortality from heart disease in cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 760–765.

12. Larsen J, Brekke M, Sandvik L et al. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2637–2641.

13. Pajunen P, Taskinen MR, Nieminen MS et al. Angiographic severity and extent of coronary disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1080–1085.

14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.

15. Nathan DM, Lachin J, Cleary P et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294–2303.

16. Nahtan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. DCCT/EDIC study research group. In-

- tensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653.
17. Larsen JR, Brekke M, Bergengen L et al. Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 776–779.
 18. Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS et al. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1253–1258.
 19. Stettler C, Allemann S, Jüni P et al. Glycemic control and macrovascular disease in type 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis and of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27–38.
 20. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR et al. Insulin resistance – related factors but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10 year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1374–1379.
 21. Prince CT, Becker DJ, Costacou T et al. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia* 2007; 50: 2280–2288.
 22. Juutilainen A, Lehto S, Rönneima T et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008; 31: 714–719.
 23. Orchard TJ, Stevens LK, Forrest KY et al. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 976–983.
 24. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (Suppl 2): 555–576.
 25. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ et al. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care* 1998; 21: 610–614.
 26. Mäkimattila S, Ylitalo K, Schlenszka A et al. Family histories of Type II. diabetes and hypertension predict intima-media thickness in patients with Type I diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 711–718.
 27. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J et al. FinnDiane Study Group. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (The FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005; 28: 2019–2024.
 28. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome and complication risk in type 1 diabetes. „Double diabetes“ in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 707–712.
 29. Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D et al. Coronary artery disease in IDDM. Gender differences in risk factors but not risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 720–726.
 30. Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41 (Suppl 2): 12–17.
 31. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: association with gender and glycemia. *Diabetes Care* 2003; 26: 810–818.
 32. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
 33. Groop PH, Thomas MC, Rosengård-Bärlund M et al. HDL composition predicts new-onset cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2706–2707.
 34. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998; 41: 784–790.
 35. Torffvit O, Lövestam-Adrian M, Agardh E et al. Nephropathy, but not retinopathy is associated with the development of heart disease in type 1 diabetes: a 12-year observation study of 462 patients. *Diabet Med* 2005; 22: 723–729.
 36. 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.
 37. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32–35.
 38. Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with nicotine measurement. *BMJ* 2004; 329: 200–205.
 39. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH et al. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 312–315.
 40. Duh E, Feinglos M. Hypoglycemia-induced angina pectoris in a patient with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994; 121: 945–946.
 41. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109: 1750–1755.
 42. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW et al. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2911–2917.
 43. Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK et al. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes* 2003; 52: 2833–2839.
 44. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G et al. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993; 72: 247–254.
 45. Costacou T, Edmundowicz D, Prince C et al. Progression of coronary artery calcium in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1543–1547.
 46. Bax JJ, Young LH, Frye RL et al. Screening for coronary Artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2729–2736.
 47. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl 1): S4–S36.
 48. McGill HC Jr, McMahan CA. Starting earlier to prevent heart disease. *JAMA* 2003; 290: 2320–2322.
 49. Colwell JA. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S87–S88.
 50. Barclay L. American Diabetes Association revises diabetes guidelines. *Medscape CME*. *Diabetes Care* December 2009: ahead of pub; prepared for publication in January 2010.
 51. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 74–81.
 52. Khan AS, McLoughney CR, Ahmed AB. The effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 1079–1084.
 53. Nathan DM, Clary PA, Backlund JYC et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653.
 54. Charvát J. Ischemická choroba srdeční u diabetiků 1. typu. In: Perušičová J (ed).

- Diabetes mellitus 1. typu. Praha: Geum 2007: 483–491.
55. Frye RL, August P, Brooks MM et al. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–2515.
56. Škrha J. Patofyziologie a patogeneze diabetické neuropatie. *Vnitř Lék* 2005; 51 (Suppl 1): S67–S72.
57. Lacigová S, Rušavý Z, Mindlová J et al. Žaludeční vyprazdňování u diabetiků. *Vnitř Lék* 2000; 46: 213–217.
58. Ziegler D, Zentai CP, Perz S et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 556–561.
59. Bell DS. Dead in bed syndrome – a hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 261–263.
60. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group (2005). Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 164–171.
61. Ziegler D, Dannehl K, Volksw D et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 908–911.
62. Liao D, Carnethon M, Evans GW et al. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* 2002; 51: 3524–3531.
63. Lacigová S, Šafránek P, Čechurová D et al. Could we predict asymptomatic cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients attending out-patients clinics? *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 303–308.
64. Sallinger J, Vychodil R, Novotný J et al. Telemetric computer-aided system for non-invasive examination of heart rate variability, type VariaPulse TF3. In *IEEE Proc Comput Cardiol* 1995: 437–440.
65. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the DCCT. *Diabetologia* 1998; 41: 416–423.
66. Peterson AD, Rutledge BN, Cleary PA et al. The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2007; 30: 2107–2112.
67. Lacigová S, Rušavý Z, Čechurová D et al. Autonomní neuropatie u diabetiků, léčebné možnosti. *Vnitř Lék* 2002; 48: 534–541.
68. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanism, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25: 543–567.
69. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Nedut C et al. Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective. *Am J Cardiol* 2004; 93: 13A–16A.
70. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595–602.
71. Spirito P, Bellone P, Harris KM et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778–1785.
72. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–2038.
73. Suys BE, Katier N, Roman RP et al. Female children and adolescents with Type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 1947–1953.
74. Young LH. Diastolic function and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2081–2083.
75. Watts GF, Marwick TH. Ventricular dysfunction in early diabetic heart disease: detection, mechanism and significance. *Clin Sci* 2003; 105: 537–540.
76. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115: 3213–3222.
77. Dúbrava J. Diabetická kardiomyopatia. *Vnitř Lék* 2005; 51: 314–319.
78. How to diagnose diastolic heart failure. Working group report. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990–1003.
79. Palmieri V, Capaldo B, Russo C et al. Uncomplicated type 1 diabetes and pre-clinical left ventricular myocardial dysfunction: insights from echocardiography and exercise cardiac performance evaluation. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 262–268.
80. Marwick TH. Identification of diabetic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22: 91–92.
81. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT et al. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy. A radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1955–1960.
82. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595–601.
83. Aepfelbacher FC, Yeon SB, Weinrauch LA et al. Improved glycemic control induces regression of left ventricular mass in patients with type 1 diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2004; 94: 47–54.
84. Hradec J. Diastolické srdeční selhání. *REMEDIA* 2004; 14: 121–125.
85. Lacigová S, Bartunek L, Čechurová D et al. Influence of cardiovascular autonomic neuropathy on atherogenesis and heart function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 26–31.

doc. MUDr. Silvie Lacigová, Ph.D.
www.fnplzen.cz
e-mail: lacigova@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 20. 10. 2009
Přijato po recenzi: 23. 2. 2010

www.geriatrckarevue.cz