

Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Plzni  
2. interní klinika UK-LF a FN Plzeň



## **Kardiovaskulární profil, úroveň jeho kontroly a vztah ke komplikacím u diabetiků 2. typu**

Doktorská dizertační práce

Uchazeč: MUDr. Barbora Petrlová

Školitel: Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Obor studia: Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie

Plzeň 2009

## **PROHLÁŠENÍ:**

Prohlašuji, že doktorskou práci na téma *Kardiovaskulární profil, úroveň jeho kontroly a vztah ke komplikacím u diabetiků 2. typu* jsem vypracovala samostatně. Použitou literaturu a podkladové materiály uvádím v příloženém seznamu literatury.

V Plzni dne

.....

Podpis

## **PODĚKOVÁNÍ:**

Chtěla bych velmi poděkovat své školitelce prof. MUDr. Haně Rosolové, DrSc. za odborné vedení práce a osobní, obětavý a trpělivý přístup. Byla řešitelem výzkumného grantu IGA MZČR 8279-3 (2005 – 2007), kde jsem participovala jako spolupracovnice řešitelky.

Prof. MUDr. Janu Filipovskému, CSc. za možnost provést výzkum na 2. interní klinice UK-LF a FN v Plzni.

Lékařům z diabetologických ordinací 2. interní kliniky MUDr. Pavlovi Šifaldovi a MUDr. Ivaně Šípové za poskytnutí probandů k výzkumu a sestřám Ivaně Šindelářové, Zdence Kvíderové a Miroslavě Jílkové za pomoc se sběrem dat a odběrem biologického materiálu.

Děkuji prof. MUDr. Ondřeji Topolčanovi, DrSc. a jeho týmu z Oddělení nukleární medicíny UK-LF a FN v Plzni a prof. MUDr. Jaroslavu Rackovi, DrSc. se spolupracovníky z Ústavu klinické biochemie a hematologie UK-LF a FN v Plzni za laboratorní zpracování odebraného biologického materiálu.

Doc. MUDr. Jiřímu Ferdovi, PhD. z Radiodiagnostické kliniky FN v Plzni za provedení CT vyšetření srdce a RNDr. Františkovi Šefrnovi za statistické zpracování výsledků.

Dále prof. MUDr. Jaroslavu Šimonovi, DrSc. a doc. MUDr. Ottovi Mayerovi jr., CSc., za cenné odborné připomínky.

Svoji rodině za trpělivost a podporu.

## **OBSAH:**

Prohlášení.....	2
Poděkování.....	3
Obsah.....	4
Seznam nejčastějších zkratek.....	7
Akronymy citovaných studií.....	9

### **1. ÚVOD.....11**

1.1 Epidemiologie diabetu.....	11
1.2 Makroangiopatie a diabetes mellitus 2. typu.....	11
1.3 Mikroangiopatie a diabetes mellitus 2. typu.....	13
1.3.1 Diabetická nefropatie a terapeutické možnosti jejího ovlivnění.....	13
1.3.2 Riziko vývoje diabetické retinopatie a neuropatie.....	15
1.4 Specifika diabetického myokardu a CT vyšetření koronárních tepen na kalciové skóre...16	
1.5 Arteriální hypertenze a její léčba u nemocných s diabetem mellitem 2. typu.....	18
1.6 Možnosti kontroly glycidového metabolismu u diabetu mellitu 2. typu a jejich vztah ke kardiovaskulárnímu riziku.....	21
1.7 Dyslipidémie a diabetes mellitus 2. typu.....	27
1.8 C-reaktivní protein a kardiovaskulární riziko.....	31
1.9 Deprese a inzulinová resistance.....	33

### **2. CÍL VÝZKUMU.....37**

### **3. SOUBOR A METODY.....38**

3.1 Soubor.....	38
3.1.1 Zařazovací kritéria.....	38
3.1.2 Vylučovací kritéria.....	38
3.2 Anamnéza.....	38
3.3 Hemodynamické a antropometrické údaje .....	39
3.4 Laboratorní vyšetření.....	39
3.4.1 Stanovení hematologická.....	40
3.4.2 Stanovení biochemická.....	40
3.4.3 Stanovení v radioimunoanalytické (RIA) laboratoři.....	42

3.5 CT vyšetření koronárního řečiště na kalciové skóre.....	42
3.6 Vaskulární komplikace diabetu.....	42
3.6.1 Makrovaskulární komplikace (MVK).....	42
3.6.2 Mikrovaskulární komplikace (mvk).....	43
3.7 Diagnostika deprese.....	43
3.8 Diagnostika metabolického syndromu.....	44
3.9 Follow up – následné sledování.....	44
4.0 Počítačová databáze.....	44
4.1 Statistické metody a zhodnocení.....	44
Anamnestický dotazník.....	45
Zungův dotazník.....	49

#### **4. VÝSLEDKY A DISKUZE.....50**

4.1 Základní charakteristika souboru.....	50
4.2 1. cíl výzkumného projektu. Kontrola standardních rizikových faktorů podle současných Doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob v dospělé populaci.....	53
4.2.1 Arteriální hypertenze.....	54
4.2.2 Glykémie.....	57
4.2.3 Lipidogram.....	60
4.2.4 Přehled kontroly základních rizikových faktorů.....	62
4.2.5 Diskuze.....	63
4.3 2. cíl výzkumného projektu: Analýza výskytu makro- a mikrovaskulárních komplikací a jejich souvislost s některými anamnestickými, antropometrickými, metabolickými a hemodynamickými ukazateli.....	68
4.4 3. cíl výzkumného projektu: Zkoumání ukazatele systémového zánětu hsCRP jako prediktoru kardiovaskulárního rizika.....	70
4.4.1 Diskuze.....	73
4.5 4. cíl výzkumného projektu: Vyšetření kalciového skóre koronárních tepen u asymptomatických diabetiků a jeho posouzení jako ukazatele kardiovaskulárního rizika.....	75
4.5.1 Diskuze.....	80
4.6 5. cíl výzkumného projektu: Průběžné sledování výskytu nových makro- a mikrovaskulárních komplikací a příčin úmrtí v souboru diabetiků 2. typu .....	82
4.7 6. cíl výzkumného projektu: Výskyt deprese a její vztah ke kardiovaskulárním	

rizikovým faktorům u diabetiků 2. typu.....	83
4.7.1. Diskuze.....	88
<b><u>5. ZÁVĚR.....</u></b>	<b>91</b>
<b><u>6. VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI.....</u></b>	<b>93</b>
<b><u>7. CITACE.....</u></b>	<b>95</b>
<b><u>8. PUBLIKACE A ABSTRAKTA.....</u></b>	<b>107</b>
<b><u>9. VÝSLEDKOVÉ PŘÍLOHY.....</u></b>	<b>114</b>

Příloha 1 Petrlová B., Rosolová H., Hess Z., Podlipný J., Šimon J. Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Sem Vasc Med* 2004;4(2):161-165.

Příloha 2 Rosolová H., Petrlová B., Šimon J., Šifalda P., Šípová I., Šefrna F. : Makrovaskulární a mikrovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu. *Vnitř. Lék* 2008;54(3):229-237.

Příloha 3 Rosolova H, Petrlova B, Simon J, Sifalda P, Sipova I: Association of high sensitivity C-reactive protein with hypertriglyceridemic waist in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Med Sci Monit* 2008;14(8):411-415. IF 1,595.

## SEZNAM ČASTO POUŽÍVANÝCH ZKRATEK

ACE – angiotensin konvertující enzym  
ApoB – apolipoprotein B  
ARB - sartany  
AT – angiotensin  
BB - beta-blokátory  
BKK - blokátory kalciových kanálů  
BMI – body mass index  
CAC - kalciové skóre  
CMP – cévní mozková příhoda  
CPL – centrálně působící látky  
CT – počítačová tomografie  
DM – diabetes mellitus  
DPP4 – dipeptidylpeptidáza 4  
DR – diabetická retinopatie  
DTK - diastolický krevní tlak  
FDA - Food and Drug Administration  
Fg - fibrinogen  
GLI - glitazony  
GLP 1 - glukagon-like peptid 1  
HbA<sub>1C</sub> - glykovaný hemoglobin  
Hcy – celkový homocystein v séru  
HDL - high density lipoprotein  
HOMA index = homeostatis model assessment = lačná glykémie x lačný IRI / 22,5 ( index inzulínové rezistence)  
(Hs) CRP – (high sensitivity = stanovený ultrasenzitivní metodou) C reaktivní protein  
Chol – cholesterol  
IDF – International Diabetes Federation  
IFCC – Internation Federation on Clinical Chemistry  
ICHDK – ischemická chroba dolních končetin  
ICHS – ischemická choroba srdeční  
IM – infarkt myokardu  
IMT – intima-media thickness

IRI, INZ – (imunoreaktivní) inzulín  
KAN - kardiovaskulární autonomní neuropatie  
KV – kardiovaskulární  
KVN, KVO – kardiovaskulární nemoci a onemocnění  
LDL - low density lipoprotein  
Lp<sub>a</sub> - lipoprotein malé „a“  
(M)AUR – (mikro)albuminurie  
MET - metformin  
mono – monoterapie  
MS - metabolický syndrom  
MVK – makrovaskulární komplikace  
mvk – mikrovaskulární komplikace  
NCEP – National Cholesterol Education Program  
NS - non-significant tj. statisticky nevýznamný  
PAD – perorální antidiabetika  
PPAR - peroxisome-proliferator activated receptor  
PUR – proteinurie  
RAAS - renin – angiotenzin – aldosteronový systém  
ROZI – roziglitazon  
RR – relativní riziko  
SSRI - inhibitor zpětného vychytávání serotoninu  
STK – systolický krevní tlak  
SU - deriváty sulfonylurey  
TG - triglyceridy  
TCH - celkový cholesterol  
TK – krevní tlak  
ÚZIS - Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR  
WHR – poměr pas-boky



## **AKRONYMY CITOVANÝCH STUDIÍ**

ACCEPT-D - Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes

ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group

ADVANCE - the Action in Diabetes and Vascular Disease Study

ALLHAT - Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

ASCEND - A Study of Cardiovascular Events in Diabetes

BENEDICT - Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial

CALM - Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study

CAPP - Captopril Prevention Project

CARDS - Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

DAIS - Diabetes Atherosclerosis Intervention Study

DCCT – Diabetes Control and Computing Trial

DECODE - Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe

DIS - Diabetes Intervention Study

EUROASPIRE - European survey – Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events

FIELD - Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

HDS - Hypertension in Diabetes Study

HOPE - Heart Outcome Prevention Evaluation

HOT - Hypertension Optimal Treatment Study

HPS - Heart Protection Study

IDTN - Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial

IRMA - Irbesartan MicroAlbuminuria trial

LIFE - Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study

MARVAL - MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan

MICRO-HOPE – Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Outcome Prevention Evaluation

MONICA - Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease

NHANES - National Health and Nutrition Study

ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial

PAMELA - Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni

POPADAD - Prevention Of Progression of Arterial asymptomatic peripheral arterial Disease  
And Diabetes

PREDICT - Prospective Evaluation of Diabetic Ischemic Heart Disease by Coronary  
Tomography

PROactive - PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events

PROCAM - Prospective Cardiovascular Munster study

RECORD - Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in  
Diabetes

RENAAL - Reduction of End-points in NIDDM with Angiotenzin II Antagonist Losartan

SAFARI - Simvastatin Plus Fibrate for Combined Dyslipidaemia

SHEP - Systolic Hypertension in the Elderly Program

STOP-NIDDM - the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

Syst-Eur - Systolic Hypertension in Europe

UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study

VADT - Veteran Affairs Diabetes Trial

## 1. ÚVOD

**„Evidence based medicine“ rizikové faktory u diabetiků jsou: hyperglykémie, mikroalbuminurie, hypertenze, zvýšení LDL cholesterolu a předchozí srdeční příhoda.“  
H.C. Gerstein, 2001**

### *1.1 Epidemiologie diabetu*

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je choroba intermediárního metabolismu. Tvoří většinu, tj. 90-95% všech typů diabetu (DM). Diabetes je nejčastějším metabolickým onemocněním na světě. Postihuje 7 - 8% populace v České republice ve věku 25 – 64 let (1). Vzhledem k tomu, že s věkem výskyt DM2 stoupá, lze předpokládat u 65-letých prevalenci až 10-20%. V roce 2006 bylo v České republice dle ročenky ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR) 748 050 diabetiků (2).

V celosvětovém měřítku i u nás je jasný trend k nárůstu počtu nových případů DM2, kdy se kromě dědičných vlivů jednotlivých populací podílejí zejména nezdravé životní návyky a životní styl, tj. nedostatek pohybu, kouření a nadměrný energetický příjem, event. další vlivy životního prostředí, jako je např. nadměrný stres a narůstání prevalence depresivních poruch. V letech 2000 – 2005 v České republice přibyla každý rok 3% diabetiků (2).

Očekává se, že počet osob s DM2 ve světě se mezi léty 2000 a 2030 zdvojnásobí ze 171 miliónů na 366 miliónů a že celková světová prevalence DM vzroste ze 2,8% na 4,4%. Přitom ale 30-90% diabetiků zůstává nediodagnostikovaných (3).

### *1.2 Makroangiopatie a diabetes mellitus 2. typu*

Kardiovaskulární nemoci (KVN) jsou zodpovědné za více než polovinu úmrtí v České republice v obecné populaci. V celosvětovém měřítku umírá na KVN 86% diabetiků. Celosvětové epidemiologicky založené studie jasně dokumentují vyšší výskyt makroangiopatií u nemocných s DM2 než bez něj, a to ve všech věkových kategoriích – ischemická choroba srdeční (ICHS) včetně infarktu myokardu (IM) se vyskytují 2,5-3krát častěji, ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) 15-20krát častěji a cévní mozková příhoda (CMP) 2-2,5krát častěji. U bílých Evropanů s DM2 je výskyt ICHS mezi 35 a 60% a ICHDK od 10 do 40% (4). V pražském registru diabetiků má ICHS 41%, IM v anamnéze 15% a léčenou arteriální hypertenzi 52% sledovaných (5). Muži s DM2 trpí v souhrnu 2krát častěji aterosklerotickými komplikacemi než bez něj a ženy dokonce 4krát častěji, čímž

ztrácejí protektivní vliv ženského pohlaví a ateroskleróza se u nich manifestuje mnohem dříve než u žen nediabetiček, které trpí komplikacemi aterosklerózy většinou až v období po přechodu (6). Dospělí diabetici mají roční mortalitu 5,4%, což je dvojnásobek mortality nediabetiků a jejich přežití je v průměru o 5 - 10 let kratší.

Diabetici 2. typu mají porušenou fibrinolytickou aktivitu a tím pádem protrombofilní stav vzhledem ke zvýšení hladiny inhibitoru fibrinolýzy – molekule „plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)“. Existují důkazy o tom, že jeho aktivita je ovlivněna efektem triglyceridů na PAI-1 genový promotor. Protrombotické rizikové faktory (koagulační faktory VII, XII a fibrinogen) jsou též v asociaci s inzulínovou rezistencí. Hyperglykémie a produkty pozdní glykace (AGEs) mají vliv na strukturu a funkci fibrinu, což vede k vytvoření koagula, které je pak resistantnější k fibrinolýze (7).

Ve studii *EUROASPIRE II* (European survey – Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) bylo prokázáno, že diabetici mají významně vyšší body mass index (BMI), poměr pas/boky (WHR), systolický krevní tlak (STK), hladinu triglyceridů a LDL-cholesterolu (chol) a nižší hladinu HDL-cholesterolu než nediabetická populace (8). Byly získány důkazy o tom, že léky upravující hyperlipoproteinémii, TK a hyperglykémii příznivě ovlivňují kardiovaskulární (KV) riziko diabetiků.

V mnoha studiích bylo prokázáno a níže je pojednáno o tom, že k bezpečně prokázaným rizikům makrovaskulárních komplikací (MVK) DM patří také přítomnost proteinurie (PUR) a mikroalbuminurie (MAUR), což neznačí pouze riziko progresivní nefropatie, ale i přítomnost endoteliální dysfunkce – systémového poškození cévní stěny.

Vznikla hypotéza, že nemocní s DM by měli užívat acetylsalicylovou kyselinu (ASA), i když nemají anamnézu KV komplikace, ale řada provedených studií protektivní účinek ASA v primární prevenci u diabetiků neprokazuje. Definitivně by tuto otázku měly objasnit právě probíhající studie *ASCEND* (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) a *ACCEPT-D* (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes). Nelze však opomenout riziko ischemické CMP, kdy DM je po arteriální hypertenzi druhým nejvýznamnějším rizikovým faktorem a při přítomnosti obou rizik mnohonásobně vzrůstá. Větší kauzální vliv má tentokrátě lačná glykémie, bez vlivu trvání délky DM a bez závislosti na ostatních rizikových faktorech. Asi 85% iktů u diabetiků je ischemických. Diabetici mají větší sklon k ireverzibilnímu poškození mozku ischemií a vzniku lakunárních infarktů než nediabetická populace. Jejich rehabilitace je obtížnější a mají vyšší invaliditu než nediabetici.

Diabetes a KVN jsou dnes označovány za dvě strany jedné mince, a proto se doporučuje vyhledávat osoby s vysokým rizikem pro KVN a pro DM2 společně. Kardiologové a diabetologové by měli vyvíjet společné úsilí v prevenci i léčbě nemocných s KVN a s metabolickými poruchami podle současných znalostí na základě medicíny založené na důkazech (9).

### ***1.3 Mikroangiopatie a diabetes mellitus 2. typu***

V roce 2006 se vyskytly v České republice dle ročenky ÚZIS mikrovaskulární komplikace (mvk) u 26,4% diabetiků (2). Z nich 11,6% mělo diabetickou retinopatii (DR) a 3% z nich byla postižena slepotou, 9% nefropatii a 31% z nich trpělo renální insuficiencí, a 5,5% mělo diabetickou nohu.

#### ***1.3.1 Diabetická nefropatie a terapeutické možnosti jejího ovlivnění***

Renální poškození, které je důsledkem DM a arteriální hypertenze, může být dosti dramatické. Stadia nefropatie u DM2 zahrnují počáteční změnu funkce s glomerulární hyperfiltrací, následovanou rozvojem MAUR a makroalbuminurie nebo PUR odrážející rozvinutou diabetickou nefropatii, která se posléze vyvíjí v konečné stadium, tj. renální selhávání. Nemocný pak potřebuje dialýzu a transplantaci ledvin. Prevalence MAUR u nemocných s DM2 může být relativně nízká, pokud nemají současně arteriální hypertenzi – asi 7%. Nicméně pokud je arteriální hypertenze přítomna, MAUR je diagnostikována až u 40% diabetiků 2. typu (10). Proto je nutné arteriální hypertenzi co nejdůkladněji léčit. V mnoha studiích, zejm. ve studii *MICRO-HOPE* (MIcroalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Outcome Prevention Evaluation) (11), bylo prokázáno, že mezi průběhem diabetické nefropatie od stadia MAUR až k selhání ledvin existuje přímý vztah s KV morbiditou i mortalitou. Diabetici často neumírají na následky nefropatie, ale i v jejím pokročilém stadiu v 40 – 50% na KV a cerebrovaskulární komplikace, což je třikrát více než u diabetiků, kteří renální selhání nemají (12). Mikroalbuminurie je u diabetiků 2. typu v části případů při včasném terapeutickém zásahu reverzibilní, ale ve 20 – 40% pacientů postoupí do zjevné PUR. I u diabetiků s renálním selháním vede snížení TK a MAUR ke snížení rizika terminálního renálního selhání, IM, srdečního selhání a CMP (13). Bylo prokázáno, že inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) ovlivňují progresi nefropatie u obou typů DM u hypertenzních i normotenzních nemocných s MAUR, ale dokáží jí předcházet i u normotenzních nemocných s DM bez MAUR. Kombinace trandolaprilu a verapamilu ve studii *BENEDICT* (Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial) zpomalila

signifikantně vznik MAUR u hypertenzních diabetiků bez poruchy renální funkce (14). I o blokátorech AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotenzin II (sartanech) v léčbě hypertoniků s DM2 máme důkazy o zpomalení, resp. možném zabránění progresu MAUR do manifestní PUR – ze studie *IRMA 2* (Irbesartan MicroAlbuminuria trial) s irbesartanem v denní dávce 150-300 mg porovnávaným s placebem (15) či *MARVAL* (MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) s valsartanem v dávce 80-160 mg porovnávaným s amlodipinem v dávce 5-10 mg, vždy za srovnatelné kontroly hodnot TK ve sledovaných skupinách (16). Sartany také zpomalují progresi PUR do terminálního selhání ledvin a snižují mortalitu nefropatů s DM2. U hypertoniků s DM2 (n= 1513) a manifestní PUR (> 0,5 g /24hod) a sérovým kreatininem 115-265 μmol/l ve studii *RENAAL* (Reduction of End-points in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan) při terapii losartanem v dávce 50-100 mg ve více než tříletém sledování došlo k signifikantnímu 35% snížení PUR a 28% snížení vývoje do terminálního selhání ledvin oproti podávání placeba (17). Ve studii *IDNT* (Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial) byly porovnávány v léčbě u 1715 hypertenzních diabetiků 2. typu s manifestní PUR (> 0,9 g/24hod) a sérovým kreatininem 106-265 μmol/l irbesartan v dávce 300 mg /den či amlodipin v dávce 10 mg/den. Primárním kombinovaným cílem bylo zdvojnásobení hladiny sérového kreatininu, vznik terminálního selhání ledvin a úmrtí. Při srovnatelné kontrole TK snížila léčba irbesartanem riziko kombinovaného cíle oproti placebu o 20% a oproti amlodipinu o 23%. Při léčbě irbesartanem bylo riziko zdvojnásobení sérového kreatininu sníženo o 33% při porovnání s placebem a o 37% při porovnání s amlodipinem. Irbesartan navíc oproti placebu snížil PUR o 33% (18).

Existují důkazy o prospěšnosti kombinované terapie ACE-I + sartan u diabetiků 2. typu s nefropatií. Ve studii *CALM* (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study) bylo kombinovanou terapií candesartanem a lisinoprilem dosaženo jednak většího snížení TK než jednotlivými léky, ale i většího snížení AUR – při kombináční léčbě o 50%, kdežto jednotlivými léky pouze o 24 resp. 39% (19).

Relativně recentní výsledky studie *ONTARGET* přinášejí odpověď na otázku, zda jsou ACE-I a sartany rovnocenné u nemocných s manifestním KVO či DM či zda je některý z těchto léků lepší, či zda je lepší jejich kombinace. Výsledky sledování více než 20 tisíc nemocných, z nichž 38% mělo DM, po průměrně 56 měsících ukazují na rovnocennost 10 mg dávky ramiprilu a 80 mg dávky telmisartanu či jejich kombinace v dosažení primárních cílů – úmrtí z KV příčin, IM, CMP či hospitalizace pro srdeční selhání. Hlavní rozdíl byl nalezen v častějších nežádoucích účincích kombinace – hypotenze, průjem, renální insuficience (vše p < 0,001) oproti jednotlivým preparátům (20). Jako primární složený cíl při zkoumání

nefroprotektivity ramiprilu, telmisartanu a jejich kombinace ve studii *ONTARGET* byla zvolena nutnost hemodialýzy, dvojnásobného zvýšení sérového kreatininu a smrt. Pacienti léčení ramiprilem nebo telmisartanem se nelišili v počtu těchto příhod (13,4% vs 13,5%, NS), ale tento primární složený cíl byl zvýšen u pacientů na kombinační léčbě (14,5%,  $p < 0,037$ ). Též sekundární složený cíl (nutnost hemodialýzy, dvojnásobného zvýšení sérového kreatininu) byl signifikantně zvýšen ve skupině s kombinační léčbou, zatímco mezi ramiprilem a telmisartanem se nelišil ( $p < 0,038$ ). Zvýšení exkrece albuminu do moči bylo pozorováno v menší míře u telmisartanu ( $p < 0,004$ ) a kombinované léčby ( $p < 0,001$ ) než u ramiprilu. Glomerulární filtrace poklesla signifikantně méně v telmisartanové skupině i ve skupině s kombinační léčbou oproti samotnému ramiprilu. I když byly parametry renálních funkcí uspokojivější v kombinované a telmisartanové skupině oproti samotnému ramiprilu, konečný výstup týkající se úmrtí a dialýzy byl lepší u nemocných léčených pouze monoterapií studijních léků (21).

Přínosem v terapii diabetiků s nefropatií by mohl být relativně nový lék - přímý inhibitor reninu aliskiren. Kombinovaná terapie 300 mg aliskirenu a 100 mg losartanu oproti losartanu samotnému u diabetiků 2. typu s nefropatií a léčenou arteriální hypertenzí přinesla významně vyšší snížení poměru albumin/kreatinin na konci šestiměsíčního sledování nezávisle na antihypertenzním efektu léčby (o 20%,  $p < 0,001$ ) (22) .

Všichni diabetici s arteriální hypertenzí jsou dle medicíny založené na důkazech indikováni k léčbě ACE-I nebo sartany, stejně tak i jedinci s MAUR, bez ohledu na hodnotu TK.

### 1.3.2 Riziko vývoje diabetické retinopatie a neuropatie

Diabetická retinopatie - DR je častou komplikací DM a je nejčastější příčinou slepoty. Dělí se na proliferativní a neproliferativní. Komplikací obou může být makulární edém, který je nejčastější příčinou zhoršení vize diabetiků. Ve studii *UKPDS* (United Kingdom Prospective Diabetes Study) bylo v šestiletém sledování prokázáno, že výskyt DR zvyšují vysoká lačná glykémie, arteriální hypertenze a kouření. (23). Velmi zajímavým přínosem v možné prevenci DR byla fenofibrátová studie *FIELD* (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) pojednaná v kapitole o dyslipidemiích. Diabetici 2. typu léčení fenofibrátem měli významně snížené riziko rozvoje DR a pokud již DR trpěli, měli menší potřebu terapie laserem a DR pomaleji progredovala (24).

Stejně tak hlavním rizikovým faktorem diabetické neuropatie jsou dlouhodobá hyperglykémie a pozdní produkty glykace. Nejčastější formou jsou symetrické neuropatie

(distální = senzitivně motorická, proximální motorická, autonomní neuropatie a akutní bolestivá neuropatie), dále pak fokální a multifokální neuropatie (asymetrická proximální motorická neuropatie, mononeuropatie, radikulopatie, kraniální neuropatie). Z KV hlediska je nejdůležitější kardiovaskulární autonomní neuropatie, která do značné míry určuje specifika diabetického myokardu.

#### ***1.4 Specifika diabetického myokardu a CT vyšetření koronárních tepen na kalciové skóre***

Z komplikací aterosklerózy u diabetiků je sice nejvíce pozornosti věnováno ICHS, ale jednou z klinicky nejvýznamnějších, ale bohužel opomíjených kardiálních, avšak mikrovaskulárních komplikací DM je kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN). Postihuje sympatická i parasympatická nervová vlákna. Může se manifestovat klidovou tachykardií, větším sklonem k arytmiím v důsledku prodloužení QT intervalu, ortostatickou hypotenzí, synkopou, intolerancí námahy vzhledem k poruchám vedení srdečních vzruchů, ale také němou ischemií myokardu (25). Angina pectoris či IM probíhají asymptomaticky a bezbolestně, či se projeví dušností, a to až u 1/3 diabetiků (26). Při diagnostice pomocí měření variability tepové frekvence KAN postihuje až 34% diabetiků 2. typu a její prevalence stoupá s věkem, dobou trvání DM a špatnou glykemickou kontrolou, ale také s TK, BMI, hladinou triglyceridů a anamnézou kouření. Její výskyt lze redukovat dle studie Steno 2 intervencí těchto rizikových faktorů až o 68% (27). Přítomnost KAN je nezávislým prediktorem mortality diabetiků a náhlé smrti (28).

Diabetici také mohou trpět diabetickou kardiomyopatií, která má klinický korelát v diastolické dysfunkci levé komory srdeční a vzniká jako přímý důsledek vlivu hyperglykémie a inzulínové rezistence s hyperinzulinémií na myokard. Je charakterizována zejm. strukturálními změnami – fibrózou.

Ateroskleróza může být diagnostikována již v preklinických stádiích za použití moderních neinvazivních metod, mezi něž patří měření tloušťky intima-media zevní karotidy (IMT), nukleární a echokardiografické metody a CT (počítačová tomografie) vyšetření myokardu na kalciové skóre (CAC). Neinvazivní metody mohou pomoci ve stratifikaci KV rizika u vyselektovaných asymptomatických diabetiků ve vysokém riziku KVN, kteří by mohli profitovat z agresivnější farmakoterapie.

Přítomnost vápníku v koronárních tepnách dle anatomických a intravaskulárních studií koreluje s přítomností aterosklerózy (29). V současné době je v diagnostice CAC využíváno multidetektorové CT, které snímá řezy srdcem v temporální rovině a je synchronizováno s EKG křivkou, a tak poskytuje dosti přesné zobrazení koronárních kalcifikací v celém



objemu srdce. Vyšetření představuje pro nemocného radiační zátěž dle použitého přístroje. Prognostická a diagnostická hodnota vyšetření je pak určena po elektronickém zpracování za pomoci celkového Agatstonova skóre (30) – tab., které získáme sečtením hodnot získaných z kalcifikací v jednotlivých koronárních tepnách.

Hodnota Agatstonova skóre	Vyjádření rizika
0	Riziko a pravděpodobnost přítomnosti aterosklerotického plátu je minimální.
1-99	Kardiovaskulární riziko je nízké, aterosklerotické pláty jsou drobné.
100-400	Kardiovaskulární riziko je střední, je dosti pravděpodobná přítomnost aterosklerotických plátů.
Nad 400	Kardiovaskulární riziko je vysoké, vysoká pravděpodobnost přítomnosti minimálně jedné významné stenózy.

Hodnoty CAC nelze interpretovat mechanicky, protože hlavním faktorem ovlivňujícím hodnotu CAC je věk a CAC je vyšší u mužů než u žen (31). Diabetici bez manifestní ICHS mají vyšší CAC než nediabetici a jeho výše nekoreluje s přítomností klasických rizikových faktorů KVN. Jeho opakované měření může být použito k predikci KVN, protože pokud stoupá v čase CAC, stoupá výskyt KV příhod (32). Nulové hodnoty CAC mají vysokou negativní prediktivní hodnotu. Recentní výsledky studie *PREDICT* (Prospective Evaluation of Diabetic Ischemic Heart Disease by Coronary Tomography) ukazují vysokou prediktivní hodnotu CAC pro budoucí KVN u diabetiků 2. typu bez manifestní MVK. Po čtyři roky byla sledována kohorta 589 probandů, kdy za dobu sledování došlo k 66 vaskulárním katastrofám (z toho k 10 iktům) a CAC bylo jejich nezávislým prediktorem. Riziko KVN po adjustaci na tradiční rizikové faktory KVN signifikantně stoupalo s hodnotou CAC ( $p < 0,001$ ) (33).

Zda provádět zátěžové či koronarografické vyšetření myokardu při vyšších hodnotách CAC bylo zkoumáno vesměs v malých nemulticentrických studiích a získaná data se liší. Nicméně v doporučeních American College of Cardiology (ACC) ani American Heart Association (AHA) (34) nestojí, že by asymptomatictí nemocní s vysokým CAC měli podstoupit zátěžové či koronarografické vyšetření.

Terapie statinem nemá vliv na hodnotu CAC (35). Obecným názorem je spíše léčit pacienty s vyšším CAC agresivněji, už proto, že LDL-chol je sám o sobě jedním z hlavních rizikových faktorů aterosklerózy a že doporučené hodnoty jsou stále nižší.

CT na kalciové skóre je relativně novou a přesnou metodou v predikci KV rizika, ale není postačující jako náhrada při diagnostice němé ischemie myokardu. Zvýšené CAC zřejmě znamená přítomnost koronární nemoci jako takové.

### ***1.5 Arteriální hypertenze a její léčba u nemocných s diabetem mellitem 2. typu. Vliv antihypertenziv na makro- a mikrovaskulární komplikace.***

Arteriální hypertenze je jedním z hlavních léčitelných KV rizikových faktorů u nemocných s DM2 a většinou této diagnóze předchází.

Etiopatogenetická vazba mezi DM2 a hypertenzí není dosud zcela jasná. Již mnoho let se předpokládá, že hyperinzulinémie, která se vyskytuje jako odpověď na hyperglykémii, může být spojena se zvýšenou renální reabsorpcí sodíku a nadměrnou aktivitou sympatického nervového systému, vedoucí k hypertenzi. Arteriální hypertenze vede u diabetiků 2. typu prokázaně k rozvoji MVK, jako je CMP a IM, ale i mvk – diabetické nefropatie, DR a možná i neuropatie (36).

Bylo jasně prokázáno, že diabetici profitují z většího snížení hodnot TK než nediabetici, zejména pak STK (37), a na podkladě těchto poznatků byla vypracována doporučení pro léčbu arteriální hypertenze u diabetiků (38). V minulosti nebyla léčbě arteriální hypertenze u diabetiků v celosvětovém měřítku věnována příliš velká pozornost. Hypertenze bývá u nemocných s DM špatně diagnostikována a léčena, nicméně např. švédská data ukazují, že se kontrola TK u diabetiků lepší (39).

V následujících odstavcích je podán výčet studií zabývajících se arteriální hypertenzí u diabetiků. V počátcích bylo porovnáváno placebo oproti medikamentózní léčbě arteriální hypertenze v prevenci KV komplikací, a tak bylo např. ve studii *SHEP* (Systolic Hypertension in the Elderly Program) prokázáno, že staří nemocní s arteriální hypertenzí a DM2 (n=583) profitují z terapie chlorthalidonem (12,5-50 mg) a atenololem (25-50 mg) či reserpinem (0,05-0,10 mg) oproti placebo (40).

Stejně tak z antihypertenzní léčby profitovala rozsáhlá diabetická podskupina starých nemocných (n=492) ve studii *Syst-Eur* (Systolic Hypertension in Europe), kdy při léčbě kalciovým antagonistou nitrendipinem bylo po pěti letech zamezeno 178 velkým KV příhodám na 1000 léčených diabetiků 2. typu (41).

Ve studii *HOT* (Hypertension Optimal Treatment Study) byli zařazeni kromě nediabetických nemocných také diabetici 2. typu ( $n=1501$ ) průměrného věku 61,7 roku se vstupním TK 170/105 mmHg. Cílem studie bylo zjistit vliv snížení hodnot diastolického TK (DTK) na výskyt akutního, nefatálního a němého IM, nefatální CMP a celkové mortality. Vstupně byli probandi rozděleni do tercilů dle cílových hodnot DTK ( $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg a  $\leq 80$  mmHg). Základem léčby byl felodipin v denní dávce 5 mg. Pokud to bylo nutné, byl přidán ACE-I, betablokátor či hydrochlorothiazid. V jednotlivých tercilech dle hodnoty DTK bylo na konci studie dosaženo DTK 85,2 mmHg, 83,2 mmHg a 81,1 mmHg. Přitom u nemocných s DM2 bylo dosaženo 51% snížení výskytu KV příhod v tercilu s cílovým DTK  $\leq 80$  mmHg oproti tercilu s cílovým DTK  $\leq 90$  mmHg. Nejnižší riziko KV příhody měli nemocní s DTK 82,6 mmHg a STK 138,5 mmHg, nejnižší celková mortalita byla u nemocných s DTK 86,5 mmHg a STK 138,8 mmHg. Studie *HOT* je jednou ze studií, z nichž vychází cílová hodnota TK u nemocných s DM2, která by měla být nižší než 130/80 mmHg (42).

Klíčovou studií zabývající se nejen léčbou hyperglykémie u nemocných s DM2, ale také léčbou arteriální hypertenze u těchto osob, je studie *UKPDS*, resp. její podstudie zabývající se kontrolou TK u osob s DM2 – Hypertension in Diabetes Study (*HDS*). V ní bylo zařazeno 1148 hypertenzních diabetiků (z toho 55% mužů) průměrného věku  $56,4 \pm 8,1$  let s mediánem sledování 8,4 roku. Cílem bylo zjistit, zda bude přísnější kontrola TK přínosná v prevenci MVK a mvk u DM2 (43) a zda budou užitá antihypertenziva (atenolol a kaptopril) snižovat riziko vzniku MVK a mvk u nemocných s DM2 (44). Nemocní byli randomizováni do skupiny s intenzivnější kontrolou TK (cílový TK  $< 150/85$  mmHg) a léčení buď kaptoprilem v maximální dávce až 50 mg dvakrát denně nebo atenololem v maximální dávce až 100 mg jedenkrát denně, a do skupiny s méně intenzivní kontrolou TK (cílový TK  $< 180/105$  mmHg), ve které byli léčení ostatními antihypertenzivy kromě ACE-I a betablokátorů. Všichni nemocní mohli k dosažení cílového TK užívat furosemid, retardovaný nifedipin, metyldopu či prazosin. Nemocní dosáhli průměrného TK 154/87 mmHg v méně intenzivně léčené skupině a 147/82 mmHg ve skupině s intenzivnější kontrolou TK. U nemocných léčených intenzivněji byla významně nižší úmrtnost v souvislosti s DM2 - o 32% ( $p = 0,019$ ), riziko dosažení cíle vázaného na DM2 nižší o 24% ( $p = 0,0046$ ) a riziko CMP nižší o 44% ( $p = 0,013$ ). Při přísnější kontrole TK bylo sníženo riziko IM o 21%, kombinované riziko všech MVK (tj. IM, náhlé smrti, CMP a ICHDK) signifikantně kleslo o 34% ( $p = 0,019$ ) a riziko srdečního selhání kleslo o 56% ( $p = 0,0043$ ). Po 7,5 letech sledování kleslo riziko transmurálního IM v intenzivně léčené skupině o 48% ( $p = 0,007$ ).

Mikrovaskulární kombinovaný cíl byl signifikantně snížen o 37% ( $p = 0,0092$ ). Nebyl nalezen rozdíl v prevenci MVK a mvk mezi kaptoprilem a atenololem, ale nemocní léčení atenololem měli signifikantně vyšší přírůstek tělesné hmotnosti a potřebovali vyšší dávky perorálních antidiabetik (PAD). Z výsledků studie *UKPDS* také plyne, že většina diabetiků potřebuje ke kontrole TK kombinační terapii antihypertenziv (43, 44).

V září 2008 byly publikovány výsledky následného desetiletého sledování studie *UKPDS*. Od r. 1998 bylo sledováno 844 hypertenzních diabetiků z podstudie *HDS* předaných zpět do péče svých ošetřujících lékařů. Tito lékaři již měli k dispozici nové poznatky o nutnosti snížení TK u diabetiků vycházející z výsledků studie *UKPDS*, ale léčbu sledovaných diabetiků řídili sami. Již po prvních dvou letech sledování nebyl nalezen rozdíl v hodnotách TK mezi původními studijními skupinami s intenzivní a méně intenzivní kontrolou TK. Veškerý prospěch plynoucí z těsné kontroly TK ve studii *UKPDS* po dobu jejího trvání se v následném sledování vytratil. Z toho vyplývá, že kontrola TK u DM2 musí být přísná a trvalá od začátku, abychom dosáhli maximálního úspěchu v prevenci vaskulárních komplikací (45).

Studie *HOPE* (Heart Outcome Prevention Evaluation), kde byli zařazeni vysokorizikovní nemocní včetně diabetiků 2. typu musela být navíc předčasně ukončena, protože KV protektivní efekt ramiprilu proti placebo byl tak markantní, že bylo neetické ve studii pokračovat. V její podstudii *MICRO-HOPE* byli zařazeni diabetici 2. typu (3577 probandů, z toho 1322 žen), z nichž část měla arteriální hypertenzi, v průměrném věku 65,4 let a 1129 probandů již mělo MAUR. Pokud byl porovnán vliv užívání 10 mg ramiprilu denně oproti placebo, nefropatie s PUR se vyvinula u 7% probandů v ramiprilové a 8% placebové skupině, což je statisticky významný rozdíl ( $p = 0,027$ ). Ramipril snížil riziko kombinovaného primárního cíle (nefropatie, dialýza, DR) o 16% ( $p = 0,036$ ). V ramiprilové skupině byl trend zabránit vzniku nové MAUR snížením relativního rizika o 9% ( $p = 0,17$ ) (11).

I ve studii *LIFE* (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study) bylo zařazeno 1195 nemocných s DM, z toho 586 bylo léčeno losartanem. Losartan vedl oproti atenololu ve skupině diabetiků k významnému snížení celkové mortality o 39% ( $p = 0,002$ ) a KV mortality o 37% ( $p = 0,028$ ). Primární kombinovaný cíl (KV mortalita, IM a CMP) byl snížen o 24% ( $p = 0,031$ ). Takto markantních rozdílů bylo dosaženo, i když byl průměrný STK ve studii vyšší než 140 mmHg v obou skupinách (46). Vzhledem k tomu, že v této studii byl prokázán i pozitivní efekt losartanu na renální funkce, byla indikace sartanů díky této studii rozšířena na DM2 s diabetickou nefropatií a MAUR.

V uvedených studiích bylo jasně prokázáno, že u nemocných s DM2 musí být arteriální hypertenze agresivně léčena, s cílovými hodnotami TK < 130/80 mmHg. Neexistuje však žádný prahový TK pro jakékoliv komplikace DM – čím nižší hodnoty, tím nižší riziko komplikací (47).

Nízkých hodnot TK je však velmi obtížné dosáhnout monoterapií. K dosažení snížení TK je ve většině případů nutná dvoj- a vícekombinace antihypertenzních léků. Dle výsledků studie *ADVANCE* (the Action in Diabetes and Vascular Disease Study) je bezpečná a dobře tolerovaná fixní kombinace perindoprilu s indapamidem, která kromě snížení TK významně redukuje výskyt velkých KV příhod včetně smrti a snižuje výskyt renálního postižení (48).

Ve studii *CAPPP* (Captopril Prevention Project) (49) byl srovnáván efekt ACE-I a léčby kombinací diuretikum + betablokátor ve skupině hypertoniků středního věku, kdy v počátku studie bylo zařazeno i 572 diabetiků 2. typu. V kaptoprilové skupině následně méně nemocných dospělo k DM než ve skupině léčené „standardní“ terapií, stejně tak, jak tomu bylo již ve studii *HOPE* (11) s ramipilem, ve studii *ALLHAT* (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) s lisinopilem proti chlorthalidonu a amlodipinu (50) či ve studii *LIFE* (51) s losartanem proti atenololu. Sartany a ACE-I tedy nejen chrání nemocné s DM2 před MVK a mvk, ale pomáhají též DM2 předcházet.

*Všechny provedené studie prokázaly, že inhibitory renin – angiotenzin – aldosteronového systému (RAAS) zlepšují prognózu diabetických pacientů včetně snížení výskytu MVK a mvk, a proto jsou antihypertenzivem první volby u nemocných s DM2. Medicína založená na důkazech je důvodem, proč inhibitory RAAS u hypertenzních diabetiků jako léky první volby uvádějí odborná doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi z r. 2007 (38), doporučení Americké diabetologické společnosti (ADA) (47) a samozřejmě i Doporučení České společnosti pro hypertenzi (52).*

### **1.6 Možnosti kontroly glycidového metabolismu u diabetu mellitu 2. typu a jejich vztah ke kardiovaskulárnímu riziku**

Lačná glykémie je nejzákladnějším a nejjednodušším parametrem diagnostiky a v kontextu s ostatními vyšetřeními také kompenzace DM. Většina provedených studií nasvědčuje tomu, že riziko mvk se markantně zvyšuje při překročení hodnot glykémie 7,0 mmol/l, ale riziko MVK stoupá již od 5,6 mmol/l !!! To znamená, že je inzulinorezistentní nemocný ohrožen rozvojem MVK již v době před diagnózou DM.

Klíčovou studií, která ukázala cestu v léčbě a kompenzaci DM2, je studie *UKPDS*. Výzkum začal na univerzitě v Oxfordu v roce 1983. Cílem studie bylo zjistit, zda těsnější

kompenzace DM povede ke snížení morbidity a mortality diabetiků, zlepši jejich prognózu a prevenci komplikací. Bylo zařazeno zhruba 4000 nemocných ve věku 25-65 let s nově diagnostikovaným DM2, z nichž navíc mělo 2500 nadváhu. Byli randomizováni do skupin, kdy první skupina byla léčena k cílové hodnotě glykémie  $< 6,0$  mmol/l deriváty sulfonylurey a inzulínem. Z toho přes 300 obézních nemocných dostávalo metformin. Ve skupině s konvenční léčbou byla doporučena pouhá dieta s cílovou glykemií  $< 15,0$  mmol/l a inzulín, sulfonylurea či metformin u obézních byly přidány pouze v případě významné hyperglykémie či symptomů. Po deseti letech sledování došlo ke statisticky významnému poklesu glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1C}$ ) v intenzivně léčené skupině – na 7,0% oproti 7,9% ve skupině s konvenční léčbou ( $p < 0,0001$ ). V intenzivně léčené skupině bylo sníženo riziko kombinovaného cíle vázaného na DM o 12% (MVK a mvk a potřeba extrakce katarakty) ( $p = 0,029$ ), riziko mvk, zejména pak DR o 25% ( $p = 0,0099$ ), snížení rizika IM o 16% bylo na hranici statistické významnosti ( $p = 0,052$ ). Studie *UKPDS* přinesla doporučení cílové hodnoty  $HbA_{1C}$  pod 7,0% (53).

Ve skupině obézních nemocných ve studii *UKPDS* na léčbě metforminem došlo k signifikantnímu snížení mortality o 36% ( $p = 0,011$ ) a 39% snížení rizika IM ( $p = 0,01$ ) (54). Při léčbě sulfonylureou i inzulínem došlo ke zvýšení rizika hypoglykémie a nárůstu hmotnosti, zatímco u metforminu byl přírůstek hmotnosti minimální. Metformin snižuje plazmatickou glukózu zejména zlepšením senzitivity jater a příčně pruhaného svalu k inzulínu, aniž by ovlivňoval jeho sekreci. Měl by být lékem první volby u obézního diabetika 2. typu, pokud nejsou přítomny kontraindikace.

K posouzení dlouhodobé kompenzace DM je využíváno stanovení glykovaného hemoglobinu -  $HbA_{1C}$ . Je spolehlivějším ukazatelem, protože odráží glykémii za delší časové období a je v přímé asociaci s rozvojem vaskulárních komplikací. Vyšší hladina  $HbA_{1C}$ , a to i roky před vaskulární katastrofou, byla ve studii *UKPDS* nezávislým prediktorem fatální CMP či fatálního IM. (55).

V následném sledování studie *UKPDS* bylo vybráno 3277 diabetiků z původního zkoumaného souboru, kteří byli předáni do péče svých ošetřujících lékařů, stejně tak, jako tomu bylo při sledování zaměřeném na TK. Již po roce nebyl nalezen rozdíl v hladině  $HbA_{1C}$  mezi původně intenzivně a konvenčně léčenou skupinou. Ve skupině původně intenzivně léčené sulfonylureou přetrvávalo i po deseti letech významné snížení relativního rizika (RR) kombinovaného cíle vázaného na DM (RR 9%,  $p = 0,04$ ) a mvk (RR 24%,  $p = 0,001$ ), IM (RR 15%,  $p = 0,01$ ) a celkové mortality (RR 13%,  $p = 0,007$ ). Ve skupině původně léčené metforminem trvalo významné snížení RR kombinovaného cíle vázaného na DM (RR 21%,  $p$

= 0,01), IM (RR 33%, p = 0,005) a celkové mortality (RR 27%, p = 0,002). I když došlo k vyrovnání úrovně glykemické kontroly mezi původními skupinami, trval prospěch lepší kompenzace DM v prevenci vaskulárních komplikací (56), na rozdíl od porovnání zaměřeného na arteriální hypertenzi (45). Pro prospěch z intenzivní a lepší kompenzace DM, který přetrvává i do budoucna nezávisle na momentální kvalitě glykemické kontroly, se nyní užívá termín „metabolická paměť“.

Ve studii *ADVANCE* byli sledováni pacienti s DM2 starší 55 let ve vysokém riziku rozvoje vaskulárních komplikací či s přítomnou MVK nebo mvk. Mezi vstupní kritéria nebyla zařazena kompenzace DM resp. hodnota HbA<sub>1C</sub>. Pacienti zařazení do studie byli randomizováni do dvou větví. V první, intenzivně intervenované, byla léčebná strategie zaměřena na dosažení hodnoty HbA<sub>1C</sub> nižší nebo rovné 6,5%. V této větvi byl součástí léčby vždy gliklazid v tabletách s řízeným uvolňováním (MR) v dávce 30 – 120 mg denně, dle potřeby mohla být přidávána jakákoli další léčba PAD či inzulin. Ve větvi léčené standardním způsobem dle úvahy ošetřujícího lékaře bylo cílem dosažení hodnoty HbA<sub>1C</sub> definované standardy v příslušné zemi, gliklazid MR nebyl povolen. Je důležité, že léčba byla navyšována pozvolna.

Primárním cílem studie *ADVANCE* byl složený ukazatel vzniku nových MVK a mvk. Makrovaskulární komplikace byly definovány jako úmrtí z KV příčin, nefatální CMP a nefatální IM. Mikrovaskulární komplikace byly definovány jako nově zjištěná či zhoršená preexistující nefropatie (MAUR, PUR, zdvojnásobení sérového kreatininu, potřeba hemodialýzy), nebo DR (proliferativní DR, makulární edém, slepota nebo potřeba fotokoagulace laserem). Dále byly stanoveny sekundární cíle, které se kryly většinou s jednotlivými vaskulárními příhodami. Zařazeny mezi ně byly také demence, skóre posuzující mentální úroveň, hospitalizace a hypoglykémie.

Ve studii *ADVANCE* bylo randomizováno 11 140 pacientů, 5571 v větvi s intenzivním terapeutickým režimem a 5569 ve větvi se standardní léčbou. Základní charakteristiky obou souborů se nelišily. Průměrná hodnota HbA<sub>1C</sub> byla na začátku 7,5% a glykémie nalačno 8,5 mmol/l. Medián sledování byl 5,0 roků. Na jeho konci byl průměrný HbA<sub>1C</sub> v intenzivně intervenované větvi 6,5%, ve větvi se standardní léčbou 7,3%. V intenzivně léčené větvi bylo na konci studie léčeno gliklazidem MR 70,4% pacientů s dávkou 120 mg denně. Inzulínem bylo léčeno na konci studie 40,5% pacientů v intenzivně intervenované větvi a 24,1% pacientů léčených standardně. Velmi dobré kompenzace (HbA<sub>1C</sub> < 7%) dosáhlo v intenzivně léčené větvi přes 80% pacientů. Mezi oběma větvemi nebyl rozdíl v léčbě statiny, antihipertenzivy a antiagregačními léky. Během studie se vyskytl primární kombinovaný cíl u

18,1% pacientů v intenzivně léčené větvi a u 20,0% ve větvi standardně léčené. Rozdíl incidence byl statisticky vysoce významný ( $p = 0,01$ ) a byl způsoben nižší incidencí mvk, nikoliv MVK. Intenzivní léčba snížila významně zejména riziko vzniku incipientní nefropatie (nově vzniklé MAUR o 9%, nově vzniklé PUR o 30%). Rozdíl v incidenci MVK nebyl mezi oběma větvemi statisticky významný. Během sledování zemřelo v intenzivně léčené větvi 8,9% pacientů a ve standardně léčené větvi 9,6% pacientů, rozdíl nebyl statisticky významný, nicméně s pozitivním trendem ve prospěch intenzivní léčby. Intenzivní léčba byla bezpečná, i když přinesla podle očekávání mírné zvýšení rizika hypoglykémie (roční incidence závažných hypoglykemických příhod 0,7/100 osob proti 0,4/100 osob), což je ale třetinový výskyt hypoglykemií ve studii *UKPDS* (57, 53).

Ve studii *ACCORD* (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group), která podobně jako studie *ADVANCE* zkoumala vliv těsné glykemické kontroly ( $HbA_{1C} < 6,0\%$  v intenzivní větvi oproti 7,0 – 7,9% ve standardně léčené větvi) na mikro- a makrovaskulární cíle, došlo ke zvýšení počtu úmrtí u pacientů léčených intenzivně. Populace v obou studiích se lišily pouze mírně, procentuální zastoupení pacientů se známou ICHS bylo prakticky stejné. Pacienti ve studii *ACCORD* měli vyšší vstupní  $HbA_{1C}$ , byli obéznější a měli nižší hodnoty TK. Dosažená kompenzace v intenzivně léčené větvi hodnocená  $HbA_{1C}$  byla prakticky shodná. Existují názory, že nepřímé důkazy ze studie *ACCORD* pro to, že tolik diskutované zvýšení úmrtí u pacientů léčených intenzivně, bylo ve spojitosti se zvýšeným rizikem těžké hypoglykémie. Jsou i připomínky k metodice studie, která mohla zamlžit příčiny úmrtí probandů (58). Subanalýza studie však prokázala statisticky významně snížený počet makrovaskulárních příhod v intenzivně léčené větvi u osob s doposud němou kardiální anamnézou (59).

Ve studii *VADT* (Veteran affairs Diabetes Trial) byly sledovány prakticky stejné výstupy jako ve dvou předchozích studiích. Také kombinovaný makrovaskulární cíl (IM, CMP, smrt z KV příčiny, revaskularizace či amputace dolních končetin pro ischemii) byl zvýšen v intenzivně léčené větvi, i když statisticky nevýznamně. V dalších analýzách studie se ukázalo, že nemocní s trváním DM kratším než 12 let profitovali z intenzivní léčby více než ti s delší anamnézou DM (60).

*Z výše uvedeným výsledků vychází společný konsenzus ADA, ACC a AHA, který doporučuje kompenzovat DM z hlediska prevence mvk, maximálně kompenzovat glykémii u mladších osob s krátkou anamnézou DM bez KV komplikací, ale nesnažit se o těsnou kompenzaci DM u osob s přítomnými MVK i mvk nebo s anamnézou hypoglykemií (58).*



Jako postprandiální glykémie je označována hodnota 60-120 minut po jídle. Podíl postprandiální glykémie na celkové hladině HbA<sub>1C</sub> je až 70%. V jedenáctiletém prospektivním sledování Diabetes Intervention Study (*DIS*) a ve velké multicentrické prospektivní studii *DECODE* (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe) a mnoha dalších menších studiích bylo prokázáno, že hladina postprandiální glykémie je lepším prediktorem KV mortality než lačná glykémie a je na ní v predikci KV rizika nezávislá. V dlouholetém sledování je nezávislým rizikovým faktorem IM i celkové mortality (61, 62). Postprandiální hyperglykémie byla také v přímé asociaci s nárůstem tloušťky IMT měřené na karotických tepnách, která je považována za marker subklinické aterosklerózy (63).

Výhodnou možností snížení postprandiální hyperglykémie je terapie *akarbózou* mechanismem blokády střevních  $\alpha$ -glukosidáz a zpomalením štěpení polysacharidů a oligosacharidů. Výsledky studie *STOP-NIDDM* (the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) provedené na nemocných s porušenou glukózovou tolerancí (akarbóza versus placebo) ukazují signifikantně snížené riziko vzniku DM a snížení postprandiální glykémie (64). V metaanalýze sedmi studií bylo prokázáno signifikantní snížení výskytu IM u nemocných s DM2 při léčbě akarbózou (65). I když je toto antidiabetikum prospěšné v kompenzaci DM i prevenci KVN, není dostatečně často preskribováno z důvodu nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt, k nimž dochází zejm. při nedodržování dietních opatření. Postprandiální hyperglykémii redukuje také *glinidy*, které ihned po požití zvyšují sekreci inzulínu. Z hlediska ovlivnění KV rizika byl přínosný repaglinid, který ve dvanáctiměsíčním sledování v porovnání s glibenklamidem při stejné hladině HbA<sub>1C</sub> statisticky významně zmenšil IMT a také snížil hladinu C-reaktivního proteinu (CRP), Lp(a), homocysteinu a PAI-1 (66).

*Thiazolidindiony* ovlivňují expresi genu, jsou agonisty PPAR-gama receptoru (peroxisome-proliferator activated receptor gama), kdy ovlivňují produkci hormon-senzitivní lipázy a tím i výdej mastných kyselin. Dále snižují expresi cytokinů snižujících inzulínovou senzitivitu (rezistin, tumor necrosis factor  $\alpha$  a leptin) a naopak zvyšují sekreci adiponektinu, čímž významně zlepšují citlivost k inzulínu. Ve studii *PROactive* (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) při terapii pioglitazonem versus placebo došlo pouze k nesignifikantnímu 10% snížení primárního cíle, tzn. celkové mortality, výskytu nefatálního IM, akutního koronárního syndromu, CMP, revaskularizace srdečních tepen či tepen dolních končetin a amputací dolních končetin nad kotníkem pro ischemii (RR 0,90, 95% CI 0,80–1,02, p=0.095). Signifikantně byl však zredukován sekundární cíl – celková mortalita,

nefatální IM a CMP (RR 0,84, 95% CI 0,72–0,98, p=0,027) (67). U diabetiků 2. typu léčených pioglitazonem došlo ke zpomalení progresu IMT oproti skupině léčené glimepiridem (68). U nemocných s metabolickým syndromem (MS) a DM2 léčba glimepiridem v kombinaci s pioglitazonem i rosiglitazonem zlepšila glykemickou kontrolu, snížila plazmatické lipidy a homocystein, ale pouze kombinace s pioglitazonem snížila i hladiny Lp(a) (69). Glitazony jsou s výhodou kombinovány s metforminem, kdy kromě kompenzace glycidového metabolismu dochází ke snížení MAUR a PAI-1 (70). Z druhé strany je třeba poznamenat, že nemocní disponující k srdečnímu selhávání, kteří byli léčení thiazolidindiony, měli častější výskyt srdečního selhání a u těch, kteří již srdečně selhávali, se stav zhoršil. U starších nemocných s DM2 naopak rosiglitazon zvyšuje riziko jednak srdečního selhávání, ale i akutního IM a úmrtí než jiná antidiabetika, na rozdíl od výše zmíněného pioglitazonu ve studii *PROactive*. V současné době pokračuje za sledování FDA (Food and Drug Administration) prospektivní sledování v rosiglitazonové studii *RECORD* (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) a dosavadní dostupná data týkající se KV rizika nejsou negativní. Definitivně budou k dispozici r. 2009.

*Gliptiny* (inhibitory dipeptidyl peptidázy 4) (sitagliptin, vildagliptin) jsou další novou a slibnou skupinou PAD. Glukagon-like peptid 1 (GLP1) je hormon produkovaný střevními buňkami, který zvyšuje schopnost buněk slinivky produkovat inzulín a tlumí produkci glukagonu. Klesá tvorba glukózy v játrech, zpomaluje se uvolňování potravy ze žaludku do střeva, tvorba a vstřebávání glukózy, snižuje se i chuť k jídlu. To vše napomáhá kompenzaci postprandiální glykémie. Látka je však velice rychle odbourávána enzymem dipeptidylpeptidázou 4 (DPP4). Gliptiny zpomalují aktivitu této DPP4. Tím prodlužují působení GLP1 a tím i pomáhají k navrácení glykémie k normě. Nejvhodnější je kombinační léčba s metforminem a deriváty sulfonylurey. Výhodou je minimální množství nežádoucích účinků včetně hypoglykemií a bezpečnost léčby (71). Data týkající se makro- a mikrovaskulárních cílů nejsou zatím k dispozici.

Slibným antidiabetikem a takřka univerzálním metabolickým lékem se zdálo být antiobezitikum - blokátor endokanabinoidních (CB<sub>1</sub>) receptorů *rimonabant*, který kromě poklesu tělesné hmotnosti upravuje glykémii a inzulinorezistentní dyslipidémii. Jeho registrace musela být zastavena z důvodu výskytu závažných depresivních poruch.

V České republice bylo r. 2006 léčeno dle ÚZIS pouhou dietou 32,1%, PAD 44,4% diabetiků, inzulínem 16,1%, kombinací inzulínu a PAD 7,4% diabetiků (2). Uvádíme kritéria kompenzace DM dle Společných doporučení českých odborných společností pro prevenci kardiovaskulárních chorob v dospělém věku z r. 2005 (72).

Faktor	Doporučená hodnota
Lačná glykémie v plazmě	$\leq 6,0$ mmol/l
Lačná glykémie zjištěná pacientem při self-monitoringu	4,0 - 6,0 mmol/l
Postprandiální glykémie zjištěná pacientem při self-monitoringu	5,0 – 7,5 mmol/l
Glykovaný hemoglobin	< 4,5 % dle IFCC

IFCC – Internation Federation on Clinical Chemistry

Ve Standardech péče o diabetes mellitus 2. typu vydaných Českou diabetologickou společností je doporučeno, aby byla léčba vedena tak, aby se výsledky co nejvíce přiblížily cílovým hodnotám, tj. lačné glykémii pod 6 mmol/l a postprandiální pod 7,5 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> pod 4,5% (73).

Kontrola kompenzace DM je předpokladem prevence jeho komplikací. I když máme k dispozici širokou paletu hypoglykemizujících farmak, neoddělitelnou součástí léčby zůstávají nefarmakologická opatření.

### **1.7 Dyslipidémie a diabetes mellitus 2. typu**

Poruchy metabolismu lipidů hrají významnou roli v patogenezi cévních komplikací. Vzhledem k těsnému propojení metabolismu sacharidů a lipidů lze očekávat vyšší prevalenci dyslipidémie u nemocných s DM. Společný teoretický podklad glukolipotoxicity vychází z faktu, že vystupňovaný oxidační stres a glykace proteinů přímo ovlivňují rozvoj aterosklerózy. Lipidy jsou substrátem pro tvorbu volných kyslíkových radikálů. V aterogenezi u diabetiků se uplatňují volné kyslíkové radikály (74) a oxidativní stres, a to více, než v nediabetické populaci (110). Glykace apolipoproteinu B (ApoB), který je nosičem aterogenní frakce plazmy: LDL (low density lipoprotein), IDL (intermediate density lipoprotein) a VLDL (very low density lipoprotein) částic, znamená snížení vychytávání těchto aterogenních částic receptory s možností následné fagocytózy pěnovými buňkami. Hyperglykémie a dyslipidémie prohlubují inzulínovou rezistenci desenzibilizací  $\beta$ -buněk k jejich přirozeným sekretagogům.

Mechanismem zvýšené prevalence dyslipidémie u DM je jednak přímé působení hyperglykémie na lipidové částice a jejich následná modifikace, ale zejména hyperinzulinismus v souvislosti s inzulínovou rezistencí, kdy inzulín zasahuje do syntézy, intravaskulární delipidace a remodelace lipoproteinů ovlivněním aktivity lipoproteinlipázy (LPL), lecitin-cholesterolacyltransferázy (LCAT) a cholesterol ester transfer proteinu (CETP). Prevalence *zvýšeného LDL-chol* je u nemocných s DM2 stejná jako v obecné populaci,

zatímco typickou diabetickou *inzulinorezistentní dyslipidémií* charakterizuje zvýšení VLDL částic a tím pádem i triglyceridů 2-3krát častější než v obecné populaci a pokles hladiny protektivního HDL-chol 2krát častější než v obecné populaci. Bylo prokázáno, že i osoby s hyperinzulinémií bez DM mají častěji nižší hladiny HDL-chol a vyšší hladiny triglyceridů (76). Diabetici 2. typu mají často normální hladiny LDL-chol, což ale může vést k mylným závěrům. Jejich LDL částice jsou malé a denzní, takže hladina LDL-chol je pak falešně nízká při velkém počtu jednotlivých partikulí. *Diabetici patří mezi skupinu rizikových nemocných, jimž je dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidémií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu velmi vhodné stanovit ApoB, protože odráží počet všech aterogenních částic plazmy. Apolipoprotein A - ApoA je naopak nosičem antiaterogenních částic. U diabetiků je ApoB lepším prediktorem KV rizika než LDL-chol nebo non-HDL-chol a je také vhodné stanovit poměr ApoA:ApoB (75).*

*Lipoprotein (a)* je modifikovanou LDL částicí. Je strukturálně podobný plasminogenu, takže ovlivňuje fibrinolýzu. Podporuje též shlukování makrofágů a tvorbu pěnových buněk a následně aterosklerotických plátů. Lp(a) byl zvýšen u diabetiků 2. typu s DR oproti nemocným bez DR. Jeho zvýšení zvyšovalo mortalitu u nemocných s ICHDK a inzulinodepenetním DM2. Obecně je vyšší hladina přítomna u nemocných s předčasnou manifestací aterosklerózy (77).

Tabulka uvádí doporučené hodnoty lipidogramu pro diabetiky dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidémií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu z r. 2007 (75).

	DM - primární prevence	DM - sekundární prevence či průkaz subklinické aterosklerózy
Celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5	< 4,0
LDL cholesterol (mmol/l)	< 2,5	< 2,0 (1,5 u velmi rizikových)
NonHDL cholesterol (mmol/l)	< 3,3	< 2,8
Apo B (g/l)	< 0,9	< 0,8

Dle statistických údajů trpí nějakou formou dyslipidémie 60 % nemocných s DM2. Základním předpokladem léčby dyslipidémie je dodržování režimových opatření – dieta, pohyb, nekouření - a dobrá kompenzace DM.

V Heart Protection Study (*HPS*) bylo diabetické podskupině podáváno 40 mg simvastatinu a došlo ke snížení hladiny LDL-chol v průměru o 1,5 mmol/l. Významně se snížila incidence prvního IM a smrti z koronárních příčin o 27% a CMP o 25%. Snížení

hladiny LDL-chol o 1 mmol/l přineslo snížení incidence koronární příhody u diabetiků bez ICHS o 25%. Snížení KV rizika nebylo závislé na pohlaví, věku, kreatinémii, hmotnosti ani kompenzaci DM a výskyt nežádoucích účinků byl minimální. Tato studie přinesla de facto první významné důkazy o tom, že diabetici v primární i sekundární prevenci profitují ze snížení LDL-chol statinem bez ohledu na vstupní hodnoty lipidogramu. Nebyla nalezena hranice snížení LDL-chol, za níž nemá již další snižování význam (čím níže, tím lépe) a výsledky studie posunuly současná doporučení blíže k agresivnímu snižování hodnot LDL-chol u diabetiků (78).

Klíčovou studií, která udala cílové hodnoty lipidogramu u diabetiků 2. typu byla studie *CARDS* (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). Byli zde zařazeni diabetici 2. typu v primární prevenci KVO, s anamnézou mvk DM, arteriální hypertenze nebo kouření, popřípadě s kombinací těchto rizikových faktorů, kteří měli koncentraci LDL-chol nižší než 4,14 mmol/l a v té době jich 2/3 splňovaly doporučení pro kontrolu lipidogramu dle American Diabetes Association. Studie byla předčasně ukončena, protože profit z léčby statiny ve studii byl tak velký, že bylo dosaženo ukazatele pro ukončení studie. V atorvastatinové větvi studie došlo oproti placebo ke snížení KV příhod o 37%. V odděleném hodnocení se snížil počet akutních srdečních příhod o 36%, počet revaskularizačních výkonů na srdečních tepnách o 31%, počet ischemických CMP o 48% a celková mortalita klesla o 27% v atorvastatinové skupině, aniž došlo ke zvýšení nežádoucích účinků léčby. Autoři uzavírají výsledky studie s tím, že všichni nemocní s DM2 by měli být léčeni statinem a že nemocní bez této léčby by měli být spíše výjimkou, pokud bude jejich KV riziko opravdu nízké (79).

Typické poruchy lipidogramu u nemocných s DM – zvýšené *triglyceridy* a snížený *HDL-chol* – upravují fibráty. Cílová hladina triglyceridů ani HDL-chol není v Českých doporučeních definována, hodnoty jsou uvedeny pouze jako optimální (75). Hodnoty triglyceridů vyšší než 1,7 mmol/l a HDL-chol nižší než 1,0 mmol/l u mužů a 1,2 mmol/l u žen jsou považovány za ukazatele zvýšeného KV rizika. Zvýšení HDL-chol o 0,026 mmol/l bylo provázeno ve studii *PROCAM* (Prospective Cardiovascular Munster study) snížením rizika KV příhody o 2% u mužů a 3% u žen (80).

Ve studii *VA-HIT* (Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial) bylo prokázáno, že muži s manifestní aterosklerózou, kteří byli léčeni gemfibrozilem a měli DM nebo vysoké hladiny lačného inzulínu, měli po 5 letech sledování nižší výskyt KV příhod než placebová skupina (17,3 vs 21,7%, redukce RR 22%,  $p < 0,001$ ). Došlo k signifikantnímu vzestupu HDL-chol a poklesu hladiny triglyceridů beze změn hladiny LDL-chol (81).

Ve studii *DAIS* (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) byli diabetici 2. typu léčeni fenofibrátem. Bylo stanoveno ApoB, velikost LDL částic byla vyšetřena na začátku a konci studie pomocí elektroforézy a angiograficky byla zjišťována progresse aterosklerózy. Velikost LDL částic se spolu s efektem samotného LDL-chol a ApoB podílela na zvýšené aterogenezi. Farmakoterapie fenofibrátem měnila spektrum LDL částic směrem k větším a lze ji tedy prohlásit za antiaterogenní (82).

Vzhledem k tomu, že doposud chyběla bližší data týkající se KV mortality a morbidity u diabetiků léčených fibrátem, byla navržena a provedena studie *FIELD*. Byli zařazeni diabetici 2. typu ( $n = 9795$ ) ve věku 50 – 75 let. Nemocní byli randomizováni na 200 mg mikronizovaného fenofibrátu nebo placebo. Vstupní celkový cholesterol byl 3,0 – 6,5 mmol/l a triglyceridy 1,0 – 5,0 mmol/l. Během studie ale bylo možno přidat jakoukoliv hypolipidemickou léčbu, která ve studii nebyla zkoumána, takže na konci sledování užívalo v placebové skupině 36% nemocných statiny a ve fenofibrátové pouze 19%. Nebylo prokázáno signifikantní snížení primárního cíle - celkové ani KV mortality pomocí léčby fenofibrátem, nicméně signifikantně poklesl počet nefatálních IM a revaskularizací. Pokud byly v analýze pominuty účinky statinů, snížil fenofibrát celkovou a KV mortalitu o signifikantních 19% a výskyt všech KV příhod o 11% ( $p = 0,035$ ). Nicméně hlavním důvodem, proč výsledky studie *FIELD* nevyzněly příznivěji, byl nevhodný výběr nemocných, protože bylo zařazeno mnoho diabetiků, kteří neměli typickou inzulinorezistentní dyslipidémii, ale často izolovanou hypercholesterolémii a normální hodnoty triglyceridů a HDL-chol. Primární cíl celého souboru poklesl při léčbě fibrátem o nesignifikantních 11%, ale ve skupině se smíšenou dyslipidémií o signifikantních 26% ( $p = 0,01$ ). Důležité výsledky přinesla podstudie u 1012 probandů zaměřená na DR. Nemocní léčení fibrátem zaznamenali rozvoj DR méně často a ti, kteří již DR trpěli, měli menší potřebu laserové léčby a byla signifikantně zpomalena progresse DR dle oftalmologických kritérií ETDRS ( $p = 0,004$ ). Snížení souhrnného kompozitního rizika progresse DR, makulárního otoku a léčby laserem bylo významné ve prospěch terapie fibrátem o 31% ( $p = 0,022$ ) (24). Také bylo sníženo RR MAUR nebo navozena její regrese o 14% ( $p = 0,002$ ) a snížena nutnost amputace dolních končetin o 38% ( $p = 0,011$ ). Byla tedy prokázána účinnost fibrátů v prevenci MVK i mvk DM2 u nemocných s typickou diabetickou inzulinorezistentní dyslipidémií. Důležitým výsledkem studie *FIELD* je, že léčba fibráty i kombinací se statiny je velmi bezpečná, což bylo prokázáno na velkém počtu nemocných (83).

Podle současných expertů v lipidologii je léčba fibráty hodnocena jaké přínosná pro nemocné s DM i u nemocných léčených statiny, neboť snižuje výskyt a progresi mvk a

redukuje reziduální KV riziko. Výsledky studie *SAFARI* (Simvastatin Plus Fibrate for Combined Dyslipidaemia) ve 12týdenním sledování více než 600 probandů se smíšenou dyslipidémií s neuspokojivými hodnotami triglyceridů a HDL-chol ukazují na bezpečnost této léčby, na statisticky významné snížení LDL-chol (zejména redukce malých denzních aterogenních LDL částic o 56%) a triglyceridů a statisticky významné zvýšení HDL-chol kombinací léčbou 20 mg simvastatinu se 160 mg fenofibrátu ve srovnání s monoterapií simvastatinem 20 mg (vše  $p < 0,001$ ) (84). Další právě probíhajícími studie týkající se profitu a bezpečnosti kombinované hypolipidemické terapie je studie *ACCORD*, jejíž výsledky očekáváme v r. 2009 (85).

### **1.8 C-reaktivní protein a kardiovaskulární riziko**

Ateroskleróza je zánětlivým procesem v cévní stěně. Proto byly zkoumány zejména látky bílkovinné povahy, které by se mohly stát markery cévního zánětu a tím pádem by zjednodušily a usnadnily neinvazivní diagnostiku aterosklerotického procesu. Nejvíce pozornosti bylo věnováno C-reaktivnímu proteinu (CRP); CRP je proteinem akutní fáze zánětu a vzniká zejména v hepatocytech a adipocytech pod vlivem cytokinů, a to zejména interleukinu IL-6 a tumor necrosis faktoru alfa (86). Ve více než třiceti studiích bylo prokázáno, že jedinci se zvýšenou plazmatickou koncentrací CRP měli vyšší prevalenci projevů aterosklerózy a recidiv aterosklerotických příhod než jedinci s nižšími hladinami CRP ve skupině nemocných se srovnatelným KV rizikem.

Hodnoty, které ukazují na endoteliální zánět, se pohybují pod hranicí citlivosti stanovení CRP jako markeru systémového zánětu. Proto je CRP pro účely výzkumu aterosklerózy stanovováno ultrasenzitivní metodou – high sensitive CRP – hsCRP, která je citlivá až k hodnotám 0,3 mg/l. Je doporučován lačný odběr, v dostatečném časovém odstupu od jakéhokoliv systémového zánětlivého onemocnění. Pro stratifikaci KV rizika v primární prevenci KVN dle hsCRP byla vytvořena americká doporučení společně v Centers for Disease Control and Prevention a American Heart Association (CDC/AHA) (87).

Kardiovaskulární riziko je stratifikováno dle tabulky:

Hodnota hsCRP v mg/l	KV riziko
< 1	nízké
1-3	průměrné
> 3	vysoké

Toto rozdělení bylo získáno zprůměrováním hodnot hsCRP v obecné populaci a jeho rozdělením do tercilů. U nemocných v sekundární prevenci považujeme za hodnotu predikující rekurenci KV příhody  $> 3$  mg/l. Pokud je hodnota hsCRP vyšší než 10 mg/l, je většinou přítomen systémový zánět a odběr krve opakujeme dva týdny po vyléčení.

Opakovaně bylo prokázáno, že zvýšená hladina hsCRP byla v asociaci s rizikovými faktory aterosklerózy, a také nezávisle a sama spojena s vyšším rizikem KV příhod (88), a to i u diabetiků 2. typu (89). U doposud zdravých mužů predikuje v dlouhodobém výhledu vyšší hladina hsCRP vyšší riziko prvního IM, ischemické CMP, ICHDK a vyšší celkovou mortalitu a koreluje s výší KV rizika, a to i po adjustaci na věk, kuřácké návyky, hladiny plazmatických lipidů, TK a přítomnost DM, což bylo potvrzeno ve Framinghamské studii i studii *MONICA* (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease) (90). Zvýšené CRP nicméně koreluje s věkem, kouřením, hypertenzí, body mass indexem, metabolickým syndromem (MS), přítomností DM2, sníženou fyzickou aktivitou a sérovými koncentracemi homocysteinu a Lp(a) (91), kdy nejvyšší hodnoty CRP měli nemocní s kumulací KV rizikových faktorů.

Existují data dokládající, že CRP je nezávislý rizikový faktor aterosklerózy, ale i data, která tomuto odporují. Metaanalýza jedenácti populačních studií zkoumajících CRP ukázala dvakrát zvýšené riziko pro velké KV příhody pro osoby v horním tercilu hodnot CRP oproti osobám v dolním tercilu CRP, kdy riziko bylo nezávislé na hodnotách lipidogramu, nicméně podstudie v této metaanalýze neprokázaly nezávislost CRP jako KV rizikového faktoru po adjustaci na tradiční rizikové faktory (92), podobně jako některé observační studie, např. *NHANES* (National Health and Nutrition Study) (93).

V nejrozsáhlejší studii řešící tuto otázku bylo zařazeno 2459 nemocných s anamnézou IM nebo smrti z KV příčin, kteří byli porovnání s 3969 kontrolami bez KVO. Nemocní byli sledováni celých osmnáct let a ti v tercilu s nejvyšším CRP ( $>2,0$  mg/l) měli 1,92 krát vyšší RR KV příhody než nemocní v tercilu s nejnižším CRP ( $<0,78$  mg/l). Poté, co byly výsledky adjustovány na věk, pohlaví, KV rizikové faktory a rok zařazení do studie, kleslo RR na 1,45. I přes nižší hodnotu RR zůstalo CRP nezávislým rizikovým faktorem, ale jeho prediktivní hodnota byla nižší než u celkového chol, arteriální hypertenze nebo anamnézy kouření. V následující metaanalýze zahrnující již 22 studií bylo zařazeno 7068 nemocných a RR KV příhody bylo vyšší v horním tercilu hodnot CRP oproti dolnímu tercilu 1,58 krát (CI 1,48 – 1,68) (94).

Nemocní léčení statinem mají oproti placebo nižší hladiny CRP. Jejich následná nižší incidence KV příhod není závislá pouze na snížení hodnot LDL-chol. V průměru klesají



hladiny CRP po dvou týdnech terapie statinem o 15-25% (96), což by mohlo potvrzovat antiinflatorní efekt léčby statinem. Mnoho autorů prokázalo signifikantní snížení hladin CRP při terapii fibrátem (97). Podobné důkazy existují pro některé ACE-I, sartany, glitazony, protidestičkové léky včetně aspirinu, vitamin E a dokonce betablokátory, zatímco vitamín C, perorální estrogeny a hydrochlorothiazid jsou v tomto směru neúčinné (98).

Názory na doporučení stanovení hladiny CRP jako screeningového vyšetření k určení KV rizika v obecné populaci se různí (87), zejména pro nejasný cost and benefit tohoto testu. Doposud nebylo prokázáno, zda je CRP markerem rizika či rizikovým faktorem, který je nutno ovlivňovat. V predikci KV rizika by mohlo být použito jako doplněk tradičních rizikových faktorů.

### ***1.9 Deprese, inzulínová rezistence a diabetes***

Deprese je charakterizována jako patologicky smutná nálada a může být dělena na mírnou, střední a těžkou. Dle desáté Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD-10) se projevuje déle než dva týdny trvajícími příznaky, mezi které patří: smutek po většinu dne, snížení zájmu nebo potěšení ve většině denních aktivit a dříve příjemných činnostech, pokles energie nebo zvýšená unavitelnost, poruchy spánku, psychomotorická agitovanost či retardace, změny chutě k jídlu s neúmyslnou změnou hmotnosti, potíže s koncentrací a rozhodováním, pocity viny a méněcennosti či sebevražedné myšlenky (99).

Metabolický syndrom je pod nejrůznějšími názvy znám již déle než sto let. Poprvé jej patofyziologicky definoval G.M. Reaven r. 1988 jako soubor hypertriglyceridémie, sníženého HDL-chol a arteriální hypertenze. Od té doby se stal MS závažným paradigmatickým v klinické praxi i výzkumu KV chorob (100). Řada odborníků, stejně jako Reaven, pokládá inzulínovou rezistenci za základní patofyziologickou poruchu. Na jejím podkladě pak vzniká kompenzatorní hyperinzulinémie a ta se podílí na vzniku ostatních charakteristik typických pro MS, jako jsou právě hypertenze, dyslipidémie (zvýšené triglyceridy, větší počet malých denzních LDL částic, nízký HDL-chol), abdominální obezita aj. Kardiovaskulární riziko u osob s MS je jistě zvýšeno díky patofyziologickým jevům spojujícím zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému a inzulínovou rezistenci. Diagnóza MS je dosti obtížná, protože MS se u jedinců s genetickou predispozicí vyvíjí postupně v závislosti na vnějších faktorech, zejména nevhodném životním stylu, který s sebou přináší hyperalimentaci, nedostatek pohybu a stres. Stanovení diagnózy MS prošlo v uplynulých letech mnoha změnami a definice vznikající od 90. let minulého století nejsou jednotné. V roce 1999 vznikly dokonce dvě definice MS, které se dnes již neuplatňují. Skupina expertů WHO

(Světové zdravotnické organizace) se soustředila na osoby s porušenou tolerancí glukózy či s DM2 a jiní skupina nazvaná EGIR (the European Group for study of Insulin Resistance) vyhledávala inzulinorezistentní osoby dle lačné inzulinémie, o níž je dnes známo, že nemá vysokou senzitivitu pro zachycení inzulinové rezistence. Od r. 2001 máme k dispozici kritéria dobře použitelná v praxi. Dle kritérií National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) je MS definován přítomností tří s následujícími pěti faktorů (101). Tato definice byla a je nejčastěji využívána v klinické praxi i ve výzkumu.

Zvýšený obvod pasu	$\geq 102$ cm u mužů $\geq 88$ cm u žen
Zvýšené triglyceridy	$\geq 1,7$ mmol/l nebo specifická léčba
Snížený HDL-chol	$< 0,9$ mmol/l u mužů $< 1,3$ mmol/l u žen nebo specifická léčba
Zvýšený TK	STK $\geq 130$ mmHg a/nebo DTK $\geq 85$ mmHg nebo antihypertenzní léčba
Zvýšená lačná glykémie	$\geq 6,1$ mmol/l nebo specifická léčba

Chol = cholesterol, STK = systolický krevní tlak, DTK = diastolický krevní tlak, DM = diabetes mellitus

Přísnější kritéria stanovila IDF – International Diabetes Federation r. 2005 (3):

Vždy zvýšený obvod pasu $\geq 102$ cm u mužů a $\geq 88$ cm u žen s ohledem na etnické rozdíly a přítomnost minimálně dvou z následujících faktorů:	
Zvýšené triglyceridy	$\geq 1,7$ mmol/l nebo specifická léčba
Snížený HDL-chol	$< 0,9$ mmol/l u mužů $< 1,1$ mmol/l u žen nebo specifická léčba
Zvýšený TK	STK $\geq 130$ mmHg a/nebo DTK $\geq 85$ mmHg nebo antihypertenzní léčba
Zvýšená lačná glykémie	$\geq 5,6$ mmol/l nebo specifická léčba, diagnóza DM2

Chol = cholesterol, STK = systolický krevní tlak, DTK = diastolický krevní tlak, DM = diabetes mellitus

V těchto kritériích je nutnou podmínkou pro diagnózu MS přítomnost abdominální obezity a k tomu jsou nutné další dva faktory shodné s definicí ATP III, ale některé jejich hodnoty jsou zpřísněny. Tuto definici IDF preferují diabetologové a obezitologové. Český institut metabolického syndromu používá definici, která je průnikem dvou předchozích – je nutná přítomnost nejméně tří rizikových faktorů, a to obvodu pasu  $\geq 102$  cm u mužů a  $\geq 88$  cm u žen, triglyceridy  $\geq 1,7$  mmol/l, HDL-chol  $< 0,9$  mmol/l u mužů a  $< 1,3$  mmol/l u žen, TK  $\geq 130/85$  mmHg a glykémie nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l (95). Pro spojitost hyperinzulinémie a rizikových faktorů ICHS existují i česká data z prospektivní studie ukazující na vyšší prevalenci arteriální hypertenze, obezity a častější rozvoj KV komplikací u osob s hyperinzulinémií oproti kontrolní skupině bez hyperinzulinémie (102). Jelikož je MS reverzibilním stavem, je třeba hledat cesty k zastavení jeho vývoje do stadia DM, aterosklerózy a KV chorob. U postižených jedinců je třeba zahájit co nejdříve nefarmakologickou intervencí dietou, pohybem a nekouřením. Nejvíce údajů existuje o protektivním vlivu nefarmakologické léčby. Zatím neexistuje jediný lék, který by vyřešil všechny rizikové faktory MS. Zatím používáme farmakoterapii jednotlivých složek - metabolicky výhodnými antihypertenzivy (ACE-I, sartany, kalcioví antagonisté, agonisté imidazolinových receptorů), hypolipidemiky a léky snižujícími inzulínovou rezistenci (metformin, thiazolidindiony).

Souvislosti inzulínové rezistence a deprese jsme si dlouhou dobu nevšimli, ačkoliv důkazy o poruše utilizace glukózy u nemocných trpících depresivní poruchou přinesl van Praag již v roce 1965 (103). Souvislost MS a deprese může být zprostředkována poruchou metabolismu serotoninu v mozku u obou těchto patologických stavů (104).

Prevalence deprese v obecné populaci se pohybuje mezi 2 a 9%. U dospělých nemocných s DM je její výskyt významně vyšší než v nediabetické populaci. Uvádíme údaje získané z metaanalýzy více než 40 provedených studií. V polovině těchto studií byla k dispozici kontrolní nediabetická skupina. Přítomnost deprese u diabetiků byla dvakrát vyšší a nelišila se dle pohlaví, typu DM či zkoumané populace. Prevalence deprese u žen s DM byla signifikantně vyšší než u mužů s DM (28% oproti 18%). Důležité je zjištění, že deprese diagnostikovaná přímým pohovorem se zkoušejícím byla přítomna v 11%, kdežto dotazníkovou metodou v 31%. Použité dotazníky přitom neukazovaly rozdíly (105).

Diabetici s depresí mají menší adheenci k režimovým opatřením než diabetici bez deprese a obecně hůře spolupracují s ošetřujícím personálem. Problém se týká diety a cvičení, péče o nohy, ale také užívání doporučených léků či selfmonitorinku glykémie (105). Depresivní diabetici mají horší kompenzaci DM, která se může zlepšit při léčbě antidepressivy

(106). Vliv deprese na lipidogram je zkoumán a data týkající se jednotlivých složek lipidogramu či hodnot TK se v provedených studiích dosti liší.

Metaanalýza dostupných studií zabývajících se depresí a DM ukázala statisticky významnou spojitost mezi depresí a MVK i mvk. Výskyt i tíže deprese přitom stoupal s tíží dané komplikace. V diskuzi této metaanalýzy je ovšem položena otázka, zda je primární deprese a pak vznikají komplikace, či zda je deprese důsledkem přítomných komplikací (107).

## 2. CÍL VÝZKUMU

Přestože diabetes mellitus 2. typu představuje vysoké riziko pro kardiovaskulární choroby a další komplikace, nebylo dosud provedeno dostatek studií, které by byly zaměřeny výhradně na tyto nemocné a na jejich primární nebo sekundární prevenci vaskulárních komplikací. Proto byl aplikován v rámci Výzkumného projektu podpořeného Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví ČR, registrační číslo: NR8279-3/2005 náš výzkumný úkol: „Kardiovaskulární profil, úroveň jeho kontroly a vztah ke komplikacím u diabetiků 2. typu“. Řešitelkou byla prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. a já jsem byla spolupracovnicí řešitelky.

Byly stanoveny následující cíle:

1. Zjištění úrovně kontroly standardních rizikových faktorů podle současných Doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob v dospělé populaci.
2. Analýza výskytu makro- a mikrovaskulárních komplikací a jejich souvislosti s některými anamnestickými, antropometrickými, metabolickými a hemodynamickými ukazateli.
3. Zkoumání ukazatele systémového zánětu hsCRP jako prediktoru kardiovaskulárního rizika.
4. Hodnocení kalciového skóre koronárních tepen u asymptomatických diabetiků a jeho posouzení jako ukazatele kardiovaskulárního rizika.
5. Průběžné sledování výskytu nových makro- a mikrovaskulárních komplikací a příčin úmrtí v souboru diabetiků 2. typu.
6. Zkoumání souvislosti deprese, inzulínové rezistence a diabetu.

### **3. SOUBOR A METODY**

#### ***3.1 Soubor***

Zkoumaný soubor tvoří 415 nemocných s DM2. Všichni tito nemocní jsou pravidelně sledováni v jedné ze dvou odborných diabetologických ambulancí nebo v Centru preventivní kardiologie 2. interní kliniky Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Plzni. Všichni zařazení pacienti vstupovali do sledování po předchozím poučení a dobrovolně, podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie a k dalšímu sledování. Nemocní byli zařazováni tak, jak byli pozváni do ambulancí v letech 2005-2006.

##### *3.1.1 Zařazovací kritéria:*

1. Diabetes mellitus 2. typu
  - a) podle anamnézy
  - b) glykémie nalačno z žilní krve vyšší než 7 mmol/l po osmihodinovém lačnění, hodnota ověřena alespoň dvakrát
  - c) glykémie za 2 hodiny při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT) v plazmě 11 mmol/l a více (73)
2. Muži a ženy ve věku nad 35 let

##### *3.1.2 Vylučovací kritéria:*

1. Osoby 35 let a mladší
2. Nemocní po akutní KV nebo jiné vaskulární intervenci či příhodě před méně než 3 měsíci
3. Nemocní s těžkou hepatopatií (3x zvýšené AST a ALT) nebo s pankreatitidou
4. Nemocní s renálním selháváním (kreatinin > 200  $\mu$ mol/l)
5. Nemocní s těžkým srdečním selháním (NYHA III a IV)
6. Nemocní s maligními nádory
7. Nemocní s duševními chorobami a nespolupracující nemocní

#### ***3.2 Anamnéza***

Anamnestické údaje byly získány z dostupné zdravotnické dokumentace, nemocní vyplnili sami nebo za pomoci zdravotní sestry námi sestavený anamnestický dotazník (viz.

konec kapitoly) a zodpověděli při osobním pohovoru chybějící otázky. Nemocný uvedl výskyt KV rizikových faktorů mezi příbuznými prvního řádu. Nemocní udali kuřácké návyky a byli rozděleni dle platné definice WHO (108), kdy první dvě položky byly spojeny pod pojem kuřák:

Pravidelný (denní) kuřák	Kouří v době šetření nejméně jednu cigaretu denně.
Příležitostný kuřák	V době šetření kouří, ale méně než jednu cigaretu denně.
Bývalý kuřák	Kouřil (během života vykouřil více než 100 cigaret, ale v době šetření již rok a více nekouří).
Nekuřák	Nikdy nevykouřil 100 a více cigaret.

Snažili jsme se vypátrat délku trvání DM, dyslipidémie a arteriální hypertenze, délku specifické farmakoterapie těchto chorob. Tázali jsme se na jednotlivé makro- a mikrovaskulární komplikace DM a diagnostické či léčebné zákroky s nimi spojené. Pokud výše uvedené údaje nebylo možné získat od nemocného či z dostupné zdravotnické dokumentace, byl jako rok prvozáhytu těchto chorob nebo počátku léčby zvolen rok zařazení do studie.

### **3.3 Hemodynamické a antropometrické údaje**

Příležitostný krevní tlak (TK) jsme měřili po 5 minutách klidu vsedě standardním způsobem, tj. standardizovaným rtuťovým tonometrem s přesností na 2 mmHg dvakrát po sobě s odstupem dvou minut; hodnotu STK jsme odečítali v první fázi Korotkovových fenoménů a DTK v 5. fázi. Použili jsme vypočtený průměr. Tepová frekvence byla měřena po pěti minutách klidného sezení po dobu půl minuty. Měřili jsme tělesnou výšku v centimetrech a hmotnost s přesností na desetiny kilogramu (kg) v lehkém oblečení. Byl vypočten BMI v  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ . 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. Byl stanoven poměr pas/boky – waist to hip ratio (WHR). Bylo registrováno klidové 12-ti svodové EKG.

### **3.4 Laboratorní vyšetření**

Nemocným byla odebrána krev a moč k laboratorním analýzám při ambulantní kontrole v den odevzdání anamnestického dotazníku. Vzorokry krve byly odebrány venepunkcí do zkumavek Vacuette collection tubes (Greiner Bio One - Rakousko) v ranních hodinách po

dvanáctihodinovém lačnění. Nemocní netrpěli v době vyšetření žádnou interkurentní chorobou. Hematologická a biochemická vyšetření byla provedena týž den v laboratoři Ústavu klinické biochemie a hematologie Fakultní nemocnice v Plzni na Borech. Krev určená k radioimunoanalytickým (RIA) metodám byla centrifugována a plazma byla zamražena a skladována při - 80°C. Vzorky byly poté rozmrazeny a analyzovány hromadně v RIA laboratoři Oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice v Plzni na Borech.

#### 3.4.1 Stanovení hematologická

Krev ke stanovení krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem byla odebrána do zkumavek Vacuette collection tubes with K<sub>3</sub> EDTA od Greiner Bio One (Rakousko). Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem byl stanoven na automatickém analyzátoru firmy Beckman Coulter LH 750 (přístroj a reagentie Immunotech a.s.). Normální hodnoty hemoglobinu jsou stanoveny 130-173 g/l pro muže a 115-153 g/l pro ženy. Krev ke stanovení plazmatického fibrinogenu byla odebrána do zkumavek Vacuette collection tubes with Coagulation sodium citrate 3,2% od Greiner Bio One (Rakousko). Fibrinogen v plazmě byl stanoven na automatickém koagulometru ACL Advance (přístroj a reagentie Comesa s.r.o.). Normální hodnoty jsou 2-4 g/l.

#### 3.4.2 Stanovení biochemická

Vzorky krve byly odebrány venepunkcí do zkumavek Vacuette collection tubes with Serum sep. clot activator od Greiner Bio One (Rakousko) a zpracovány standardními biochemickými metodami. Názvy analytů, metodika jejich stanovení, dodavatel kitů, jednotky a referenční meze v naší laboratoři jsou uvedeny v následující tabulce.



Analyt	Metoda	Firma	Jednotky	Referenční meze
Na, K, Cl	ISE s ředěním	Olympus	mmol/l	134-145 3,8-5,2 97-108
Mg	ÚV enzymová	Dialab	mmol/l	0,8-1,1
glukóza	GOD-PAP fotometrie	Dialab	mmol/l	3,3-5,1
cholesterol	GOD-PAP	Dialab	mmol/l	3,8-5,2
triglyceridy	GOD-PAP	Dialab	mmol/l	0,9-1,7
urea	ÚV enzymová	Dialab	mmol/l	2,5-8,3
kreatinin	Jaffe bez deproteinace	Olympus	μmol/l	50-128 muži 40-120 ženy
Kyselina močová	enzymová fotometrická	Dot	mmol/l	200-420 muži 140-340 ženy
AST	IFCC 37o C	Dialab	μkat/l	0,1-0,67
ALT	IFCC 37o C	Dialab	μkat/l	0,1-0,67
GMT	IFCC 37o C	Human	μkat/l	0,25-1,77
AMS celková	IFCC 37o C	Dot	μkat/l	0,16-1,5
Celková bílkovina	biuret	Olympus	g/l	62-82
Albumin	BCG	Human	g/l	35-53
Celková bílkovina v moči	turbidimetrie	Roche	g/l. g/den	0,01-0,2
Mikroalbuminurie	imunoturbidimetrie	Kamiya Biomedical Company	ug/min	do 20
Moč chemicky	reflexní fotometrie	Roche	Arb. J.	
Moč morfologicky	průtoková cytometrie	Sysmex	Arb. J.	
HDL cholesterol	přímé stanovení enzymové	Human	mmol/l	1,4-1,6 muži 1,6-1,8 ženy
LDL cholesterol	výpočet		mmol/l	3,0-3,4
Apo A1	imunoturbidimetrie	Olympus	g/l	1,4-1,6
Apo B	imunoturbidimetrie	Olympus	g/l	0,8-0,9
Lp(a)	imunoturbidimetrie	Roche	mg/l	0,05-0,3
Homocystein	imunochemická	Carolina	μmol/l	5-15
hsCRP	imunoturbidimetrie	Orion	mg/l	0,25-0,56
HbA1c	HPLC	Tosoh	%	2,8-4,0

AST = aspartátaminotransferáza

ALT = alaninaminotransferáza

GMT = gamma-glutamyltransferáza

AMS = amyláza

HDL = high density lipoprotein

LDL = low density lipoprotein

Apo = apolipoprotein

Lp = lipoprotein

HsCRP = C-reaktivní protein stanovený ultrasenzitivní metodou

HbA<sub>1c</sub> = glykovaný hemoglobin

ISE = iontově selektivní metody

ÚV= fotometrická enzymová metoda s detekcí za pomoci ultrafialového záření

GOD – PAP = glucose oxiase/peroxidase 4-aminophenazone phenol

IFCC = International Federation of Clinical Chemistry

BCG = bromcresol green

HPLC = high performance liquid chromatography

### 3.4.3 Stanovení v radioimunoanalytické (RIA) laboratoři

Vzorky krve byly odebrány venepunkcí do zkumavek Vacuette collection tubes with Serum sep. clot activator od Greiner Bio One (Rakousko). Krevní vzorky sražené krve byly centrifugovány při 640 g. po dobu 10 min. Bylo odseparováno sérum a níže uvedenými metodami stanoveny výsledky. TSH je stanoveno metodou CLIA (chemiluminiscence, Dxl Beckham), s referenčním rozmezím 0,3-4,0 mIU/l, volné T4 metodou RIA (kompetitivní radioimunoanalýza - RadioImmunoAssay) od Immunotech, s referenčním rozmezím 11,5 – 23,0 pmol/l. C-peptid je stanoven metodou IRMA (sandwichová radioimunoanalýza, ImmunoRadioMetricAssay, Immunotech) s referenčním rozmezím 0,28-1,32 nmol/l a imunoreaktivní inzulin (IRI) metodou CLIA (viz výše, Dxl/Beckham) s referenčním rozmezím 4,3-19,9 mIU/l.

### **3.5 CT vyšetření koronárního řečiště na kalciové skóre**

U diabetiků bez anamnézy vaskulárního onemocnění bylo provedeno ve spolupráci s Radiodiagnostickou klinikou Fakultní nemocnice v Plzni CT koronárního řečiště s určením kalciového skóre - CAC. Principem vyšetření je nativní vyšetření srdce provedené pomocí synchronizace s EKG s kolimací 1,5-2,5 mm, které poskytuje zobrazení koronárních kalcifikací v celém objemu srdce. Pro hodnocení CAC se používají axiální obrazy v diastolické fázi srdečního cyklu. Vyšetření se provádělo na multidetektorovém tomografu Somatom Sensation 16 (výrobce Siemens, Forchheim, SRN). Prognostická a diagnostická hodnota vyšetření je pak určena po elektronickém zpracování za pomoci klasifikace Rumbergera et al. z r. 1998 na základě Agatstonova skóre (0-velmi nízké riziko, 1-10 nízké riziko, 11-100 zvýšené riziko, 101-400 vysoké riziko, 401 a více velmi vysoké riziko) (30). Negativní hodnota CAC skóre vylučuje koronární aterosklerózu, pozitivita potvrzuje její přítomnost (33). Senzitivita tohoto vyšetření kolísá v rozmezí 83-99% a specificita 93-98% (109).

### **3.6 Vaskulární komplikace diabetu**

#### 3.6.1 Makrovaskulární komplikace (MVK)

...neboli makroangiopatie či manifestní aterosklerotické vaskulární nemoci představovaly při zařazení nemocných do studie klinické formy ICHS, tj. stabilní anginu pectoris, stav po IM, stav po srdeční revaskularizaci, prokázanou němou ischemií myokardu. Při sledování nových MVK jsme navíc sledovali výskyt akutního IM, nestabilní anginy

pectoris a úmrtí uzavíraných jako náhlá srdeční smrt. Dalšími MVK byly ICHDK, sonograficky nebo angiograficky prokázaná významná symptomatická stenóza karotických nebo vertebrálních tepen a ischemické CMP. Ischemická CMP i tranzitorní ischemická ataka byly diagnostikovány neurologem (dle lékařské zprávy, CT mozku nebo neurologického vyšetření).

### 3.6.2 Mikrovaskulární komplikace (mvk)

...neboli mikroangiopatie zahrnovaly neurologem verifikovanou distální polyneuropatii dolních končetin, oční komplikace dle vyšetření oftalmologa tj. proliferativní a neproliferativní DR a makulopatii nebo stav po ošetření laserem. Mezi další mvk se řadily diabetická noha a diabetická nefropatie, kdy za hranici renálního postižení byla považována hladina kreatininu  $\geq 124 \mu\text{mol/l}$  u mužů a  $\geq 115 \mu\text{mol/l}$  u žen a/nebo ztráta bílkovin moči: MAUR v minimálně dvou opakovaných nočních sběrech moči = 20 - 200  $\mu\text{g/min}$  nebo AUR  $\geq 200 \mu\text{g/min}$  nebo manifestní PUR  $\geq 0,5 \text{ g/24hod.}$

### **3.7 Diagnostika deprese**

Ve studii provedené na našem souboru byly nemocným administrovány dotazníky ke zjištění přítomnosti a míry deprese. Nemocní dotazníky anonymně vyplnili a vrátili zpět. Pokud měli zájem, byly jim zaslány výsledky s komentářem a umožněna konzultace psychiatra. Jako kritérium pro konstatování depresivních symptomů jsme zvolili po dohodě s psychiatrem Zungovu sebesposuzovací škálu (Zung Selg-Rating Depression Scale ZSDS) s určením SDS indexu (111). SDS index je výstupem ZSDS s vyjadřuje prakticky míru depresivity. Dotazník se skládá z dvaceti otázek, které jsou zaměřeny na symptomy typické pro depresivní poruchu. Otázky jsou v deseti případech formulovány symptomaticky pozitivně a v deseti symptomaticky negativně a dle toho pak probíhá škálování na stupnici 1 – 4, kdy 1 znamená odpověď „někdy či zřídka“, 2 „někdy“, 3 „dost často“ a 4 „velmi často“. Získané body se pak sečtou a vydělením sumy 80, což je maximální možné dosažitelné skóre, a jejím násobením 100 získáme SDS index.

Je hodnocen následovně:

< 50 – bez depresivních symptomů

50 – 59 – mírná deprese

60 – 69 – středně těžká deprese

$\geq 70$  – těžká deprese

Všechny dotazníky byly administrovány v jarních měsících, čímž byl vyloučen vliv ročního období na depresivitu mezi jednotlivými nemocnými.

### ***3.8 Diagnostika metabolického syndromu***

Metabolický syndrom byl diagnostikován dle kritérií NCEP – ATP III popsanych v úvodu (101).

### ***3.9 Follow up – následné sledování***

Nemocní s DM2 byli sledováni do konce června 2007, kdy jsme zaznamenávali dle dostupné lékařské dokumentace nový výskyt výše zmíněných MVK a mvk a všech úmrtí včetně jejich příčiny a hledali jejich vztah k výše uvedeným anamnestickým, antropometrickým, hemodynamických a laboratorním faktorům a k výsledku CAC.

### ***4.0 Počítačová databáze***

Výzkumná databáze k zadávání všech získaných dat byla vytvořena v systému Windows Microsoft Office 2003 v programu Access. Nemocní byli v databázi registrováni číslem přiděleným v registru dle pořadí zařazení. Vedlejší soubor obsahoval klíč, kde byli nemocní vedeni pod přiřazeným číslem, jménem a rodným číslem, kdy ale jméno ani rodné číslo primárně nefigurovalo ve zdrojové databázi. Data byla chráněná lékařským tajemstvím a kromě výzkumného týmu k nim neměl nikdo jiný přístup.

### ***4.1 Statistické metody a zhodnocení***

Při hodnocení získaných dat byl soubor hodnocen jako celek, dále byl rozdělen podle pohlaví, přítomnosti MVK a mvk nebo do kvartilů dle sledovaných veličin. 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  $\chi$ -kvadrát testu.

## Registr diabetiků - anamnestický dotazník pro pacienty

Číslo v registru:

Dne.....

Zakřížkujte, prosím, odpovídající odpověď, popř. dopište.

### Vaše rodina:

1. Prodělal/a Váš otec, matka , sourozenci, děti srdeční infarkt?

a) ano

Kdo a v kolika letech?

.....

b) ne

c) nevím

2. Měli/mají Váš otec, matka , sourozenci, děti cukrovku?

a) ano

Kdo? .....

b) ne

c) nevím

3. Prodělal/a Váš otec, matka , sourozenci, děti mozkovou mrtvici?

a) ano

Kdo? .....

b) ne

c) nevím

4. Měli/mají Váš otec, matka , sourozenci, děti vysoký tlak?

a) ano

Kdo? .....

b) ne

c) nevím

5. Měli/mají Váš otec, matka , sourozenci, děti vysoký cholesterol?

a) ano

Kdo? .....

b) ne

c) nevím

6. Měli/mají Váš otec, matka , sourozenci, děti ischemickou chorobu dolních končetin?

a) ano

Kdo? .....

b) ne

c) nevím

### Vy a kouření

1. Nikdy jsem nekouřil/-a.

ano	ne
-----	----

2. Kouřím, ale ne denně.

ano	ne
-----	----

3. Kouřím denně, .....let.....cigaret denně.

4. Nyní již nekouřím, ale dříve jsem kouřil/-a.

ano	ne
-----	----

Kouřil/-a jsem ..... let ..... cigaret denně.

### Vy a káva

Vypiji ..... káv denně

### Vy a alkohol

1. Alkohol piji pravidelně.

ano	ne
-----	----

2. Alkohol piji příležitostně.

ano	ne
-----	----

3. Jsem úplný abstinent.

ano	ne
-----	----

Vypiji .....půllitrů piva týdně

Vypiji .....decilitrů vína týdně

Vypiji.....panáků tvrdého alkoholu týdně

### Vy a pohyb

1. Mám jen běžný pohyb, žádnou cílenou pohybovou aktivitu.

2. Chodím pěšky denně nejméně 30 minut.

3. Cvičím sám doma 30 minut nejméně 3x týdně.

4. Chodím organizovaně cvičit.

### Vaše práce

1. Pracující

2. Starobní důchodce

3. Invalidní důchodce

### Vaše vzdělání

1. Základní

2. Vyučen/-a

3. Maturita

4. Vysokoškolské

### Váš rodinný stav

1. Svobodný/-á

2. Ženatý/vdaná

3. Rozvedený/-á

4. Vdovec/vdova

**Rizikové faktory**

1. Jak dlouho nebo od kterého roku máte vysoký tlak?.....
2. Pokud užíváte léky na vysoký tlak, od kterého roku nebo jak dlouho?.....
3. Pokud máte vysoký cholesterol, jak dlouho?.....
4. Pokud užíváte léky na vysoký cholesterol, od kterého roku nebo jak dlouho?.....

**Vaše cukrovka**

1. Odkdy nebo jak dlouho máte cukrovku?.....
2. Jste jen na diabetické dietě, bez tabletek, bez inzulínu? 

ano	ne
-----	----
3. Užíváte tabletky na cukrovku? 

ano	ne
-----	----
4. Užíval/-a jsem tabletky na cukrovku, ale nyní je již neberu. 

ano	ne
-----	----
5. Pokud žíváte tabletky na cukrovku, jak dlouho?.....
6. Aplikuji si inzulín. 

ano	ne
-----	----
7. Dříve jsem si aplikoval/-a inzulín, nyní již ne. 

ano	ne
-----	----
8. Pokud si aplikujete inzulín, jak dlouho?  
.....

**Vaše srdce a cévy**

1. Prodělal/a jste srdeční infarkt? 

ano	ne
-----	----

  
Pokud ano, kolik infarktů a v kolika letech první?  
.....
2. Zadýcháte se při námaze? 

ano	ne
-----	----
3. Míváte bolesti na hrudi od srdce? 

ano	ne
-----	----
4. Máte diagnostikovanou anginu pectoris? 

ano	ne
-----	----

  
Pokud ano, který stupeň? .....
5. Prodělal/a jste někdy koronarografické vyšetření - nástřík srdečních tepen? 

ano	ne
-----	----
6. Prodělal/a jste někdy operaci srdce s bypassem? 

ano	ne
-----	----
8. Máte diagnostikovanou ischemickou chorobu dolních končetin, uzávěry tepen dolních končetin? 

ano	ne
-----	----

  
Pokud ano, který stupeň? .....
9. Máte bypass tepen pánevního řečiště, tepen dolních končetin? 

ano	ne
-----	----
10. Prodělal/a jste někdy operaci výdutě (aneurysmatu) aorty? 

ano	ne
-----	----
11. Máte srdeční arytmii - fibrilaci síní? 

ano	ne
-----	----
12. Máte zavedený trvalý kardiostimulátor? 

ano	ne
-----	----
13. Máte diagnostikované zúžení nebo sklerotické postižení krčních tepen? 

ano	ne
-----	----
14. Prodělal/a jste někdy mozkovou mrtvici? 

ano	ne
-----	----

15. Prodělal/a jste někdy krátkodobou ztrátu vědomí nebo poruchu vidění?	ano	ne
16. Máte na očích šedý zákal?	ano	ne
17. Prodělal/a jste operaci očí pro šedý zákal?	ano	ne
18. Máte poškození sítnice oka při cukrovce - diabetickou retinopatii?	ano	ne
19. Pokud ano, chodíte na ošetření laserem?	ano	ne
20. Prodělal/a jste někdy amputaci prstů nebo nohou kvůli cukrovce?	ano	ne
21. Máte diabetickou neuropatii, postižení nervů při cukrovce?	ano	ne
22. Máte klidové bolesti v nohách?	ano	ne



## Zungův dotazník

Přečtěte si, prosím, pečlivě každou větu. Ve sloupcích označte křížkem to pole, které nejlépe vyjadřuje, jak jste se cítil (-a) v průběhu posledních dvou týdnů.

Dodržíte-li dietu, u položek 5 a 7 odpovídejte, jako kdybyste na dietě nebyl (-a).

Zaznamenejte, prosím, odpověď na každou z 20 položek.

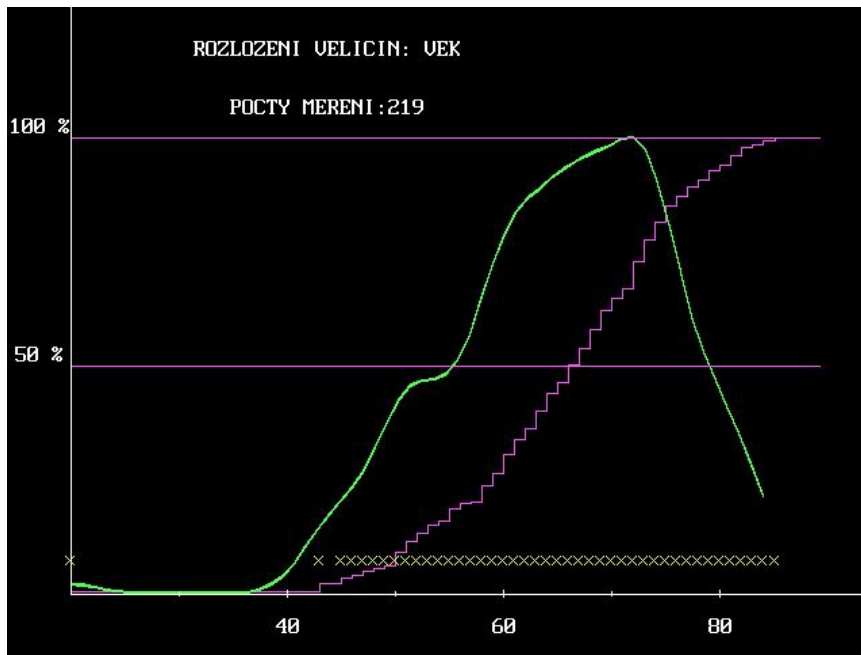
	Nikdy či zřídka	Někdy	Dosti často	Velmi často
1. Jsem smutný, skleslý a zkroušený.				
2. Ráno se cítím nejlépe.				
3. Jsou chvíle, kdy je mi do pláče.				
4. V noci mám potíže se spaním.				
5. Jím stejné množství jídla jako dříve.				
6. Sexuální život a myšlenky na něj mi stále činí potěšení.				
7. Všiml jsem si, že ubývám na váze.				
8. Mám potíže se zácpou.				
9. Srdce mi buší rychleji než obvykle.				
10. Unavím se i bez příčiny.				
11. Mám v hlavě jasno jako obvykle.				
12. Snadno zvládám totéž co dříve.				
13. Cítím nepokoj a nevydržím v klidu.				
14. Jsem plný naděje do budoucna.				
15. Jsem více podrážděný než obvykle.				
16. Snadno se rozhoduji.				
17. Cítím, že jsem užitečný a potřebný.				
18. Žiji plným životem.				
19. Cítím, že by bylo pro ostatní lépe, kdybych zemřel.				
20. Těší mne stejné věci jako dříve.				

## 4. VÝSLEDKY A DISKUZE

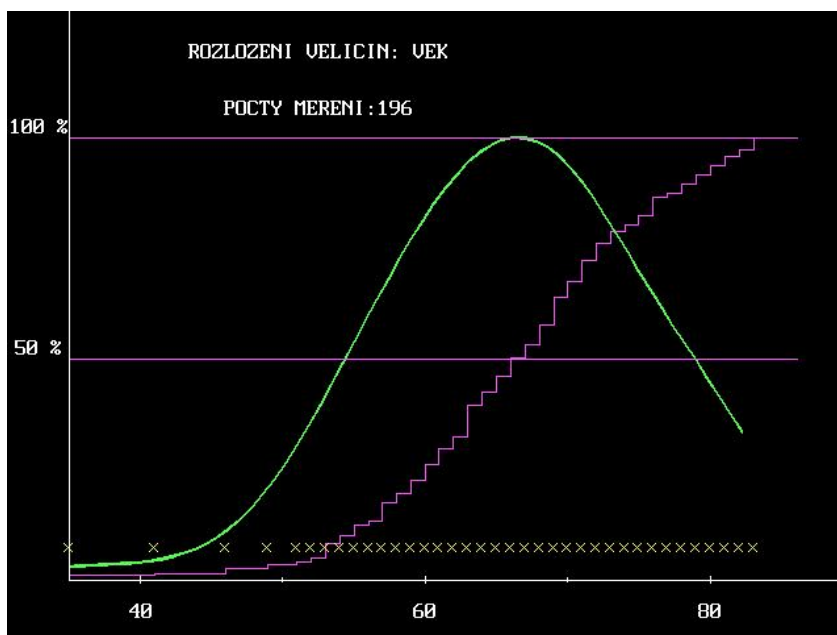
### **4.1 Základní charakteristika souboru:**

Do studie bylo zařazeno 415 nemocných s DM2 průměrného věku  $66 \pm 9$  let; pohlaví byla zastoupena proporcionálně - jednalo se o 219 mužů a 196 žen ( $p - NS$ ). Distribuční věkové křivky u mužů a žen jsou na obr. 1 a 2. Většina mužů i žen byla ve věku nad 50 let. Pouze 14 mužů a 7 žen bylo ve věku pod 50 let. Přehled průměrných hodnot sledovaných parametrů u mužů a žen (jejich rozdíly jsou hodnoceny nepárovým Wilcoxonovým testem) a u celého sledovaného souboru jsou uvedeny v tabulce 1. Celkem 95% nemocných s DM2 mělo zároveň v anamnéze diagnostikovanou arteriální hypertenzi. Mezi pohlavími jsme nenalezli rozdíl ve věku, trvání DM, arteriální hypertenze ani dyslipidémie. Mezi muži bylo statisticky významně více bývalých kuřáků než mezi ženami, ty byly naopak významně častěji nekuřačkami. Mezi nemocnými byli proporcionálně zastoupeni obyvatelé měst a vesnic. Důchodců bylo statisticky významně více než pracujících, a to u mužů i u žen ( $p < 0,01$ ), bez rozdílu mezi pohlavími. Obvod pasu byl významně vyšší u mužů než u žen, ale mezi pohlavími jsme nenalezli rozdíl v BMI ani hodnotách TK. Hladina celkového i LDL cholesterolu byla významně vyšší u žen než u mužů, ale muži a ženy se nelišili v hladině HDL cholesterolu ani v počtu aterogenních částic, tj. v hodnotě ApoB ani v hladině triglyceridů či Lp(a). Ženy měly vyšší průměrnou hladinu fibrinogenu a vyšší hodnoty hsCRP než muži. Muži měli vyšší hladinu kyseliny močové. Nenalezli jsme rozdíly v hladinách urey, kreatininu, glykémie, HbA<sub>1C</sub>, homocysteinu a v odpadu bílkoviny do moči či HOMA indexu.

**Obr. 1: Věková distribuce mužů**



**Obr. 2: Věková distribuce žen**



**Tabulka 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 dyslipidémie (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 <sup>2</sup> )	30,1 ± 5	30,9 ± 6	NS	30,5 ± 6
Pas (cm)	107 ± 12	104 ± 14	0,01	106 ± 13
STK (mmHg)	144 ± 18	146 ± 20	NS	145 ± 19
DTK (mmHg)	80 ± 11	80 ± 11	NS	80 ± 11
Celkový chol (mmol/l)	4,93 ± 1,09	5,30 ± 1,11	0,01	5,11 ± 1,11
LDL-chol (mmol/l)	3,14 ± 0,92	3,40 ± 0,96	0,05	3,26 ± 0,95
HDL-chol (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
Lp <sub>a</sub> (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
Urikémie (μmol/l)	356 ± 96	334 ± 93	0,05	346 ± 95
Glykémie (mmol/l)	9,27 ± 3,23	9,56 ± 3,78	NS	9,41 ± 3,50
HbA <sub>1C</sub> (%)	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
Hcy (μmol/l)	14 ± 4	15 ± 9	NS	14,7 ± 7

BMI = body mass index, STK = systolický krevní tlak, DTK = diastolický krevní tlak  
 Chol = cholesterol, Lp<sub>a</sub> = lipoprotein malé „a“, HbA<sub>1C</sub> = glykovaný hemoglobin, HOMA index  
 = homeostatis model assessment = lačná glykémie x lačný IRI / 22,5 ( index inzulinové  
 rezistence), MAUR = mikroalbuminurie, HsCRP = C-reaktivní protein stanovený  
 ultrasenzitivní metodou, Hcy = celkový homocystein v séru  
 NS = non-signifikantní tj. statisticky nevýznamný x±SD průměr ± standard deviation  
 (standardní odchylka).

## 4.2

### *1.cíl výzkumného projektu*

#### ***Kontrola standardních rizikových faktorů podle současných Doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob v dospělé populaci.***

Byla zpracována úroveň kontroly základních rizikových faktorů, jejichž cílové hodnoty uvádějí evropská i naše Společná doporučení prevence kardiovaskulárních nemocí v dospělém věku tj. krevního tlaku, glykémie a lipidových parametrů (tab. 2) (72).

**Tabulka 2: Doporučované cílové hodnoty rizikových faktorů u diabetiků (podle citace č.72)**

<b>Parametr</b>	<b>Jednotka</b>	<b>Cílová hodnota</b>
HbA <sub>1C</sub> dle IFCC	%	< 4,5
Glykémie v plazmě	mmol/l	≤ 6,0
Krevní tlak	mmHg	< 130/80
Celkový cholesterol	mmol/l	< 4,5 (*4,0)
LDL cholesterol	mmol/l	< 2,5 (*2,0 a méně)

HbA<sub>1C</sub> = glykovaný hemoglobin

IFCC – International Federation on Clinical Chemistry

\* v sekundární prevenci KVN a s průkazem subklinické aterosklerózy

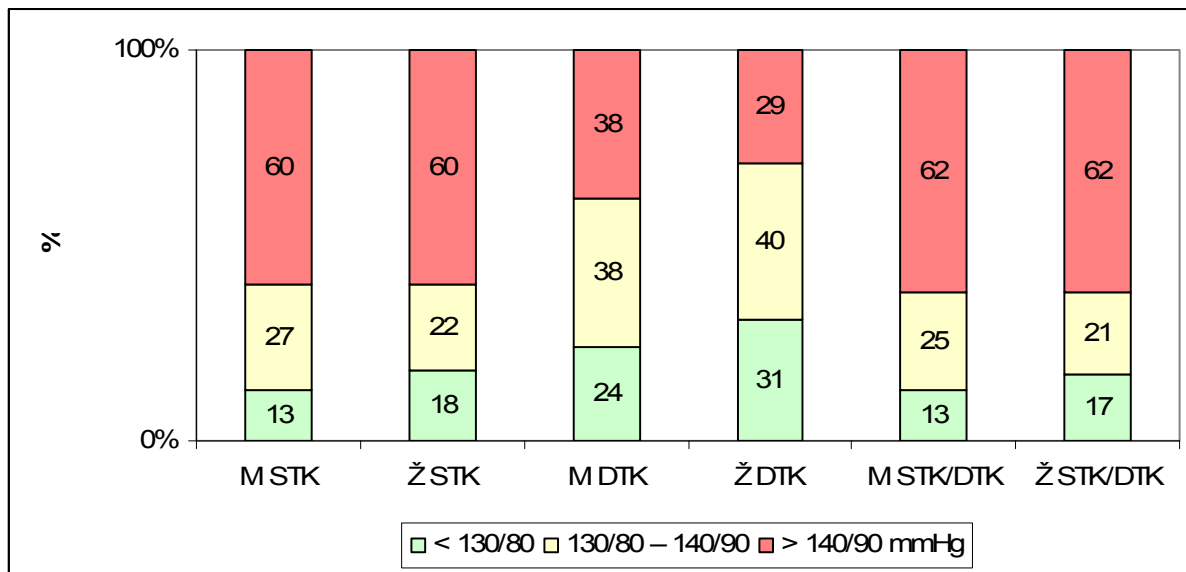
#### 4.2.1 Arteriální hypertenze

Celkem 95% souboru (206 mužů a 188 žen) bylo zároveň hypertoniky. Z tohoto souboru hypertoniků pouze 13% mužů a 18% žen dosáhlo STK pod 130 mmHg, DTK pod 80 mmHg 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 mmHg, TK nad 140/90 mmHg mělo 62% mužů i žen (obr. 3).

Léčba antihypertenzívy nebyla indikována pouze u 2% mužů a 2% žen s DM2 a s hypertenzí; 98% bylo léčeno antihypertenzívy, jejichž zastoupení ukazuje obr. 4. Téměř 90% antihypertenziv tvořily ACE-I nebo inhibitory AT1 receptorů pro angiotenzin II (sartany), téměř polovina našich hypertenzních diabetiků užívala blokátory kalciových kanálů. Monoterapie byla indikována u 40% nemocných, zatímco 60% diabetiků s hypertenzí mělo kombinovanou terapii 2-5 antihypertenzních léků (obr. 5 a 6). Hypertenzní diabetici užívali doporučené nebo nižší než doporučené dávky léků, maximální doporučené dávky jen sporadicky. Nejčastější kombinací antihypertenziv byla kombinace inhibitorů RAAS s blokátory kalciových kanálů. Nejčastějším 3. lékem bylo diuretikum u diabetiků bez ICHS a betablokátor u téměř všech diabetiků s ICHS. Léčba betablokátor a diuretiky byla statisticky významně více indikována u osob s ICHS (viz Příloha 2). Kombinace ACE-I se sartanem a betablokátor s diuretikem byla indikována pouze u několika pacientů. Nemocní léčení diuretiky užívali ve 2/3 indapamid, ostatní užívali hydrochlorothiazid, furosemid či verospiron, poslední dva jmenované zejména současně v léčbě srdečního selhání. Centrálně působící látky byly indikovány pouze jako součást léčby u 3- a vícekombinací antihypertenziv.

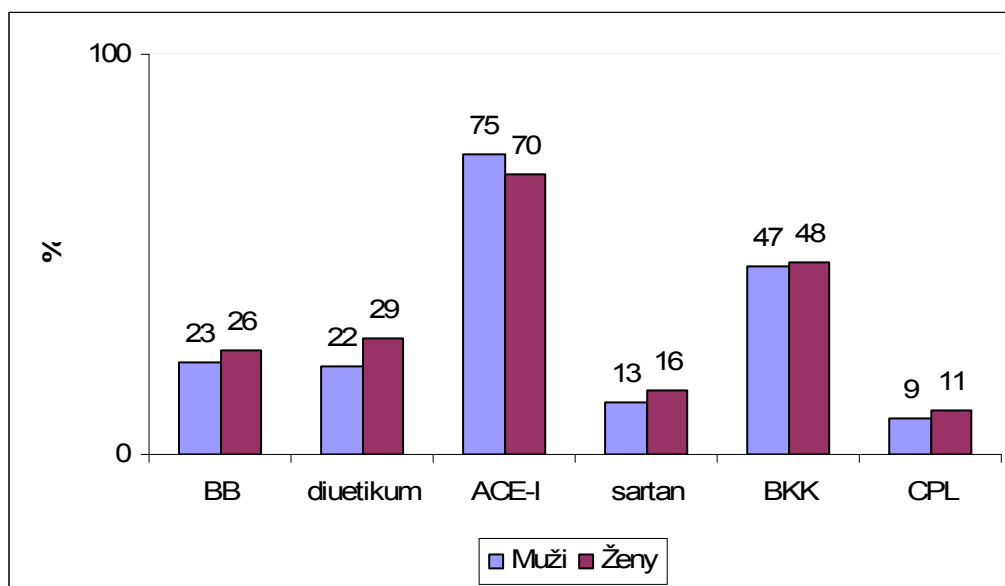
I když se nejedná o léky s antihypertenzním účinkem, zmíníme v této kapitole antiagregační léčbu. Antiagregancia užívali statisticky významně více nemocní v sekundární prevenci KVO ( $p < 0,01$ ) (také viz Příloha 2), konkrétně 50 osob v primární prevenci (17%) a 57 osob (51%) v sekundární prevenci ICHS.

**Obr. 3: Úroveň kontroly krevního tlaku v % z celkového počtu 206 mužů hypertoniků a 188 žen hypertoniček (n=394)**



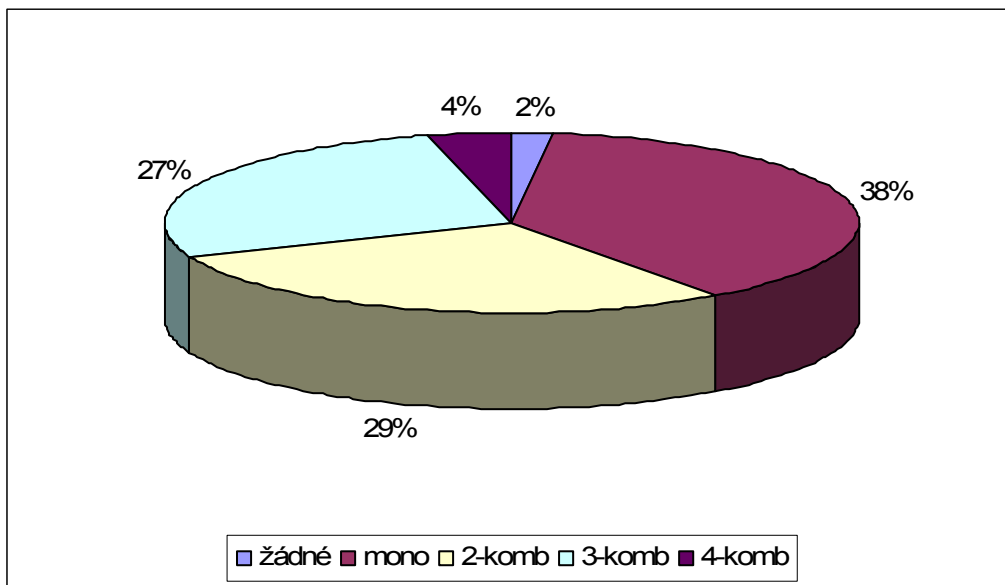
M = muži, Ž = ženy, STK = systolický krevní tlak, DTK = diastolický krevní tlak

**Obr. 4: Zastoupení jednotlivých antihypertenziv (%) u léčených hypertoniků (n=386)**

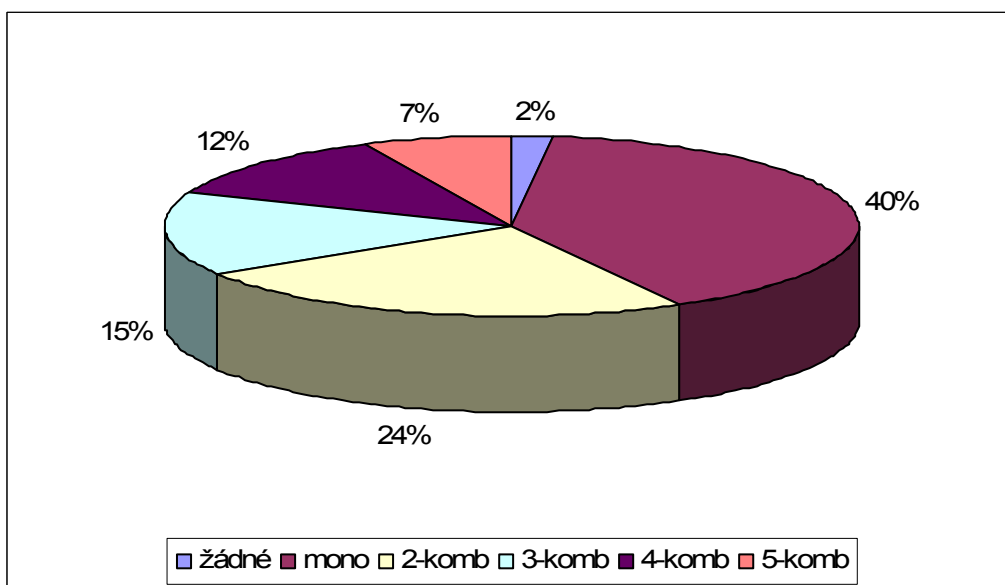


BB = betablokátory, ACE-I = inhibitory angiotenzin konvertující enzymu, BKK = blokátory kalciových kanálů, CPL = centrálně působící látky

**Obr. 5: Přehled kombinované terapie antihypertenzívy u mužů s hypertenzí (n=206)**



**Obr. 6: Přehled kombinované terapie antihypertenzívy u žen s hypertenzí (n=188)**



Mono = monoterapie, komb = kombinace

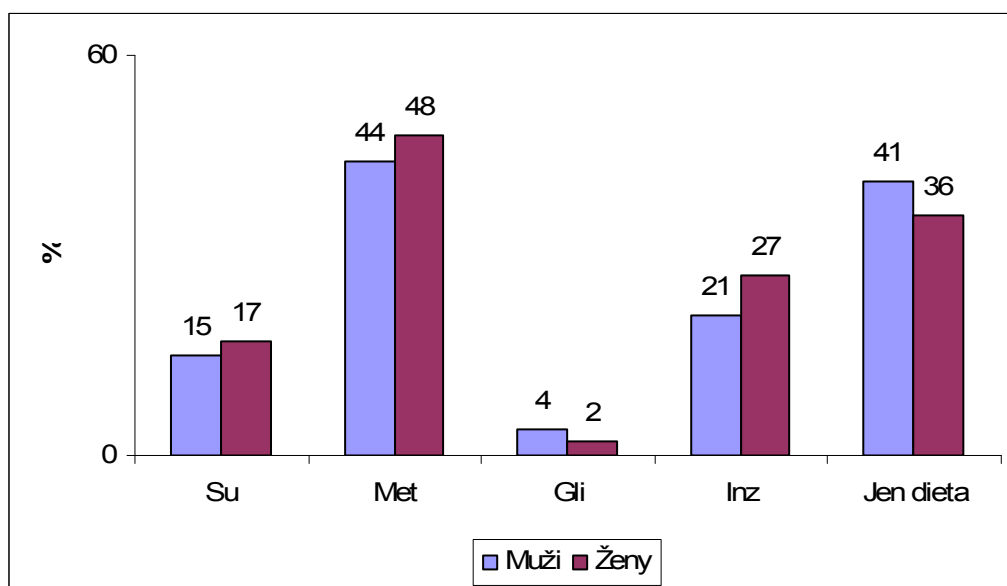


#### 4.2.2 Glykémie

Lačnou glykémii 6 mmol/l a méně dosáhlo pouze 10% mužů a 11% žen! Glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) pod 4,5% dosáhlo 20% mužů a 24% žen. Celkem 40% diabetiků mělo doporučeno jen diabetickou dietu, zatímco 60% diabetiků bylo zároveň léčeno i farmakologicky: 50% užívalo PAD a 25% si aplikovalo inzulin; jejich přehled je uveden na obr. 7, 8 a 9.

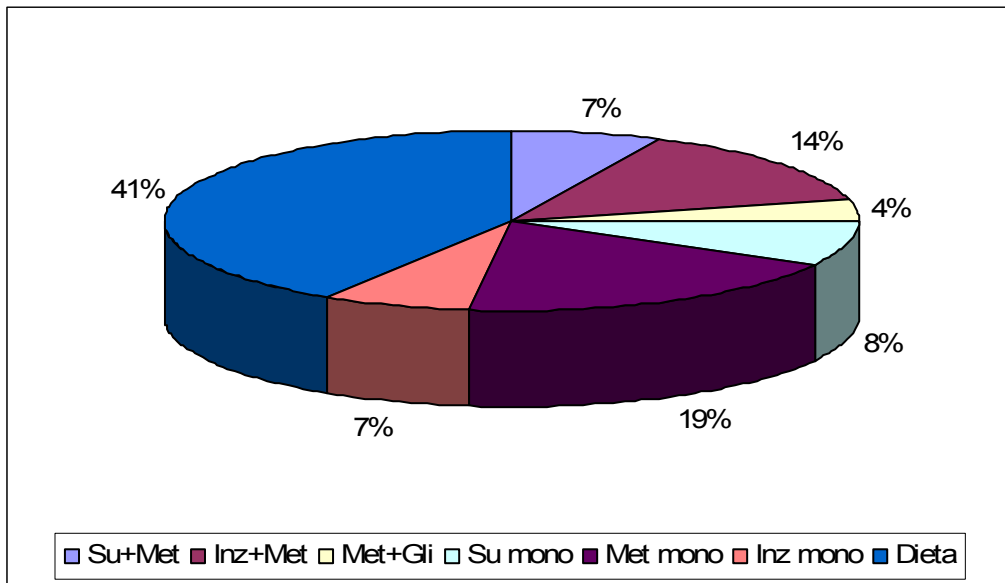
Deriváty sulfonylurey užívalo 15% mužů a 17% žen, což je významně méně než metformin (44% mužů a 48% žen). Kombinaci derivátů sulfonylurey a metforminu užívalo 7% mužů a 10% žen. Samotnou sulfonyureu jsme předepsali u 8% mužů a 7% žen, zatímco samotný metformin u 19% mužů a 18% žen. Thiazolidindiony (vždy se jednalo o roziglitazon) užívalo 4% mužů a 2% žen, vždy v kombinaci s metforminem. Metformin v kombinaci s inzulinem užívalo 14% mužů a 18% žen. Většina diabetiků užívala metformin v dávce 1700 mg denně. Samotný inzulin byl podáván 7% mužů a 9% žen. Kromě 5 mužů a 1 ženy, kteří byli vzhledem ke snížené možnosti sebeobsluhy léčeni konvenčním inzulinovým režimem a 1 ženy léčené inzulinovou pumpou, byla zbývající většina souboru léčena intenzifikovaným inzulinovým režimem. Muži byli častěji ponecháni na léčbě samotnou dietou (41%) než ženy (36%).

**Obr. 7: Užívání antidiabetik u mužů a žen s diabetem 2. typu (n= 415)**

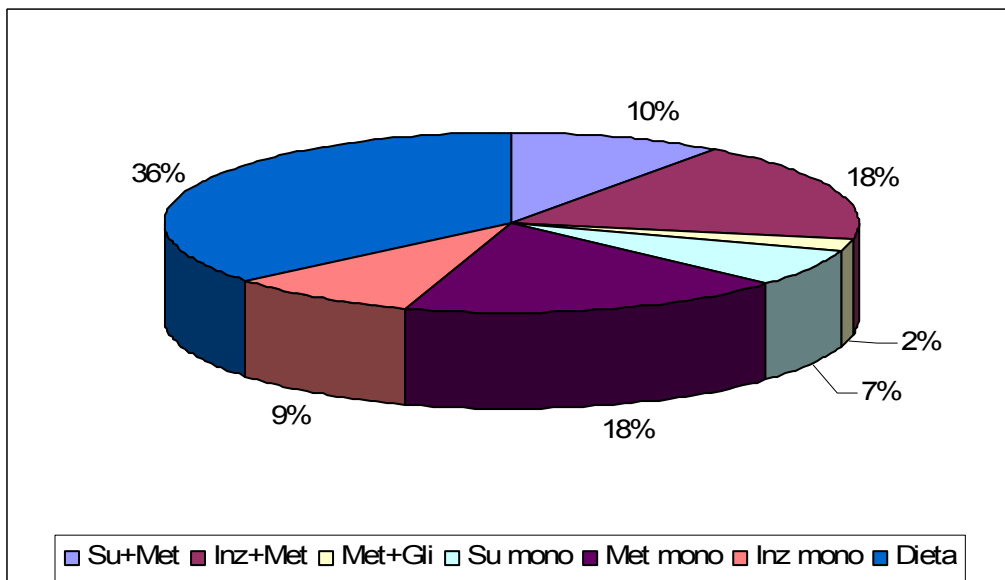


Su = deriváty sulfonylurey, Met = metformin, Gli = glitazony, Inz = inzulin

**Obr. 8: Kombinace antidiabetik u mužů (n=219)**



**Obr. 9: Kombinace antidiabetik u žen (n=196)**



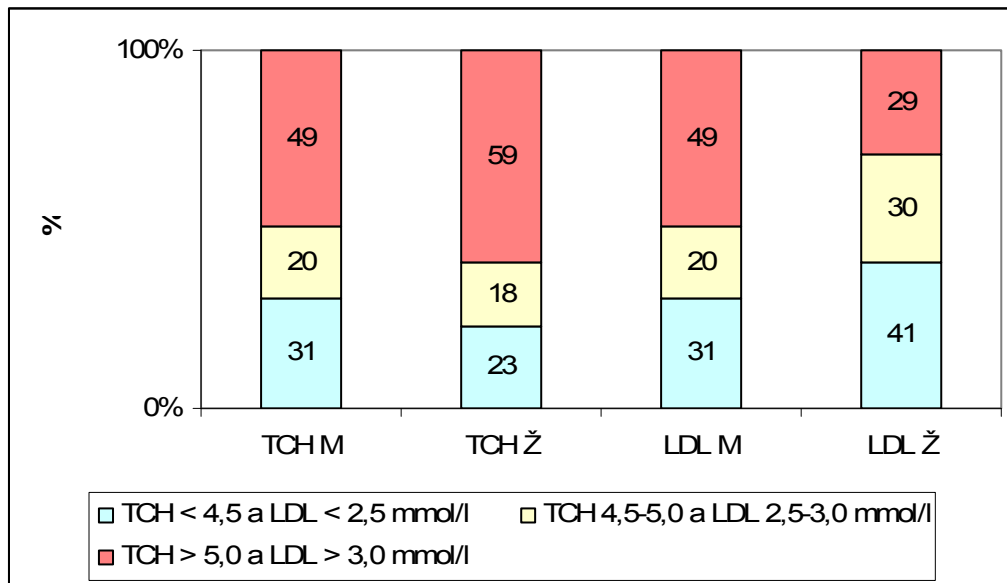
Su = deriváty sulfonylurey, Inz = inzulín, Met = metformin, Gli = glitazony, mono = monoterapie

### 4.2.3 Lipidogram

Celkový cholesterol v lačné plazmě pod 4,5 mmol/l (cílová hodnota do r. 2007) dosáhlo 31% mužů a 23% žen; LDL-chol pod 2,5 mmol/l dosáhlo také 31% mužů a 41% žen. Nízkou hladinu HDL-chol, tj. pod 1 mmol/l mělo pouze 10% mužů a pod 1,3 mmol/l pouze 2% žen. Hladinu triglyceridů pod 1,7 mmol/l mělo 53% mužů a 36% žen (obr. 10 a 11). Cílové hladiny celkového a LDL-chol pod 4,0 a 2,0 mmol/l pro diabetiky v sekundární prevenci či s průkazem subklinické aterosklerózy dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu z r. 2007 (75) dosahovalo z našich diabetiků s anamnézou MVK (n =112, 73 mužů a 39 žen, tj. 27% souboru) jen 10 mužů a 4 ženy (tj. necelých 13%).

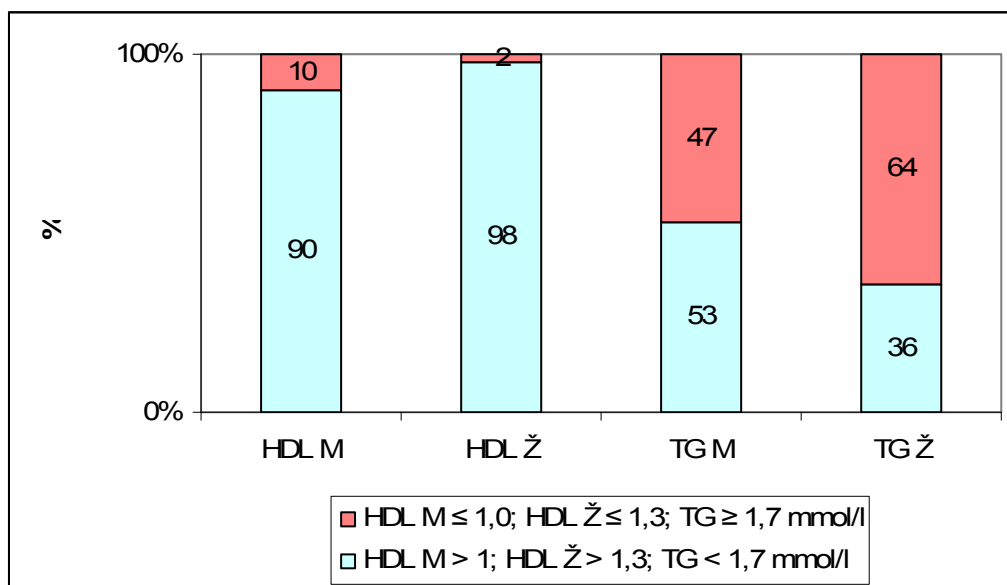
V léčbě dyslipidémie převažovaly statiny u 60% diabetiků. Většina diabetiků léčených statiny užívala simvastatin či atorvastatin, oba v dávce 20 mg denně. Menšina nemocných (cca. 10%) užívala tyto statiny v nižší (10 mg) či vyšší (40-80 mg) dávce a nebo fluvastatin v dávce 80 mg. Fibráty (fenofibrát 200 či 267 mg) užívalo 8% diabetiků, polovina z nich tj. 4% užívalo kombinovanou terapii fibrát + statin. Kombinovanou léčbu statin + ezetimib užívalo 4% diabetiků.

**Obr. 10: Kontrola celkového a LDL cholesterolu v plazmě (% z celkového počtu 218 mužů a 197 žen)**



M = muži, Ž = ženy, TCH = celkový cholesterol, LDL = low density lipoprotein cholesterol

**Obr. 11: Kontrola HDL cholesterolu a triglyceridů v plazmě (% z celkového počtu 218 mužů a 197 žen)**



M = muži, Ž = ženy, HDL-CH = high density lipoprotein cholesterol, TG = triglyceridy

#### 4.2.4 Přehled kontroly základních rizikových faktorů

Kontrolu základních rizikových faktorů tj. splnění jejich cílových hodnot shrnuje tabulka 3. Všechny cílové a doporučené hodnoty v našem souboru 415 diabetiků 2. typu dosáhly pouze 2 ženy. Nejúspěšnější jsme byli v dosažení hodnot lipidogramu, zejm. v dosažení hodnot triglyceridů a HDL-chol typických pro inzulinorezistentní dyslipidémii. Horší je kontrola kompenzace DM a arteriální hypertenze.

**Tabulka 3: Dosažení doporučených cílových hodnot rizikových faktorů u mužů a žen s diabetem 2. typu (% z celkového počtu 218 mužů a 197 žen)**

<b>Parametr</b>	<b>Muži % (n)</b>	<b>Ženy % (n)</b>
TK < 130/80 mmHg	13 (28)	17 (33)
Celkový chol < 4,5 mmol/l	31 (68)	23 (45)
LDL- chol < 2,5 mmol/l	31 (68)	41 (81)
Triglyceridy < 1,7 mmol/l	53 (116)	36 (71)
HDL-chol > 1 (1,3) mmol/l	90 (196)	98 (193)
Lačná glykémie < 6 mmol/l	10 (22)	11 (22)
HbA <sub>1C</sub> < 4,5%	20 (44)	24 (47)

Chol = cholesterol

TK = krevní tlak

HbA<sub>1C</sub> = glykovaný hemoglobin

#### 4.2.5 Diskuze

Úroveň kontroly TK u nemocných s DM2 byla v naší studii neuspokojivá; pouze 13% mužů a 17% žen dosáhlo TK pod 130/80 mmHg. Ve srovnání se studií o kontrole TK u pacientů v primární péči zjistil Souček a spol. dosažení cílových TK u 400 diabetiků s hypertenzí pouze u 4% nemocných (112). Ve srovnání s epidemiologickou studií Diabetes mellitus 2002 v České republice, která byla iniciována výborem České diabetologické společnosti, dosáhlo STK pod 130 mmHg ze 3206 nemocných s DM2 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 antihypertenzivou normální TK (113). I když v naší studii ve srovnání s epidemiologickou studií šlo o diabetiky 2. typu podobného věku, se stejným průměrným trváním DM a stejného BMI 30 kg/m<sup>2</sup>, byli nemocní s DM2 sledovaní v ambulancích 2. interní kliniky komplikovanější. Zpřísněná kritéria TK pro diabetiky se objevila v českých Doporučeních pro léčbu hypertenze v r. 2004 (114). Kontrola hypertenze u nemocných s DM je vzhledem k přísnějším kritériím oproti osobám s nižším rizikem (tj. pod 5% absolutního rizika KV příhody v následujících 10 letech) obtížnější. Je známo, že hůře se ovlivňuje STK, jak ukázala např. italská studie *PAMELA* (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni), ve které STK pod 140 mmHg dosáhlo 30% hypertoniků a DTK pod 90 mmHg 42% hypertoniků (115), na čemž se však podílí i pokles DTK s věkem. Ze studie *EUROASPIRE III*, která posuzuje dodržování Doporučení v sekundární prevenci kardiovaskulárních nemocí z r. 2003, je známo, že nemocní s prokázanou ICHS v Evropě dosahují TK pod 140/90 mmHg v necelých 45%, v ČR dokonce jen 37%. Zohlední-li se norma cílového TK pro diabetiky pod 130/80 mmHg, dosahuje cílových hodnot TK v Evropě pouze 39% a u nás pouze 30% diabetiků; v porovnání s výsledky ze studií *EUROASPIRE II* a *I* nedošlo k významným změnám v úrovni kontroly hypertenze u diabetiků (116). Výběr antihypertenziv byl u velké části našich diabetiků v souladu se současnými doporučeními a výsledky epidemiologických studií. Většina hypertoniků s DM užívala ACE-I či sartany, jejichž kardio- a nefroprotektivita byla prokázána v mnoha studiích nejen na diabetické populaci – např. ve studii *HOPE* a *MICRO-HOPE* s ramiprilem (11) či *LIFE* s losartanem (46). Mnoho diabetiků též užívalo kombinaci ACE-I a indapamidu ověřenou ve studii *ADVANCE* (48) či kombinaci ACE-I a kalciového antagonisty ověřenou ve studii *BENEDICT* (14). Jak tedy vysvětlíme neuspokojivou kontrolu arteriální hypertenze v našem souboru, kde cílové hodnoty současně STK i DTK dosahuje pouze 13% mužů a 17% žen? Drtivá většina hypertenzních diabetiků byla léčena antihypertenzivou – pouze 2% mužů a 2% žen tyto léky neměla předepsány. Rezervy musíme hledat v nedostatečném počtu nemocných

lěčených kombinační terapií antihypertenziv (monoterapie u 38% mužů a 40% žen). Již studie *UKPDS* prokázala, že v léčbě hypertenzních diabetiků je ve většině případů nutná kombinovaná léčba hypertenze (43, 44). Většina našich diabetiků užívala doporučené nebo nižší než doporučené dávky léků, maximální doporučené dávky jen sporadicky. Dávky antihypertenziv byly relativně nízké a z výsledků plyne, že by měly být vyšší. Navíc byla většina citovaných studií provedena s vyššími dávkami účinných látek. Je otázkou, zda např. protektivní efekt dávky 2,5 či 5 mg ramiprilu, kterou užívali nemocní v našem souboru, bude stejný, jako protektivní efekt ramiprilu v dávce 10 mg ve studii *HOPE* (11). Hodnoty TK u našich diabetiků se příliš nelišily v závislosti na počtu skupin užívaných antihypertenziv. Otázkou je také compliance nemocných a užívání doporučené farmakoterapie.

Hladina LDL-chol je nejvýznamnější rizikový faktor pro rozvoj KV nemocí u nemocných s DM2 ve srovnání s TK a glykemií resp. HbA<sub>1C</sub>. I přes léčbu statiny, kterou ale užívalo jen 60% našich nemocných s DM2, nedosahovala průměrná hodnota lipidů doporučených hodnot. Kritéria celkového chol pod 4,5 mmol/l splňovalo 23% mužů a 31% žen a cílových hodnot LDL-chol pod 2,5 mmol/l splňovalo 31% mužů a 41% žen s DM2. Nebyl nalezen významný rozdíl v hladinách plazmatických lipidů u nemocných s MVK či bez nich a ani rozdíl v užívání statinů mezi těmito dvěma skupinami. Cílové hladiny celkového a LDL-chol pod 4,0 a 2,0 mmol/l pro diabetiky v sekundární prevenci či s průkazem subklinické aterosklerózy dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu z r. 2007 (75) dosahovalo z našich diabetiků s anamnézou MVK (n =112, 73 mužů a 39 žen, 27% souboru) jen 10 mužů a 4 ženy (tj. 13% nemocných s MVK). Situace v kontrole lipidů však nebyla dobrá ani v epidemiologické studii diabetu v ČR, kde však byla uváděna jiná kritéria pro celkový chol a LDL-chol nebyl uveden; celkový chol pod 5 mmol/l dosahovalo 27% ze všech diabetiků epidemiologické studie, léčeno hypolipidemiky bylo pouze necelých 25% souboru. V době provedení této studie však ještě nebyly k dispozici statiny (113).

Na základě našich výsledků lze konstatovat, že léčba statiny byla nedostatečná. Nikoliv jen diabetici v primární, ale bohužel také mnohonásobně rizikovější diabetici v sekundární prevenci ICHS nebyli dostatečně léčeni statiny. Nemocní s DM2 by měli být léčeni mnohem intenzivněji tzn. vyššími dávkami statinů nebo kombinací hypolipidemik (např. statin + ezetimib nebo statin + fibrát). Kombinovaná hypolipidemická terapie statinem a fibrátem vede k lepšímu dosažení cílových hodnot lipidů – snížení LDL-chol, redukcí počtu malých denzních LDL částic, snížení triglyceridů a zvýšení HDL-chol, jak ukazuje např. studie *SAFARI* (84). Kombinace nízké dávky statinu s 10 mg ezetimibu vede k větší redukcí



LDL-chol srovnatelné s redukcí léčby statinem ve vysoké dávce (117). V naší studii byla kombinace statinu s ezetimibem indikována zřídka (ve 4%), protože ezetimib teprve vstupoval na trh. Studie kombinované terapie fibrátu a ezetimibu u nemocných se smíšenou dyslipidémií ukázala výraznější pokles LDL-chol a především ApoB, který je lepším ukazatelem počtu všech aterogenních částic v plazmě včetně malých denzních LDL než samotná plazmatická koncentrace LDL-chol (119). V naší studii byly fibráty velmi málo indikovány (pouze u 8% nemocných s DM2) a kombinaci statinů s fibráty užívala pouze 4% nemocných! Snad je to odklon od indikace fibrátů vlivem toho, že nevyšel statisticky významně primární cíl studie *FIELD* tj. že léčba fenofibrátem nevýznamně snížila RR fatálních i nefatálních koronárních příhod o 11%? Avšak další analýzy studie *FIELD* prokázaly, že snížení všech KV příhod bylo významné zvláště tehdy, když se jednalo o primární prevenci KV nemocí (redukce RR 24%,  $p < 0,001$ ). Studie *FIELD* byla největší studie dosud provedená u nemocných s DM2, která jednoznačně prokázala, že kombinace statinu s fenofibrátem je velmi bezpečná a že terapie fibráty má příznivé účinky na mvk u diabetiků. Léčba fenofibrátem významně snížila potřebu laserové terapie DR (redukce RR 31%), významně snížila progresi AUR (redukce RR 14%) a navodila regresi AUR (redukce RR 15%) a snížila počet amputací dolních končetin z důvodu diabetické nohy (redukce RR 38%) (24). Podle současných expertů v lipidologii je léčba fibráty hodnocena jako přínosná pro nemocné s DM i u nemocných léčených statiny, neboť snižuje výskyt a progresi mvk a redukuje reziduální KV riziko, což bude ještě ověřeno právě probíhajícími studiemi kombinované hypolipidemické terapie, např. studií *ACCORD*.

Kontrola glykémie byla u našich nemocných s DM2 nejhorší ze všech rizikových faktorů. Lačnou glykémii pod 6 mmol/l splňovalo pouze 10% mužů a 11% žen! Glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1C</sub>) pod 4,5% dle IFCC dosáhlo 20% mužů a 24% žen. Naše data o kontrole glukózového metabolismu nelze přesně porovnat s metodicky odlišně vedenou již zmíněnou epidemiologickou studií prof. Škrhy (113), kde bylo hodnoceno dosažení HbA<sub>1C</sub> stanoveného dle DCTT s normou pod 7% u 42% všech diabetiků 2. typu. Průměrné hodnoty lačné glykémie byly v naší studii u mužů i u žen oproti diabetikům z epidemiologické studie v průměru o 1,5 mmol/l vyšší.

Perorálními antidiabetiky (46% metformin, necelých 20% deriváty sulfonylurey) nebo inzulinoterapií (25%), případně jejich kombinací bylo léčeno celkem 60% diabetiků, 40% mělo doporučeno bylo pouze dietní opatření. Léčba farmakologická i nefarmakologická je tedy u našich pacientů jednoznačně nedostatečná; největší problém bude především dodržování nízkoenergetické 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 DM2 a s nadváhou, kteří byli léčeni metforminem, měli o 39% nižší riziko vzniku akutního IM a významně nižší riziko pro CMP než diabetici léčeni deriváty sulfonylurey. Metformin redukuje glykémii, ale také redukuje nebo stabilizuje hmotnost a zlepšuje lipidový profil (snižuje LDL-chol i triglyceridy) na rozdíl od derivátů sulfonylurey, a proto může být více kardioprotektivní než deriváty sulfonylurey. Kombinace derivátů sulfonylurey s metforminem sice ve studii *UKPDS* nezvyšovala KV mortalitu, ale zvyšovala nekardiovaskulární mortalitu související s diabetem: RR 1,96 (1,02-8,75) a celkovou mortalitu: RR 1,60 (1,02-2,52) (54).

I když epidemiologické studie prokázaly lineární souvislost mezi hladinou HbA<sub>1C</sub> a incidencí KV nemocí u diabetiků, i vztah mezi lačnou glykemií a postprandiální glykemií a KVN, zatím není jasně prokázáno, jakou hladinu HbA<sub>1C</sub> by měli dosáhnout nemocní s DM2 a jakými novými antidiabetickými preparáty by měli být léčeni, aby nejvíce profitovali v prevenci KV nemocí. V recentní studii *ADVANCE* (57) byla incidence MVK nižší a celková mortalita vyšší v intenzivně léčené větvi, ale rozdíl nebyl statisticky významný. Otázkou zůstává, jak by se tento fakt změnil při ještě těsnější kontrole kompenzace DM, vzhledem k tomu, že v intenzivněji léčené větvi byl trend k lepším KV výstupům. Další snižování HbA<sub>1C</sub> by ale zcela jistě vedlo k vyššímu výskytu hypoglykemií, což by mohlo zvýšit celkovou mortalitu. Ve studii *ACCORD* došlo zde ke statisticky významnému zvýšení celkové mortality - počtu úmrtí u pacientů léčených intenzivně. Incidence KV příhod nebyla nikterak významně ovlivněna, nelze tedy tvrdit, že přísná kontrola glykémie vede ke zvýšení KV rizika. Nemocní v intenzivně léčené skupině měli oproti standardně léčeným sice k dispozici kvalitnější selfmonitoring a jejich návštěvy u ošetřujících lékařů byly častější, ale i tento fakt nezabránil významně prevalentnějším hypoglykemiím vyžadujícím nějaký léčebný zásah. Nepřímé důkazy ze studie *ACCORD* svědčí pro to, že zvýšení úmrtí u pacientů léčených intenzivně souvisí se zvýšeným rizikem hypoglykémie. Nicméně intenzivně léčené osoby bez kardiální anamnézy v subanalýze studie *ACCORD* měly statisticky významně nižší počet makrovaskulárních příhod (59). Ani ve studii *VADT* nepřinesla intenzivnější hypoglykemizující léčba pozitivní data v předcházení KV komplikací. V dalších analýzách studie se ukázalo, že nemocní s trváním DM kratším než 12 let profitovali z intenzivní léčby více než ti s delší anamnézou DM (60). Nemocní zařazení ve studiích měli často již dlouhou anamnézu DM a tím pádem lze předpokládat přítomnost subklinické aterosklerózy, či měli manifestní KV komplikace. Zlepšení kompenzace DM v tomto stadiu již nepřineslo žádný benefit. Naopak nemocní s krátkou dobou trvání DM z intenzivní kontroly glykémie v těchto

studiích profitovali. Stejně tak profitovali stran makrovaskulárních cílů byť z přechodné intenzivní kompenzace DM nemocní ve studii *UKPDS*, kde se jednalo o nemocné s čerstvě diagnostikovaným DM. Nabízí se tedy otázka, zda nemocné s krátkou anamnézou DM, bez přítomnosti KVO a dlouhou perspektivou přežití léčit co nejpřísněji, zatímco polymorbidní nemocné nebo ty s anamnézou hypoglykémie, s předpokládanou krátkou dobou přežití, přítomnými MVK nebo mvk raději ponechat s méně těsnou kompenzací DM bez rizika ohrožujících hypoglykemií. Průměrná délka trvání DM v našem souboru byla  $9,4 \pm 8$  roku, což zapadá do věkového rozmezí výše zmíněných studií. Průměrný věk souboru byl  $66 \pm 10$  let, což je více než ve výše provedených studiích. V níže prezentovaných analýzách uvádíme, že nemocní s vaskulárními komplikacemi (60% souboru) měli významně horší KV rizikový profil oproti těm bez vaskulárních komplikací. I kdybychom tedy v našem souboru prominuli neuspokojivou kompenzací 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 dyslipidémie.

Nevyřešenou otázkou zatím zůstává užívání antiagregancií u diabetiků v primární prevenci ICHS. V našem souboru užívalo ASA 17% ( $n=50$ ) osob bez anamnézy MVK. Do nedávné doby bychom si mohli myslet, že je to málo, nicméně recentní výsledky studie *POPADAD* (Prevention Of Progression of Arterial asymptomatic peripheral arterial Disease And Diabetes) zpochybňují indikaci antiagregační léčby u těchto osob, protože nebyla prokázána protektivita ASA stran MVK na zkoumaném souboru osob s DM (118). V našem souboru je však velmi nízký počet osob užívajících ASA v sekundární prevenci vaskulárních komplikací ( $n=57$ , tj. 51% z nich), ačkoliv je jasně prokázán benefit této léčby a je standardně doporučována. Dalších 8 osob v sekundární prevenci sice užívalo jiná antiagregancia z důvodu intolerance ASA a dalších 22 warfarin nejčastěji z indikace fibrilace síní, ale i tak není celkový počet farmakologicky léčených diabetiků v této indikaci ideální ( $n=87$ , 78%).

### 4.3

#### **2. cíl výzkumného projektu: Analýza výskytu makro- a mikrovaskulárních komplikací a jejich souvislost s některými anamnestickými, antropometrickými, metabolickými a hemodynamickými ukazateli. (Příloha č. 2)**

V souboru 415 nemocných průměrného věku 66 let s DM2 trvajícím průměrně 9 let, byl relativně vysoký výskyt mikrovaskulárních komplikací - mvk (n = 223, 54%, rozdíl mezi pohlavími NS), v 95% se jednalo o diabetickou nefropatii. Makrovaskulární komplikace - MVK se vyskytovaly ve 27% (n=112) a byly častější u mužů (p < 0,01); v 55% z nich se jednalo o ICHS. Bez jakýchkoliv vaskulárních komplikací bylo 40% nemocných (n = 167, rozdíl mezi pohlavími NS), pouze MVK mělo 6% (n=26, 18 mužů a 8 žen), pouze mvk 33% (n=136, rozdíl mezi pohlavími NS) a oba druhy komplikací 21% nemocných (n=86, 55 mužů a 31 žena). Diabetici s MVK měli významně častěji přítomny mvk. Nemocní s vaskulárními komplikacemi měli významně horší rizikový profil oproti diabetikům bez vaskulárních komplikací. Společnými nezávislými rizikovými faktory, které byly ve významné asociaci s MVK i mvk byl věk nad 60 let a zvýšená hladina hsCRP nad 1 mg/l. U většiny nemocných s DM2 byla nedostatečná kontrola základních rizikových faktorů - především arteriální hypertenze, hypercholesterolemie i glykémie. Pro upřesnění prediktorů vzniku vaskulárních komplikací se pokračuje v prospektivním sledování tohoto souboru nemocných s DM2 (Příloha č. 2)

(Mikro)albuminurie - (M)AUR nebo proteinurie - PUR představují uznávané prediktory nejen pro poškození glomerulů, ale i pro poškození endotelu tj. pro endotelovou dysfunkci, pro riziko KVO i celkovou mortalitu. V našem souboru nemocných s DM2 jsme analyzovali pomocí logistické regrese faktory, které jsou ve významné asociaci s výskytem MAUR anebo PUR (tab. 4). Ve významné pozitivní asociaci s (M)AUR anebo PUR byla anamnéza DM2 8 let a delší, věk nad 60 let, vyšší hladina hsCRP nad 1mg/l a vyšší HbA<sub>1c</sub> nad 4,5%. Jedná se v podstatě o stejné parametry jako u mvk, protože většinu mvk tvoří nefropatie definovaná mimo jiné i jako (M)AUR anebo PUR.

**Tabulka č. 4: : Faktory, které jsou ve významné asociaci s výskytem (mikro)albuminurie anebo proteinurie (Logistická regrese, Stepwise model)**

<i>Nezávisle proměnné</i>	<i>Závisle proměnná MAUR, PUR</i>			
	<i>x ± SD</i>	<i>Coef. B</i>	<i>OR</i>	<i>p</i>
<b>Anamnéza DM2 &gt; 8 let</b>	10 ± 9	0,097	1,10	0,001
<b>Věk &gt; 60 let</b>	66 ± 10	0,047	1,05	0,01
<b>HsCRP &gt; 1 mg/l</b>	3,7 ± 3,2	0,082	1,09	0,01
<b>HbA<sub>1C</sub> &gt; 4,5%</b>	6,0 ± 0,8	0,125	1,13	0,05

DM2 = diabetes mellitus 2. typu

HsCRP = C reaktivní protein měřený ultrasenzitivní metodou

HbA<sub>1C</sub> = glykovaný hemoglobin

MAUR = mikroalbuminurie

PUR = proteinurie

SD = standardní odchylka

OR = odds ratio

Pohlaví nebylo zařazeno jako významný nezávislý faktor pro výskyt (M)AUR anebo PUR, podobně jako nebyly zařazeny ani ostatní sledované parametry.

#### 4.4

### **3. Cíl výzkumného projektu: Zkoumání ukazatele systémového zánětu hsCRP jako prediktoru kardiovaskulárního rizika. (Příloha č. 3)**

Hladina CRP je marker systémového zánětu. Řada studií prokázala, že lehce zvýšená hladina je důležitý biomarker vysokého KV rizika. Při nepřítomnosti jakéhokoli infekčního zánětlivého onemocnění, která vedou ke zvýšení CRP řádově na desítky až stovky jednotek, lze zjistit v rámci nižších hodnot CRP zjištěných vysoce senzitivní metodou různou úroveň KV rizika. Při hodnotách hsCRP 0,5-1 mg/l se jedná o nízké KV riziko, při hodnotách 1-3 mg/l o střední KV riziko a při hodnotách 3-10 mg/l o vysoké KV riziko. Analýzy hladin hsCRP u našeho souboru nemocných s DM2 jsou uvedeny v Příloze č.3.

Hodnotu hsCRP jsme stanovili u 381 z našich 415 diabetiků. Vyšší hladina hsCRP pozitivně korelovala s BMI, obvodem pasu tj. abdominální obezitou, hladinou triglyceridů a ApoB tj. markerem hladiny malých proaterogenních LDL částic, fibrinogenem - parametrem prokoagulačního stavu, imunoreaktivním inzulínem, HOMA indexem tj. markerem inzulínové rezistence a GMT (gama glutamyl transferázou) ukazující na možnou jaterní steatozu. Negativně korelovala s hladinou HDL-chol, ale nebyla nalezena korelace s parametry kompenzace DM (tab. 5). V mnohočetné logistické regresi s použitím hladiny hsCRP  $\geq 3$  mg/l jako závislé proměnné nacházíme v pozitivní asociaci se zvýšeným hsCRP obvod pasu, fibrinogen, glykémii, GMT a ApoB, nikoliv však HDL-chol, triglyceridy či hemodynamické parametry (tab. 6).

**Tabulka 5 - Prostá pořadová korelace mezi hsCRP a sledovanými parametry**

<b>Parametr</b>	<b>Korelační koeficient</b>	<b>Alfa koeficient</b>	<b>p</b>
Věk (roky)	-0.11	0.9	NS
Trvání diabetu (roky)	-0.06	10.5	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.34	0.0	0,001
Pas (cm)	0.34	0.0	0,001
STK (mmHg)	0.03	44,5	NS
DTK (mmHg)	0.05	25.1	NS
Tepová frekvence (n/min)	-0.04	44.1	NS
Celkový cholesterol (mmol/l)	0.18	4.2	NS
LDL-chol (mmol/l)	0.09	8.0	NS
Triglyceridy (mmol/l)	0.20	0.0	0,001
HDL-chol (mmol/l)	-0.11	3.4	0,05
ApoB (g/l)	0.17	0.1	0,001
Lp <sub>a</sub> (g/l)	0.06	23.5	NS
Fibrinogen (g/l)	0.33	0.0	0,001
Glykémie (mmol/l)	0.06	25.1	NS
Imunoreaktivní inzulin (mU/l)	0.16	0.1	0,01
HOMA	0.18	0.0	0,001
GMT (μkat/l)	0.19	0.0	0,001

BMI = body mass index, STK = systolický krevní tlak, DTK = diastolický krevní tlak, chol = cholesterol, ApoB = apolipoprotein B, Lp<sub>a</sub> = lipoprotein malé „a“, HOMA index = homeostatis model assessment = lačná glykémie x lačný IRI / 22,5 ( index inzulinové rezistence), GMT = gama glutamyl transferáza, hsCRP = C-reaktivní protein stanovený ultrasenzitivní metodou, NS = non-signifikantní tj. statisticky nevýznamný

**Tabulka 6 - Nezávislá asociace hsCRP  $\geq$  3 mg/l se všemi zkoumanými parametry.**

**Mnohočetná logistická regrese - step wise model**

<b>Nezávislá proměnná</b>	<b>průměr <math>\pm</math> SD</b>	<b>koeficient Beta</b>	<b>p</b>
Pas (cm)	106 $\pm$ 13	0.047	0,001
Fibrinogen (g/l)	3.36 $\pm$ 0.72	0.729	0,001
ApoB (g/l)	0.90 $\pm$ 0.23	0.981	0,01
Glykémie (mmol/l)	9.41 $\pm$ 3.50	0.072	0,05
GMT ( $\mu$ kat/l)	0.88 $\pm$ 0.92	0.328	0,05

ApoB = apolipoprotein B, GMT = gama glutamyl transferáza, hsCRP = C-reaktivní protein stanovený ultrasenzitivní metodou, SD = standard deviation, směrodatná odchylka

Diabetici v našem souboru, u nichž jsme měli k dispozici výsledky analýzy hsCRP (n=381), měli v 80% MS (n=305). Jejich hsCRP bylo signifikantně vyšší než u menšiny souboru (n=76), která MS neměla (p<0,001). U osob se současnou přítomností DM a MS (n=305) jsme v mnohočetné logistické regresi našli statisticky významnou nezávislou asociaci zvýšeného hsCRP a zvýšených triglyceridů (> 1,7 mmol/l) a vyššího obvodu pasu (> 102 cm u mužů a > 88 cm u žen) (tab. 7), nezávisle na věku nemocných. Hladina hsCRP v našem souboru se nelišila dle jakékoliv farmakoterapie nemocných.



**Tabulka 7 - Asociace hsCRP  $\geq$  3 mg/l s parametry metabolického syndromu dle definice 101 u 315 diabetiků 2. typu. Mnohočetná logistická regrese – step wise model.**

Nezávislé proměnné	Závislá proměnná hsCRP $\geq$ 3 mg/l	
	RR (95% CI)	p
Pas > 102 (88) (cm)	2,52 (1.48 – 4.26)	0,001
Triglyceridy (mmol/l)	1,59 (1.06 – 2.38)	0,05
Glykémie > 5.6 mmol/l	*	NS
HDL-chol < 1 (1.3) (mmol/l)	*	NS
TK $\geq$ 130/85 (mmHg)	*	NS

Chol = cholesterol, TK = krevní tlak, NS = statisticky nevýznamný, \* proměnné nezařazené do step wise model, RR = relativní riziko adjustované na věk, pohlaví a trvání diabetu

#### 4.4.1 Diskuze

Naše výsledky potvrdily, že přítomnost MS tj. určitého počtu rizikových faktorů pro aterosklerózu (dle NCEP definice) přináší i nemocným s DM2 vyšší KV riziko potvrzené významně vyššími hladinami hsCRP. Nejtěsnější významnou a na věku a pohlaví nezávislou asociaci jsme našli mezi hsCRP a obvodem pasu, nikoliv však BMI. Abdominální tuk je hormonálně aktivní a produkuje mnoho cytokinů (adiponektin, leptin, prozánětlivý interleukin 6), které stimulují játra ke tvorbě CRP a fibrinogenu – významných markerů zánětu (139, 140). Fibrinogen je markerem zánětu, ale jeho zvýšená hladina znamená zároveň pokoagulační stav a zvýšené kardiovaskulární riziko. Další nezávislou proměnnou korelující s hsCRP byl ApoB, který vyjadřuje počet aterogenních částic plazmy a je zvýšen zejm. u osob s DM, ale i u osob s inzulínovou rezistencí. Kombinace zvýšených triglyceridů a obvodu pasu bývá někdy nazývána „hypertriglyceridemický pas“. U osob s DM byla nalezena vysoká prevalence hypertriglyceridemického pasu a současná elevace hsCRP (141). Zvýšená hladina hsCRP  $\geq$  3 mg/l spolu s hypertriglyceridemickým pasem může být použita ke stratifikaci rizika rozvoje aterosklerotické komplikace u diabetiků 2. typu (142). Hladina GMT je známým markerem alkoholické jaterní steatózy, nicméně bylo prokázáno, že i nealkoholická jaterní steatóza může být spojena se zvýšenými hladinami GMT. Zvýšení GMT u nemocných s DM2 z důvodu nealkoholické jaterní steatózy zvyšuje KV riziko (143). V naší studii jsme našli signifikantně významnou asociaci zvýšeného GMT a hsCRP. Limitací naší studie je fakt, že se nejednalo o populační vzorek, ale o vybranou skupinu osob. Prakticky všichni

užívali antihypertenziva (98%) a mnoho z nich statiny (60%) či léky ovlivňující hladinu glykémie. Některé zkoumané závislé proměnné mohly být ovlivněny léčbou rizikových faktorů. V několika studiích bylo prokázáno, že ASA, ACE-I a statiny snižují hladinu hsCRP (144, 145). V naší studii jsme ale nenalezli rozdíly v hladině hsCRP v závislosti na užívané farmakoterapii.

Zatím nevíme, zda je hladina hsCRP pouze markerem rizika, či zda je rizikovým faktorem, který bychom se měli snažit ovlivnit. Je nutná nefarmakologická i farmakologická léčba našich diabetiků, abychom snížili jejich KV riziko, které je mimo jiné reprezentováno právě abdominální obezitou a zvýšenými triglyceridy, jejichž přítomnost silně korelovala s hladinou hsCRP (146). Naše výsledky potvrdily, že přítomnost MS, tj. určitého počtu rizikových faktorů pro aterosklerózu (dle NCEP definice) přináší i nemocným s DM2 vyšší KV riziko potvrzené významně vyššími hladinami hsCRP.

## 4.5

### **4. Cíl výzkumného projektu: Vyšetření kalciového skóre koronárních tepen u asymptomatických diabetiků a jeho posouzení jako ukazatele kardiovaskulárního rizika**

Nemocní s DM2 a hypertenzí bez MVK, tj. bez prokázaných KV nemocí absolvovali vyšetření CAC koronárního řečiště s určením Agatstonova skóre (n=225). U diabetiků bez anamnézy vaskulárního onemocnění (viz definice KV nemocí v Metodice) bylo provedeno CT koronárního řečiště s určením CAC. Užívali jsme klasifikace na základě CAC - Agatstonova skóre: 0-velmi nízké riziko, 1-10 nízké riziko, 11-100 zvýšené riziko, 101-400 vysoké riziko, 401 a více velmi vysoké riziko (30). Negativní hodnota CAC vylučuje koronární sklerózu, pozitivita zvyšuje koronární riziko v následujících 2-5 letech.

Vyšetření CAC v koronárním řečišti bylo provedeno u 225 diabetiků 2. typu bez manifestních MVK (n=225). Tabulka 6 obsahuje základní charakteristiku nemocných s DM2 a s vyšetřeným CT koronárních tepen s určením CAC. Prostá korelace mezi CAC a ostatními sledovanými parametry je shrnuta v tabulce 9. Kalciové skóre korelovalo pozitivně významně s věkem a trváním DM2 i hypertenze, se systolickým a pulzním TK, s hladinami kreatininu a urey, s hladinou fibrinogenu a celkového homocysteinu; CAC bylo ve významné negativní korelaci s hladinou hsCRP.

**Tabulka 8: Charakteristika souboru mužů a žen s diabetem 2. typu s vyšetřeným CAC**

<b>Parametr</b>	<b>n = 225</b> <b>x ± SD</b>	<b>Medián</b> <b>(25. a 75. percentil)</b>
Věk (roky)	62 ± 9	63 (57 – 69)
Muži / ženy (n,%)	114 (51) / 111 (49)	
Trvání diabetu (roky)	8,4 ± 7,7	6 (3 – 11)
Trvání hypertenze (roky)	10,1 ± 9,8	7 (3-15)
Trvání dyslipidémie (roky)	4,7 ± 5,9	3 (0 – 7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31 ± 6	31 (27 – 34)
Obvod pasu (cm)	107 ± 13	105 (98 – 115)
STK (mmHg)	144 ± 17	141 (130 – 156)
DTK (mmHg)	81 ± 10	80 (74 – 88)
Glykémie (mmol/l)	9,46 ± 3,70	8,40 (6,70 – 11,50)
HbA <sub>1C</sub> (%)	6,1 ± 1,9	5,7 (4,6 – 7,1)
HsCRP (mg/l)	3,6 ± 3,1	2,5 (1,1 – 5,7)
Urea (mmol/l)	6,2 ± 2,1	5,8 (4,7 – 7,2)
Kreatinin (μmol/l)	108 ± 23	104 (94 – 117)
Kyselina močová (μmol/l)	337 ± 91	331 (272 - 392)
HOMA index	4,3 ± 4,6	3,1 (1,8 – 5,1)
MAUR (μg/min)	17 ± 33	9 (6 – 18)
Hcy (μmol/l)	13,9 ± 8	12,4 (10,4 – 15,8)
CAC	251 ± 454	70 (3 – 304)

BMI = body mass index, STK = systolický krevní tlak, DTK = diastolický krevní tlak, Chol = cholesterol, Lp<sub>a</sub> = lipoprotein malé „a“, HbA<sub>1C</sub> = glykovaný hemoglobin, HsCRP = C reaktivní protein měřený ultrasenzitivní metodou, HOMA index = homeostatis model assessment = lačná glykémie x lačný IRI / 22,5 ( index inzulínové rezistence), MAUR = mikroalbuminurie, Hcy = celkový homocystein v séru, CAC = kalciové skóre  
NS = non-signifikantní tj. statisticky nevýznamný  
x ± SD = průměr ± standard deviation (směrodatná odchylka)

**Tabulka č. 9: Prostá pořadová korelace mezi CAC a sledovanými parametry**

<b>Parametr</b>	<b>Korel. koef.</b>	<b>p</b>
Věk	0,41	0,001
Trvání DM	0,27	0,001
Trvání hypertenze	0,16	0,05
Pas	0,06	NS
BMI	0,09	NS
STK	0,31	0,001
DTK	-0,01	NS
Pulzní tlak	0,32	0,001
Tepová frekvence	0,09	NS
Kreatinin	0,25	0,001
Urea	0,16	0,05
Urikémie	0,13	NS
Fibrinogen	0,18	0,01
Celk. chol	0,06	NS
Triglyceridy	0,01	NS
HDL-chol	-0,02	NS
LDL-chol	0,06	NS
ApoB	0,05	NS
Lp <sub>a</sub>	0,03	NS
Glykémie	0,13	NS
HbA <sub>1C</sub>	0,00	NS
IRI	0,06	NS
Hcy	0,19	0,01
HsCRP	<b>-0.19</b>	0,05
MAUR	0,08	NS
PUR	0,05	NS

BMI = body mass index, STK = systolický krevní tlak, DTK = diastolický krevní tlak

Chol = cholesterol, ApoB = apolipoprotein B, Lp<sub>a</sub> = lipoprotein malé „a“, HbA<sub>1C</sub> = glykovaný

hemoglobin, IRI = imunoreaktivní inzulin, Hcy = homocystein, HsCRP = C reaktivní protein

měřený ultrasenzitivní metodou, MAUR = mikroalbuminurie, PUR = proteinurie, CAC = kalciové skóre

**Tabulka 10: Významně rozdílné parametry podle kvartilů CAC**

Parametry	Kvartily CAC (n=225)				p
	I < 3	II 3 – 70	III 70 – 302	IV >302	
STK(mmHg)	136±16	144±15	145±16	150±17	0,001
Fg (g/l)	3,1±0,7	3,3 ± 0,7	3,5 ± 0,6	3,4±0,8	0,01
Kreatinin(μmol/l)	103±20	108 ±25	105±24	116±22	0,01
Urea /mmol/l)	5,9±2	5,9±2	6,1±2	6,8±2	0,05
Urikémie (mmol/l)	315±83	345±82	335±89	363±99	0,05
IRI (mU/l)	8±6	11±7	10±9	11±11	0,05
Hcy (μmol/l)	12,7±4	13,1±5	13,6±6	16,1±13	0,05

STK = systolický krevní tlak, Fg = fibrinogen, IRI = imunoreaktivní inzulin, Hcy = homocystein

V jednotlivých kvartilech CAC se významně lišily hodnoty klidového systolického TK, hladina fibrinogenu, kreatininu, urey a urikémie; také hladina celkového plazmatického homocysteinu a lačného IRI stoupala od I. do IV. kvartilu Agatstonova skóre (tab. 10).

Při použití vyššího CAC (nad 100) jako závislé proměnné byly pomocí step wise modelu zařazeny jako nezávislé proměnné, které jsou v pozitivní významné asociaci, především věk, STK, hladina fibrinogenu a trvání DM. V negativní nezávislé asociaci přetrvávala hladina hsCRP a ženské pohlaví (tab. 11).

**Tabulka č. 11: Asociace vysokého Agatstonova skóre (CAC) > 100 se sledovanými parametry**

**Mnohočetná logistická regrese – step wise model**

Nezávisle proměnné	Závisle proměnná CAC skóre > 100		
	x± SD	koef.β	(p)
Věk (roky)	62 ± 9	0,08	0,001
STK (mmHg)	144 ± 17	0.028	0,01
HsCRP (mg/l)	3.6 ± 3	<b>-0.187</b>	0,01
Fg (g/l)	3.3 ± 0.7	0.828	0,01
Pohlaví ženské (%)	0,49 ± 0,50	<b>-0.874</b>	0,01
DM trvání (roky)	8.4±7	0.044	0,05

STK = systolický krevní tlak

HsCRP = C reaktivní protein měřený ultrasenzitivní metodou

Fg = fibrinogen

DM = diabetes mellitus

#### 4.5.1 Diskuze

V naší práci jsme zjistili, že kalcifikace srdečních tepen vyšetřená multidetektorovým CT a hodnocená CAC je v pozitivní asociaci s řadou rizikových faktorů pro aterosklerotické vaskulární nemoci hodnoceno pořadovou korelací. Věk, trvání DM2, STK a hladina fibrinogenu stoupaly podle kvartilů CAC, stejně jako renální testy a urikémie a celkový homocystein. V mnohočetné analýze přetrvávaly ve významné pozitivní asociaci věk a trvání DM2, STK a hladina plazmatického fibrinogenu, v negativní asociaci s CAC přetrvávala plazmatická hladina hsCRP a dále i ženské pohlaví.

Z dřívějších studií je známo, že přítomnost kalcia ve stěně koronárních artérií kvantifikovaná CAC je spojené s vyšším rizikem výskytu KV příhod v následujících letech; např. CAC měřené na populačním vzorku 1726 asymptomatických osob (1018 mužů, 708 žen) ve věku  $58 \pm 13$  let bylo významně vyšší u osob, které v následujících letech zemřely nebo prodělaly akutní KV příhodu oproti osobám bez příhody:  $458 \pm 228$  vs  $206 \pm 201$  ( $p < 0,01$ ); CAC nad hodnotu 75. percentilu bylo také v asociaci se signifikantně vyšším ročním výskytem IM (3,6% vs 1,6%,  $p < 0,05$ ) ve srovnání s osobami v nižších percentilech skóre. Žádné KV příhody nebyly u osob, u nichž nebyla zjištěna přítomnost kalcifikací v srdečních cévách (120).

Podle některých autorů má vyšetření CAC vliv na predikci KV příhod nad rámec standardních rizikových faktorů u asymptomatických osob nebo u osob s vysokým KV rizikem jako např. u diabetiků; zjištění CAC může zlepšit predikci subklinické aterosklerózy. Současná doporučení pro prevenci a léčbu aterosklerotických vaskulárních nemocí však nepovažují skřínink CAC za vhodný pro predikci KV nemocí u asymptomatických osob a vysoké CAC není považováno za důvod k provedení koronarografického vyšetření (34). Stejně tak terapie statiny event. dalšími kardioprotektivními léky není doporučena u osob s vysokým CAC. Byly provedeny studie, které prokázaly, že intenzivní hypolipidemická léčba neovlivňuje ukládání kalcia do stěny cév (35, 121).

Novější studie však přinášejí nové výsledky a mění se názor na tuto neinvazivní vyšetřovací metodu. Např. Beller doporučuje na základě svých analýz CT vyšetření CAC jako první neinvazivní test u klinicky vysoce rizikových diabetiků a u diabetiků s vysokým CAC doporučuje vyšetření zátěžové myokardiální perfúze (stress MPI = myocardial perfusion imaging) k ověření nebo vyloučení latentní ischemie myokardu (122). Studie *PREDICT* poprvé potvrdila asociaci mezi CAC a WHR a STK, tj. předpokládá asociaci vyššího CAC skóre s MS u nemocných s DM2 (33). Tato studie sledovala i asociaci CAC s novějšími rizikovými faktory a v univariátní analýze byl potvrzen vztah pouze mezi CAC a



plazmatickou hladinou celkového homocysteinu a negativní asociace s hsCRP. V mnohočetné analýze však nevyšly významně, pouze věk, trvání diabetu a WHR byly hlavními nezávislými faktory, které ovlivňovaly CAC (123). Negativní asociace CAC s hsCRP, kterou jsme také zjistili u našeho souboru nemocných s DM2, se vysvětluje tím, že CAC je spíše markerem určitého stavu tj. zřejmě stabilního aterosklerotického plátu, zatímco hsCRP je markerem aktivního procesu ve stěně artérií tj. zřejmě zánětlivého procesu, který by mohl být projevem určité nestability aterosklerotického plátu, což je samozřejmě zatím pouhá hypotéza.

#### 4.6

### 5. Cíl výzkumného projektu: Průběžné sledování výskytu nových makro- a mikro-vaskulárních komplikací a příčin úmrtí v souboru diabetiků 2. typu

Nový výskyt mvk i MVK a úmrtnost v souboru nemocných s DM2 byly sledovány v průměru 2,1 let (2005-07). Vzhledem k malému počtu komplikací je třeba pokračovat v prospektivním sledování a při výskytu většího počtu nemocí a úmrtí provést analýzu predikce jednotlivých parametrů pro sledované nemoci a úmrtnost. Nově se objevilo 19 MVK dle definice uvedené v metodice - jednalo se o 7 ICHS, 5 ICHDK, 5 symptomatických stenóz karotid, 2 ischemické CMP. Objevilo se 8 nových mvk: 3 neuropatie, 2 nefropatie, 2 diabetické nohy a 1 nová DR.

Za sledované období zemřelo 16 nemocných (8 mužů a 8 žen) tj. 7% souboru nemocných s DM2 zemřelo za 2,1 roku. Polovina (8 nemocných) zemřela na různé typy rakoviny a dalších 7 nemocných v souvislosti s MVK, jak ukazuje tab. 12.

**Tabulka 12 – Příčiny úmrtnosti v souboru 415 diabetiků.**

Příčiny úmrtí	Muži (n=8)	Ženy (n=8)
Karcinomy	1x CA pankreatu 1x CA plic 1x kolorektální CA 1x hepatocelulární CA	1x CA pankreatu 2x CA plic 1x maligní myelom
MVK	3x terminální srdeční selhání na podkladě ICHS 1x akutní IM	1x terminální srdeční selhání na podkladě ICHS 1x ischemická CMP 1x ruptura slezinné sklerotické cévy
Jiné	-	1x úraz

CA = karcinom, MVK = makrovaskulární komplikace, ICHS = ischemická choroba srdeční, IM = infarkt myokardu, CMP = cévní mozková příhoda

I když jsme limitováni malým počtem našich nemocných a zatím krátkou dobou sledování, můžeme konstatovat, že necelá polovina zemřelých (44%) podlela MVK, podobně tak, jak bylo pozorováno v následném sledování studie *UKPDS* (53%) (45). Úmrtí na maligní

chorobu byla přítomna v našem souboru významně častěji – 50% oproti 21% ve studii UKPDS (45).

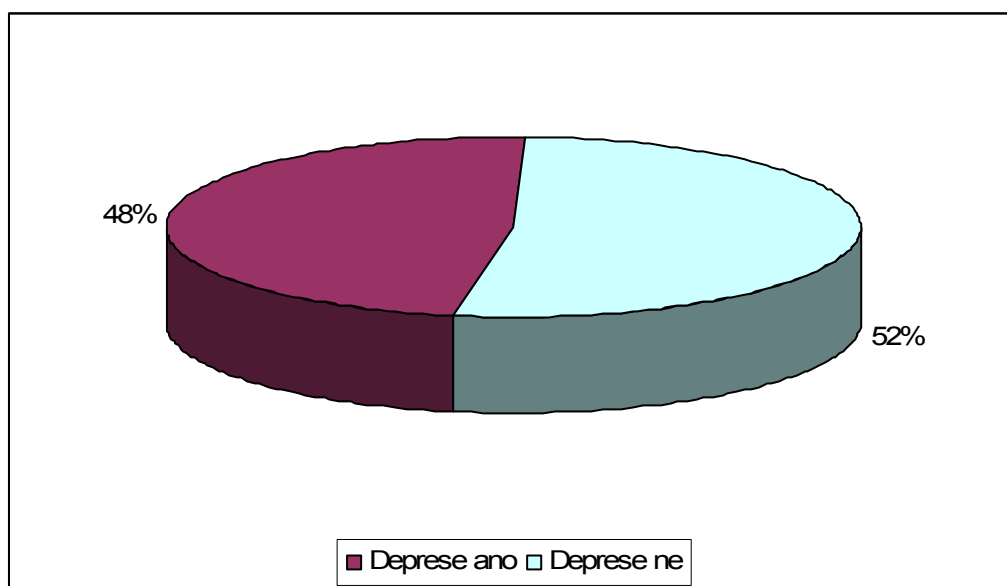
#### 4.7

### **6. Cíl výzkumného projektu: Vztah deprese a inzulínové rezistence. Výskyt deprese a její vztah ke kardiovaskulárním rizikovým faktorům u diabetiků 2. typu**

V naší nedávné studii jsme zkoumali výskyt depresivních poruch u 116 probandů z plzeňské populace, kteří neměli DM. Použili jsme dotazník HAD (Hospital anxiety depression). Dotazník HAD slouží k vyhledávání deprese a úzkosti, které se často vyskytují společně. Skládá se z 14 otázek. U každé z otázek probandi zaškrtaávají jednu ze čtyř možných odpovědí týkající se jejich psychického stavu v průběhu minulého týdne. Otázky se týkají pocitů štěstí, smutku nebo schopnosti se o sebe postarat (135). V této předchozí studii jsme hodnotili jen body týkající se deprese. V našem souboru 116 nediabetických probandů měly ženy signifikantně nižší DTK, obvod pasu a WHR než muži (vše  $p < 0,05$ ) a signifikantně vyšší HDL-chol než muži ( $p < 0,05$ ). V ostatních sledovaných parametrech (věk, STK, tepová frekvence, BMI, celkový a LDL-chol, triglyceridy) nebyly nalezeny rozdíly mezi pohlavími. Depresivní znaky chování dle toho dotazníku byly přítomny u 24 žen (39%) a 14 mužů (26%). Po adjustaci na věk jsme našli statisticky významný rozdíl v jejich přítomnosti mezi pohlavími (RR=2,02 CI 1,02-4,01). Prokázali jsme 4,5krát vyšší výskyt známek depresivního chování u osob s MS než u osob bez MS (MS diagnostikován dle 101). Osoby se známkami depresivního chování měly signifikantně vyšší tepovou frekvenci a obvod pasu, signifikantně nižší HDL-chol, na hranici statistické významnosti byly zvýšené triglyceridy a BMI (136, Příloha 1).

Také u našeho souboru diabetiků 2. typu ( $n=415$ ) jsme chtěli zjistit výskyt depresivních poruch. Po domluvě s psychiatrem jsme použili pro detekci deprese Zungův dotazník (viz Metodika). Všem diabetikům jsme zaslali dotazník poštou. Vyplněný dotazník zpět zaslalo 214 nemocných (tj. 52%; 108 mužů a 106 žen, NS). Nemocní byli dle získaného SDS indexu (deprese diagnostikována při  $SDS \geq 50$ ) rozděleni dle přítomnosti známek depresivního chování (obr. 12):

**Obr. 12: Přítomnost deprese**



Necelá polovina souboru ( $n = 102$ , 48%) tedy měla dle Zungova dotazníku znaky depresivního chování. Nemocní, u nichž byly dle dotazníku nově diagnostikovány známky depresivního chování a chtěli znát výsledky testování, měli možnost zprostředkování konzultace psychiatra a převzetí do jeho péče. Zájem mělo pouze 8 nemocných (5 žen, 3 muži). U všech těchto nemocných byla psychiatrickým vyšetřením potvrzena diagnóza deprese a zahájena adekvátní léčba, ve všech případech antidepresivem ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Při další ambulanci kontrole v našich ordinacích nám tyto nemocní sdělili, že jim konzultace psychiatra a zahájení léčby SSRI prospívají.

Osoby se známkami depresivního chování v porovnání s osobami bez těchto známek měly statisticky velmi významně vyšší věk, délku trvání DM, přítomnost nefropatie a sníženou hladinu hemoglobinu, byly častěji důchodci (vše  $p < 0,001$ ). Mezi osobami se známkami depresivního chování bylo 25 % ( $n=25$ ) se základním vzděláním, 43 % ( $n=44$ ) vyučených, 28% ( $n=29$ ) s maturitou a 3% ( $n=3$ ) vysokoškoláků. Mezi osobami bez známek depresivního chování bylo 7% ( $n=8$ ) se základním vzděláním, 56% ( $n=50$ ) vyučených, 7% ( $n=7$ ) s maturitou a 21% ( $n=23$ ) vysokoškoláků. Základní vzdělání je v naší studii statisticky významně spojeno s přítomností známek depresivního chování ( $p<0,001$ ). S nižší statistickou významností byla nalezena současná přítomnost depresivních známek chování a jakékoliv mikrovaskulární komplikace, anamnézy CMP, vyššího STK, vyššího odpadu bílkoviny do

moči a vyšší urikémie ( $p < 0,01$ ). Také ženské pohlaví bylo statisticky významně spojeno s přítomností depresivních známek chování ( $p < 0,01$ ). S malou statistickou významností jsme se setkali u přítomnosti očních mikrokomplikací, anamnézy kouření a delší doby trvání hypertenze a u hladiny homocysteinu ( $p < 0,05$ ). Mezi osobami s depresivními známkami chování byla 2% svobodných ( $n=2$ ), 68% ( $n=69$ ) ženatých/vdaných, 5% ( $n=5$ ) rozvedených a 25% ( $n=26$ ) ovdovělých. Mezi osobami bez depresivních známek chování bylo 5% ( $n=5$ ) svobodných, 76% ( $n=85$ ) ženatých/vdaných, 7% ( $n=7$ ) rozvedených a 12% ( $n=13$ ) ovdovělých. Vdovectví bylo v naší studii statisticky významným faktorem pro přítomnost známek depresivního chování ( $p < 0,05$ ). Ostatní sledované ukazatele – přítomnost jakékoli MVK, anamnéza trvání dyslipidémie, bydlení ve městě či na venkově, obvod pasu, DTK, tepová frekvence, celá škála laboratorních parametrů - lipidogram vč. hodnoty ApoB, fibrinogen, urea, kreatinin, parametry kompenzace DM a hsCRP byly bez statistické významnosti (tab. 13).

Po zpracování získaných výsledků a jejich adjustaci v mnohočetné logistické regresii zůstávají v pozitivní asociaci s přítomností známek depresivního chování pouze věk ( $p < 0,01$ ) a základní vzdělání ( $p < 0,001$ ), ženské pohlaví, trvání DM a anamnéza CMP ( $p < 0,05$ ). Z laboratorních rizikových faktorů zůstává v asociaci s depresí pouze hyperurikémie ( $p < 0,001$ ) (tab. 14).

**Tabulka č. 13: Základní charakteristika 214 nemocných s diabetem 2. typu u osob bez deprese a s depresí (rozdíl stanoven Wilcoxonovým nepárovým testem).**

<b>Parametr</b>	<b>Bez deprese (x±SD) n=112</b>	<b>S depresí (x±SD) n=102</b>	<b>Rozdíl (p)</b>
Věk (roky)	65 ± 10	70 ± 9	0,001
Pohlaví M/Ž (n, %)	68/44 (61/39)	40/62 (39/61)	0,01
MVK (n, %)	21 (19)	28 (27)	NS
Mvk (n, %)	46 (41)	63 (62)	0,01
Oční mikrokomplikace (n,%)	11 (10)	19 (19)	0,05
Nefropatie (n, %)	25 (22)	47 (46)	0,001
CMP (n, %)	1 (0,9)	9 (9)	0,01
Trvání diabetu (roky)	8 ± 7	12 ± 9	0,001
Trvání hypertenze (roky)	9 ± 8	13 ± 11	0,05
Trvání dyslipidémie (roky)	4 ± 6	6 ± 7	NS
Venkov/město (n, %)	43/69 (38/62)	27/73 (26/74)	NS
Pracující/důchodce (n, %)	25/87 (22/78)	6/96 (5/95)	0,001
Pas (cm)	103 ± 12	105 ± 13	NS
STK (mmHg)	141 ± 17	148 ± 19	0,01
DTK (mmHg)	80 ± 10	78 ± 12	NS
TF (n/min)	72 ± 11	74 ± 12	NS
Celkový chol (mmol/l)	4,94 ± 0,96	5,16 ± 1,07	NS
LDL-chol (mmol/l)	3,17 ± 0,84	3,28 ± 0,89	NS
HDL-chol (mmol/l)	1,12 ± 0,25	1,18 ± 0,25	NS
TG (mmol/l)	1,95 ± 1,30	1,87 ± 1,11	NS
Apolipoprotein-B (g/l)	0,88 ± 0,21	0,89 ± 0,21	NS
Fibrinogen (g/l)	3,3 ± 0,8	3,4 ± 0,7	NS
Urea (mmol/l)	6,2 ± 1,7	6,8 ± 2,2	NS
Kreatinin (μmol/l)	109 ± 20	118 ± 31	NS
Urikémie (μmol/l)	321 ± 91	355 ± 84	0,01
Glykémie (mmol/l)	9,1 ± 3,6	9,5 ± 3,5	NS
HbA <sub>1C</sub> (%)	5,8 ± 1,7	6,0 ± 2,0	NS
U-CB (g/l)	0,16 ± 0,32	0,25 ± 0,36	0,01
Hemoglobin (g/l)	146 ± 13	140 ± 12	0,001
MAUR (μmol/min)	14,45 ± 21,9	85,2 ± 304,1	NS
Hs-CRP (mg/l)	3,1 ± 3,0	3,5 ± 3,2	NS
Hcy (μmol/l)	13,4 ± 4,0	16,0 ± 10,4	0,05

M = muži, Ž = ženy, MVK = makrovaskulární komplikace, mvk = mikrovaskulární komplikace, BMI = body mass index, STK = systolický krevní tlak, DTK = diastolický krevní

tlak, Chol = cholesterol, TG = triglyceridy, CB = celková bílkovina v krvi, U-CB = bílkovina v moči, MAUR = mikroalbuminurie, Hs-CRP = C-reaktivní protein stanovený ultrasenzitivní metodou, Hcy = celkový homocystein v séru, NS = non-signifikantní tj. statisticky nevýznamný  $\bar{x} \pm SD$  průměr  $\pm$  standard deviation (standardní odchylka).

**Tabulka č. 14: Asociace přítomnosti deprese se sledovanými parametry**

**Mnohočetná logistická regrese – step wise model**

Nezávisle proměnné	Závisle proměnná SDS skóre $\geq 50$			
	$\bar{x} \pm SD$	koef. $\beta$	OR	(p)
Pohlaví (ženské)	0,49 $\pm$ 0,5	0,93	2,54	0,05
Věk (roky)	67 $\pm$ 10	0,05	1,06	0,01
Základní vzdělání	-	- 0,83	0,44	0,001
Trvání diabetu (roky)	9 $\pm$ 8	0,04	1,05	0,05
Anamnéza CMP	-	2,67	14,4	0,05
Urikémie ( $\mu\text{mol/l}$ )	337 $\pm$ 89	0,007	1,01	0,001

CMP = cévní mozková příhoda

#### 4.7.1 Diskuze

V našem souboru diabetiků (n=415) jsme zhodnotili dotazníkovou metodou výskyt známek depresivního chování u 52% souboru (pouze 214 nemocných vrátilo vyplněné dotazníky). Response našich probandů je v porovnání s jinými dotazníkovými studiemi zaměřenými na výzkum deprese u DM nižší – literatura udává 58 či 62% (124, 125). Přítomnost depresivních známek chování v našem souboru zjištěná dotazníkovou metodou je dosti vysoká – 48%, zatímco udávaná prevalence deprese u diabetiků zjištěná dotazníkovou metodou ve studiích jiných autorů je maximálně 31% (105). Vysoká prevalence známek depresivního chování v našem souboru může být ovlivněna ne zcela náhodným výběrem probandů. Domníváme se, že osoby odpovídající na dotazník mají větší zájem o své zdraví, více se pozorují, mohou být úzkostnější, smutnější a mít větší sklon k depresivnímu prožívání. Náš výsledek je také ovlivněn samotným použitím dotazníkové metody. Přítomnost deprese je při použití dotazníku nadhodnocena oproti diagnóze při osobním pohovoru s psychiatrem (105).

Asociace věku a deprese je obecně známá (126). Věk byl také v naší studii významným nezávislým rizikovým faktorem pro výskyt jakýchkoliv mvk. To je s největší pravděpodobností důvod, proč po zpracování v mnohočetné logistické regresi ztrácí v našem souboru anamnéza jakýchkoliv mvk a laboratorní faktory s ní spojené nezávislost vztahu s přítomností známek depresivního chování, i když některé studie včetně jejich metaanalýzy referují o nezávislém vztahu mvk a deprese u diabetu (107, 127). Důchodcovství, vdovectví a nižší hladina hemoglobinu fyziologická ve stáří nejsou též po adjustaci důvodem k depresivitě. Je prokázáno, že deprese je spojena s nižším vzděláním (128). Tento vztah jsme potvrdili i v našem souboru diabetiků. Je známo, že ženy jsou depresivnější než muži, nezávisle na diagnóze DM (129). I v našem souboru je ženské pohlaví v nezávislé asociaci s přítomností známek depresivního chování. Zatímco známky deprese mělo z 214 respondentů na naše dotazníky 40 (37%) mužů, u žen to bylo 62 (58%), což je u obou pohlaví skoro dvakrát více, než udává literatura (105). I v naší předchozí studii na nediabetických probandech nacházíme při užití dotazníku HAD vyšší prevalenci známek depresivního chování než v literatuře – u 26% mužů a 39% žen (136). Trvání DM, nikoliv však trvání arteriální hypertenze, zůstává i po adjustaci v pozitivní asociaci s přítomností známek deprese. V naší studii bylo zahrnuto minimum nemocných s prvozáchytem DM a průměrná doba trvání DM byla 9,4 roku. Existují práce, které porovnávaly výskyt deprese u osob s prvozáchytem DM a u těch, kde byla diagnóza známa již delší dobu a nemocný byl sledován a léčen.



Markantně vyšší výskyt deprese u osob s déletrvajícím DM lze vysvětlit chronicitou choroby a psychologickým stresem vyplývajícím z managementu choroby (130).

Anamnézu CMP mělo 10 našich respondentů na Zungův dotazník (6 mužů a 4 ženy). Všichni kromě jednoho muže měli SDS skóre vyšší 50; tento muž měl SDS 49. Nejmladší osobou stíženou CMP byla 65-letá žena. Všichni ostatní depresivní nemocní po CMP byli starší. I přes vyšší věk těchto nemocných zůstávají známky depresivního chování v našem souboru v nezávislé asociaci s anamnézou CMP. Neuvažujeme o tom, že by deprese u našich diabetiků vyvolávala CMP, depresi pokládáme v souladu s dříve provedenými studiemi za následek prodělané CMP (131). Deprese v našem souboru nebyla v asociaci s anamnézou KV komplikací, i když by to bylo možné předpokládat dle výsledku studií dokládajících vyšší výskyt deprese u osob s ICHS (132).

V naší studii jsme nenalezli nezávislou asociaci mezi hodnotami TK a známkami deprese. Naši diabetici se nelišili v obvodu pasu dle přítomnosti známek depresivního chování. Nicméně nediabetičtí depresivní probandi v naší předchozí studii vykazovali statisticky významně vyšší obvod pasu ( $99 \pm 14$  vs.  $96 \pm 14$ ,  $p < 0,05$ ). Depresivní nediabetičtí probandi v naší předchozí studii také měli 4,5krát vyšší relativní riziko MS, včetně signifikantně vyšší tepové frekvence jako projevu vyšší sympatické nervové aktivity a nižšího HDL-chol (136). Je prokázáno, že inzulínová rezistence není přítomna pouze ve svalech a játrech, ale i v mozkové tkáni a je spojena s vyšší aktivitou sympatiko-adrenální osy, což může vést ke zvýšení sekrece kortikoidů a rozvoji depresivní poruchy (138). Tyto změny jsme v diabetické populaci nepozorovali, zřejmě z důvodu přítomné inzulínové rezistence i MS valné většiny – cca. 80% - našich zkoumaných diabetiků a z důvodu farmakoterapie rizikových faktorů. Kromě hyperurikémie jsme v našem souboru nenalezli nezávislou asociaci známek deprese s jinými laboratorními parametry. Kyselina močová patří mezi plazmatické antioxidanty. Byly prokázány změny její hladiny v souvislosti s různými psychiatrickými chorobami. Osoby se schizofrenií mají nižší hladiny kyseliny močové než zdravé kontroly (133). Naopak osoby s bipolární poruchou, kam patří i nemocní ve fázi deprese, mají vyšší hladinu kyseliny močové než zdravá populace (134). V našem souboru byly známky deprese v nezávislé asociaci s hyperurikémií.

V naší studii jsme našli vysoký výskyt známek depresivního chování u nemocných s DM2. Po depresi je třeba aktivně pátrat. Je třeba citlivý psychologický přístup – spolupráce s psychologem či psychiatrem by měla být součástí komplexní péče o diabetika (137). Naši nemocní ale nemají podle respondence velký zájem o problematiku deprese či depresi

považují za tabuizované téma. Léčba depresivních poruch by mohla zlepšit kvalitu života diabetiků i jejich adherenci k léčbě.

## 5. ZÁVĚR

1. V našem výzkumném projektu u 415 nemocných s DM2 jsme zjistili aktuální stav kontroly jednotlivých rizikových faktorů pro diabetické makro- a mikrovaskulární komplikace. Kontrola krevního tlaku, lipidů a glykémie u nemocných s DM2 není v našem souboru uspokojivá. Velká rezerva spočívá v nefarmakologické léčbě tj. ve změně životního stylu, především v nízkenergetické dietě, redukci hmotnosti a úplném zanechání kouření. Antihypertenziva byla volena správně, ale velká část nemocných užívala monoterapii. Antihypertenziva byla často poddávkována. Otázkou zůstává adherence nemocných k terapii. Léčba dyslipidémie je nedostatečná a málo agresivní; především kombinovaná terapie by měla hrát hlavní roli u diabetiků s dyslipidémií (statin + fenofibrát). K větší redukci glykémie a glykovaného hemoglobinu by měla přispět lepší adherence k dietnímu a pohybovému režimu a včasné zavedení terapie především metforminem.

2. V souboru nemocných s DM2 byl relativně vysoký výskyt mikrovaskulárních komplikací (54%), v 95% se jednalo o diabetickou nefropatii. Makrovaskulární komplikace se vyskytovaly ve 27% a byly častější u mužů; v 55% se jednalo o ischemickou chorobu srdeční. Diabetici s makrovaskulárními komplikacemi měli významně častěji přítomny i komplikace mikrovaskulární. Diabetici s vaskulárními komplikacemi měli významně horší rizikový profil oproti diabetikům bez vaskulárních komplikací. Společnými nezávislými rizikovými faktory, které byly ve významné asociaci s oběma typy vaskulárních komplikací byl věk nad 60 let a zvýšená hladina hsCRP nad 1 mg/l. Pro upřesnění prediktorů vzniku vaskulárních komplikací se pokračuje v prospektivním sledování tohoto souboru nemocných s DM2.

3. Naše výsledky potvrdily, že přítomnost metabolického syndromu tj. určitého počtu rizikových faktorů pro aterosklerózu (dle NCEP definice) přináší i nemocným s DM2 vyšší kardiovaskulární riziko potvrzené významně vyššími hladinami hsCRP.

4. Vyšetřením kalcifikací koronárních artérií u nemocných s DM2 bez manifestní ischemické choroby srdeční jsme prokázali, že čím vyšší je Agatstonovo skóre, tím vyšší jsou některé kardiovaskulární rizikové faktory, a že již CAC nad 100 je ukazatelem přítomnosti subklinické aterosklerózy. Agatstonovo skóre bylo ve významné nezávislé negativní asociaci

s hsCRP, možná proto, že odráží jiné riziko než zvýšená hladina hsCRP, který je ukazatelem spíše aktivního procesu v arteriální stěně.

5. Nový výskyt vaskulárních komplikací a úmrtnost v souboru nemocných s DM2 byly sledovány zatím v průměru 2,1 let (2005-07). Vzhledem k malému počtu komplikací je třeba pokračovat v prospektivním sledování a při výskytu většího počtu nemocí a úmrtí provést analýzu predikce jednotlivých parametrů pro sledované nemoci a úmrtnost, případně hledat ještě významnější biomarkery. Za sledované období zemřelo 16 nemocných s DM2 (8 mužů a 8 žen) tj. 7% souboru. Celá polovina zemřela na různé typy rakoviny, ostatní nemocní kromě jednoho úrazu na následky aterosklerózy.

6. Již dříve jsme zjistili souvislost známek deprese a inzulínové rezistence v nediabetickém souboru. V našem souboru diabetiků 2. typu byla prevalence známek depresivní poruchy zjištěná Zungovým dotazníkem 48%. Přítomnost deprese u našich diabetiků byla v nezávislé pozitivní asociaci s věkem, ženským pohlavím, délkou trvání DM, anamnézou cévní mozkové příhody, nižším vzděláním a hyperurikémií.

## 6. VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI

- Výsledky studie souboru nemocných s DM2 budou sloužit jako podklad pro **zlepšení péče o nemocné s diabetem 2. typu**, kteří jsou a budou velkým medicínským problémem tohoto století:
  - a) velký potenciál je v **životním stylu diabetiků 2. typu** tj. zanechání kouření, zvýšení pravidelné pohybové aktivity a úpravě stravovacích návyků. Nemocní vyžadují individuální přístup a profesionální vedení, protože jejich adherence k doporučením je velmi nízká. Redukce hmotnosti je zásadní ve snížení KV rizika
  - b) je třeba **zintenzivnit léčbu** jednotlivých standardních rizikových faktorů, především léčbu dyslipidémie, a to nejlépe kombinovanou terapií statin + fibrát, krevního tlaku (motivace k lepší adherenci k léčbě) i hyperglykémie především metforminem u všech diabetiků s abdominální nadváhou či obezitou.
- Analýza makro- a mikrovaskulárních komplikací u nemocných s DM2 ukazuje, že je třeba více aktivně pátrat po komplikacích; nemocným s již vytvořenými komplikacemi věnovat enormně intenzivní péči v nefarmakologické i farmakologické terapii a zároveň pátrat od počátku diagnózy DM2 po ukazatelích rizika komplikací především po **MAUR a nově i po hladině hs-CRP** tj. CRP vyšetřeném ultrasenzitivní metodou; hodnoty **nad 1 mg/l** by měly vést ke včasnému zintenzivnění léčby!
- Největší pozornost v klinické praxi by měla být věnována abdominální obezitě a nadváze u nemocných s DM2, neboť naše analýzy prokázaly, že **hypertriglyceridemický pas** je v nezávislé významné asociaci s vyššími hodnotami hsCRP, a proto redukce hmotnosti a snížení triglyceridů povedou jistě i ke snížení hsCRP, a tím i k redukci celkového rizika pro diabetické komplikace. Tento výsledek potvrzuje, že léčba vyšších hodnot triglyceridů je důležitá u diabetiků 2. typu a je třeba ji věnovat větší pozornost (větší indikace fibrátů resp. kombinované léčby statin + fibrát).
- Neinvasivní vyšetření **kalcifikace v koronárních tepnách** asymptomatických vysoko-rizikových nemocných přispívá k průkazu **subklinické aterosklerózy**, jejíž přítomnost u nemocných s DM2 znamená vyšší KV riziko a zpřísnění cílových hodnot rizikových faktorů především u LDL cholesterolu, který by měl dosahovat hodnot 1,8 mmol/l a nižších!

- Měli bychom aktivně pátrat po známkách *deprese* u diabetiků, kteří budou mít o pohovor a další vyšetření zájem, abychom mohli zlepšit jejich spolupráci s námi a naši péči o ně a mohli lépe předcházet vaskulárním komplikacím.

## 7. CITACE

1. Cífková R.: Hypertenze a diabetes mellitus ve Widimský J. a kolektiv: Hypertenze. Triton Praha 2002: 291-301.
2. ÚZIS ČR: Péče o nemocné cukrovkou 2006. ÚZIS ČR 2007. [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz).
3. International Diabetes Federation. [www.ifd.org](http://www.ifd.org). Accessed July 18, 2006.
4. Betteridge DJ. Lipids, diabetes and vascular disease: the time to act. *Diabetic Medicine* 1989;6:195-218.
5. Perušičová J, Neuwirt K. Epidemiology of diabetes mellitus in Prague. *Kvarta* 1992, Praha.
6. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men. *Diabetes Care* 2000;23:962-968.
7. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007 Aug;262(2):157-72.
8. EUROASPIRE II Steering Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001;365:995-1001.
9. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Europ Heart J* 2007;28:88-136.
10. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med* 2001;161:2661-2667.
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. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-232.
13. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-1418.

14. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus – the BENEDICT study. *N Engl J Med* 2004;351:1941-1951.
15. Parving HH, Lehntr H, Brochner-Mortensen et al. The effect of irbesartane on the development of diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
16. Viberti G, Nigel WM, for the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106:672-678.
17. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients in type 2 diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke R, et al. Renoprotective effect of angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
19. Mogensen CE, Neldan S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulindependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. *Brit Med J* 2000;321;1440-1444.
20. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
21. The ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;16;372(9638):547-553.
22. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2433-46
23. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156-163.
24. 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.



25. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115:378-397.
26. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among the patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223-3229.
27. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-622.
28. Wheeler S, Ahroni J, Boyko E. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;58:31.
29. Schmermund A, Baumgart D, G6rge G et al. Measuring the effect of risk factors on coronary atherosclerosis: coronary calcium score versus angiographic disease severity. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1267-1273.
30. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et. Al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827.
31. Allison MA, Wright CM. Age and gender are the strongest clinical correlates of prevalence of coronary calcification. *Int J Cardion* 2005;98:325-330.
32. Reaven PD, Sachs J, investigators for the VADT study. Coronary artery and abdominal aortic calcification are associated with cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:379-385.
33. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J.* 2008;29(18):2244-2251.
34. Scanlon, PJ, Faxon, DP, Audet, AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1756
35. Mohler ER 3rd, Wang H, Medenilla E, Scott C. Effect of statin treatment on aortic valve and coronary artery calcification. *J Heart Valve Dis.* 2007;16(4):378-386.
36. Kannel WB. An overview of risk for cardiovascular disease. In: BuckC et al, eds. *The challenge of epidemiology: issues and selected readings.* Washington DC; Pan American Health Organization; 1988:699-718.

37. Zanchetti A., Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled clinical trials? *J Hypertens* 2002;20:2099-2110.
38. Guidelines Committee. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-1178.
39. Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, and Cederholm J, for the Steering Committee of the National Diabetes Register, Sweden. Hypertension in Diabetes – trends in control and relation to macrovascular morbidity in repeated national surveys from Sweden. *J Hum Hypertens* 2003;17:37-44.
40. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-92.
41. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-684.
42. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
43. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:701-713.
44. 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.
45. Holman RH, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359 [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
46. Lidholm LH, Ibsen H, Dahlöf B., et al. for the 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;359:1003-1010.
47. American Diabetes Association. Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:80-82.

48. 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.
49. Niklason A, Hedner T, Niskanen L, Lanke J. Captopril Prevention Project Study Group. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients – a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP). *J Hypertens* 2004;22:645-652.
50. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002;288:2981-2997.
51. Dahlöf B., Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. For the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:955-1003.
52. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J, Filipovský J, Grundmann M, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Soucek M, Vítovec J, Widimský J Sr. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lek.* 2008;54(1):101-10, 112, 114-8.
53. 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.
54. UKPDS Group (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type II diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
55. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes. UKPDS 66. *Diab Care* 2004;27:201-207.
56. Holman RH, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359 [www.nejm.org](http://www.nejm.org)

57. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
58. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a Scientific statement of the American college of Cardiology Foundation and the American Heart Association. <http://circ.ahajournals.org> DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191305
59. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD), Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Collaborators. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-2559.
60. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; DOI: 10.1056/NEJMoa0808431. <http://www.nejm.org>
61. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Lancet* 1999;354:617-621.
62. Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. *Diabetologia* 1996;39:1577-1583.
63. Hanefeld M, Koehler C, Shaper F et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in nondiabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999;144:229-235.
64. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. STOP-NIDDM Trial Research Group. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
65. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: metaanalysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25.10-16.

66. Derosa G et al. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: one year, randomised, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther* 2003;25:472-484.
67. The PROactive investigators. 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.
68. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared to glimepiride on carotis intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296(11):2572-2581.
69. Derosa G., Cicero AF, D'Angelo A, et al. Effect of 1 year of treatment with pioglitazone and rosiglitazone added to glimepiride on lipoprotein (a), and homocysteine concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Ther* 2006;28:679-688.
70. Fonseca V et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000;283(13):1695-1702.
71. SPC – souhrn údajů o přípravku Januvia (sitagliptinum).
72. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společná doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005;51:reprint, [www.kardio-cz.cz](http://www.kardio-cz.cz)
73. Česká diabetologická společnost [www.diab.cz](http://www.diab.cz), odkaz standardy.
74. Soška V, Krusová D, Podroužková B, Lojek A, Zechmeister A. Volné kyslíkové radikály u pacientů s diabetem mellitem. *Vnitř Lék* 1993;39(6):569-574.
75. Vaverková H., Soška V, Rosolová H, Češka R, Cífková R, Freiburger T, Piřha J, Poledne R, Štulc T, Urbanová Z, Vráblík M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor et Vasa* 2007, Suppl, 49(11):47-60. [www.athero.cz](http://www.athero.cz)
76. Anděl M, Kraml P, Málková J, Procházková Z, Poledne R, Potočková J. Fasting plasma insulin levels in an unselected Prague suburban population. *Centr Eur J Public Health* 1998;6(1):4-9.
77. Sechi, LA, Kronenberg, F, DeCarli, S, et al. Association of serum lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) size polymorphism with target-organ damage in arterial hypertension. *JAMA* 1997; 277:1689.

78. MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
79. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
80. Assman G, Schulte H, Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience): prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992;70:733-737.
81. Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the department of Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-2604.
82. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. Relationship between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-1737.
83. The 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.
84. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462-468.
85. Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC et al. Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007;99 (suppl.):51i-67i.
86. Kushner, I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389:39.
87. Pearson, TA, Mensah, GA, Alexander, RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.

88. Kervinen, H, Palosuo, T, Manninen, V, et al. Joint effects of C-reactive protein and other risk factors on acute coronary events. *Am Heart J* 2001; 141:580.
89. Pu JL, Lu L, Xu XW, et al. Value of serum glycated albumin and high-sensitivity C reactive protein levels in the prediction of presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2006;20: 5-27.
90. Koenig, W, Sund, M, Frohlich, M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99:237.
91. Rutter, MK, Meigs, JB, Sullivan, LM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110:380.
92. Danesh, J, Whincup, P, Walker, M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199.
93. Miller, M, Zhan, M, Havas, S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005; 165:2063.
94. Danesh, J, Wheeler, JG, Hirschfield, GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387.
95. <http://www.metabolickysyndrom-klub.cz>
96. Ridker, PM, Cannon, CP, Morrow, D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20.
97. Wu TJ, Ou HY, Chou CW, Hsiao SH, Lin CY, Kao PC. Decrease in inflammatory cardiovascular risk markers in hyperlipidemic diabetic patients treated with fenofibrate. *Ann Clin Lab Sci.* 2007 Spring;37(2):158-66.
98. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006 Spring;24(1):33-50.
99. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Praha, Czech Republic: Grada Avicennum, 1996
100. Reaven, GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607

101. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
102. Málková J., Kimlová I, Fenclová Z. Risk factors for ischemic heart disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *Vnitr Lék* 1991;37(5):457-462.
103. Van Praag HM, Leijnse B. Depression, glucose tolerance, peripheral glucose uptake and their alterations under the influence of antidepressive drugs of the hydralazine type. *Psychopharmacol* 1965;8:67-78.
104. Winokur A, Maislin G, Philips JL, et al. Insulin resistance after oral glucose testing in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1988;145:325-33
105. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-1078.
106. Park HS, Hong IS, Lee HJ, Ha EH, Sung YA. Individuals with type 2 diabetes and depression exhibited lower adherence with self-care. *J Clin Epidemiol* 2004;57:978-984.
107. De Groot M, Anderson R, Freedland BA, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta analysis. *Psychosomatic Medicine* 2001;63: 619-630.
108. World Health Organization Europe. *Evaluating Tobacco Control Activities: Experience and Guiding Principles*. Geneva, WHO, 1996.
109. Hofmann MH, Shi H, Schmitz BL et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;293:2471-2478.
110. Soška V, Lojek A, Hložková P, Zechmester A. Atherosclerosis and oxidative stress in diabetic patients. *Atherosclerosis* 1997;134:207.
111. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63-70.
112. Souček M., Widimský J sen., Lánská: Control of hypertension in patients with hypertension, diabetes, and impaired fasting glucose by Czech primary care physicians. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(6):366-72.
113. Škrha J. Diabetes mellitus 2002 v České republice – Epidemiologická studie. *DMEV* 2005;8:5-12.
114. Cífková R., Horký K., Widimský J, sen. , Filipovský J., Grundmann M., Monhart V., Rosolová H., Souček M., Špinar J., Vítovec J. Doporučení



diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. *Cor Vasa* 2005;47 (1):Kardio.

115. Mancia G., Bombelli M., Lanzarotti A. et al. Systolic and diastolic blood pressure control in the hypertensive patients of the PAMELA population. *Arch Intern Med* 2002;162:582-586.
116. EUROASPIRE III Study, *Res Cardiol.* 2007 Nov;96(11):767-86.
117. 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.
118. The 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 Oct 16;337:a1840. doi 10.1136/bmj.a1840
119. Farnier R., Freeman M.W., Macdonell G. Et al: Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed dyslipidemic. *Europ Heart J* 2005;26:897-905.
120. Becker A, Leber A, Becker C, Knez A: Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J.* 2008 Jan;155(1):154-60
121. Schmermund, A, Achenbach, S, Budde, T, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2006; 113:427.
122. Beller GA: Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients: is it appropriate and cost-effective? *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 15;49(19):1918-23
123. Godsland IF, Elkeles RS, Feher MD, Nugara F, Rubens MB, Richmond W, Khan M, Donovan J, Anyaoku V, Flather MD; PREDICT Study Group: Coronary calcification, homocysteine, C-reactive protein and the metabolic syndrome in Type 2 diabetes: the Prospective Evaluation of Diabetic Ischaemic Heart Disease by Coronary Tomography (PREDICT) Study. *Diabet Med.* 2006 Nov;23(11):1192-1200.

124. Ciechamowski PS, Waine JK, Ruso JE, Hirsch IB. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:246-252.
125. Ciechamowski PS, Waine JK, Ruso JE. Depression and diabetes. Impact of depressive symptoms on adherence, function and costs. *Arch Intern Med* 2000;160:3278-3285.
126. National Institutes of Health. Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA* 1992;268:1018-1024.
127. Peyrot M, Rubin RR. Levels and risk of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* 1997;20(4):585-590.
128. Miyaoka Y, Myyaoka H, Motomyia T et al. Impact of sociodemographic and diabetes-related characteristics on depressive state among non-insulin-dependent diabetic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51(4):203-206.
129. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression: critical review. *Br J Psychiatry* 2000;177:486-492.
130. Golden SH, Lazo M, Carnethon M et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008;299(23):2751-2759.
131. Berg A, Lethihalmes M, Lonnqvist J, Kaste M. Poststroke depression: an 18-month follow up. *Stroke* 2003;34:138-143.
132. Kaufmann M, Fitzgibbons JP, Susman EJ et al. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J* 1999;138:549-554.
133. Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003 Aug 1;62(3):205-12.
134. De Berardis D, Conti CM, Campanella D et al. Evaluation of plasma antioxidant levels during different phases of illness in adult patients with bipolar disorder. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2008 Jul-Sep;22(3):195-200.
135. HAD authors: Zigmund AS, Snaith RP, Academic Department of Psychiatry, University Leeds.
136. Petrlova B, Rosolova H, Hess Z, Podlipny J, Simon J Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Sem Vasc Med* 2004;4(2):161-165.
137. Lacigová S et al. Psychologická péče o pacienty s diabetem v České republice. Je dostatečná? Diabetologické centrum, 1. IK LF a FN Plzeň, 2008.

138. Horacek J, Kuzmiakova Z, Hoschl C et al. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:785-797.
139. Forouhi N.G., Sattar N., McKeigue P.M.: Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Intern J Obesity* 2001;25:1327-1331
140. Saadeddin S.M., Habbab M.A., Terns G.A.: Markers of inflammation and coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2002;8:RA5-12
141. Lemieux I et al. *Circulation* (2000) 102:179-184
142. Festa A., D'Agostino R., Howard G. Et al.: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRIS). *Circulation* 2000;102:42-47
143. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al.: Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-12118
144. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al.: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-844
145. Ridker P., Cushman M., Stampfer M. et al.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979
146. Sacks F.M.; Expert Group on HDL Cholesterol (...Soška V., Rosolová H.): The role of high-density lipoprotein (HDL) in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002;90:139-143

## **8. PUBLIKACE A ABSTRAKTA**

### **A/ Výsledkové publikace**

1. Petrlova B., Rosolova H., Hess Z., Podlipny J., Simon J. Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Sem Vasc Med* 2004;4(2):161-165
2. Rosolová H., Petrlová B., Šimon J., Šifalda P., Šípová I., Šefrna F. : Makrovaskulární a mikrovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu. *Vnitř. Lék* 2008;54(3):229-237.
3. Rosolova H, Petrlova B, Simon J, Sifalda P, Sipova I: Association of high sensitivity C-reactive protein with hypertriglyceridemic waist in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Med Sci Monit* 2008 14(8):411-415 IF 1,595
4. Petrlová B., Rosolová H., Šimon J., Šifalda P., Šípová I., Šefrna F. Kontrola kardiovaskulárních rizikových faktorů u diabetiků 2. typu. *Vnitř. Lék.* Přijato k tisku.

### **B/ Související publikace**

1. Rosolová H., Petrlová B. II. společný kongres Ateroskleróza - prevence – hypertenze. *Cor et Vasa* 2002;44(12):Kardio,K259-K260
2. Petrlová B., Rosolová H. Co přinášejí nová doporučení pro prevenci a léčbu kardiovaskulárních nemocí pro každodenní praxi? *Interní medicína pro praxi* 2004;6(4):171-174
3. Rosolová H., Hess Z., Petrlová B., Podlipný J. Depresivní poruchy a metabolický syndrom inzulinové rezistence. *Causa subita* 2004;7(5):194
4. Petrlová B., Rosolová H. Ateroskleróza jako novodobá epidemie, které je však možno předcházet. *Causa subita* 2004;7(7):276-280
5. Bartnik M., Rydén L., Ferrari R., Malmberg K., Pyörälä K., Simoons M., Standl E., Soler-Soler J., Öhrvik J., on behalf of the Euro Heart survey Investigators (Petrlova B., Rosolova H.). The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *European Heart Journal* 2004;25:1880-1890
6. Hess Z., Rosolová H., Topolčan O., Polívková a., Pikner R., Podlipný J., Petrlová B., Holubec J. Depresivní porucha ve vztahu k parametrům štítné žlázy, pilotní studie. *Biomarkers and environment* 2004; Suppl 1: 109-113

7. Rosolová H., Hess Z., Podlipný J., Petrlová B. Metabolický syndrom a skrytá deprese. *Medicína po promoci* 2004; Suppl 5:14-17
8. Rosolová H., Hess Z., Podlipný J., Petrlová B. Metabolický syndrom X a skrytá deprese. *Causa subita* 2004;7(9):360-363
9. Hess Z., Rosolová H., Podlipný J., Holubec J., Topolčan O., Petrlová B. Metabolický syndrom a skrytá deprese v populačním vzorku. *Čas Lék. Čes.* 2004;143(12):840-844
10. Petrlová B., Šimon J., Rosolová H., Hess Z., Podlipný J. Depresivní poruchy a syndrom inzulinové rezistence. *Kazuistiky v diabetologii* 2005;3(1):12-17, ISSN 1214-231X
11. Rosolová H., Mayer O. jr., Hess Z., Petrlová B. Hypertenze u metabolického syndromu. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy. III. Sympozium – sborník přednášek. J. Widimský jr. a kolektiv. Triton Praha, 2005, s. 32-38, ISBN 80-7254-644-9
12. Petrlová B. Správné měření a hodnoty krevního tlaku. *Sestra v diabetologii* 2005;1, č.2:29-30
13. Hess Z., Rosolová H., Podlipný J., Holubec J. Jr., Topolčan O., Petrlová B. Metabolický syndrom, deprese, kardiovaskulární riziko a kortisol. *Medicína po promoci*;6, č.8, říjen 2005:62-68
14. Petrlová B. Letní škola hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi, Visegrád, zpráva pro Hypertenze, bulletin České společnosti pro hypertenzi 2006;9:28-29.
15. Petrlová B. Léčba arteriální hypertenze v ordinaci praktického lékaře. *Lékařské listy, příloha Zdravotnických novin*, 2006;55,č.1-2:8-12
16. Hess Z., Rosolová H., Petrlová B., Podlipný J., Topolčan O., Holubec L.: Role deprese ve vnitřním lékařství. In: *Plzeň. lék. Sborn.* 2005;(Suppl 80). 1. vyd. Karolinum, Praha 2006:165-169.
17. Hess Z., Rosolová H., Podlipný J., Topolčan O., Petrlová B.: Hladina kortizolu souvisí s depresivitou a jinými psychopatologiemi více než hladiny katecholaminů. *Vnitř Lék*
18. Petrlová B., Šimon J. Metabolický syndrom inzulinové rezistence a syndrom spánkové apnoe. *Causa subita* 2006;9(5): 168-169.
19. Petrlová B., Rosolová H. Nové možnosti neinvazivní detekce aterosklerózy – stanovení kalciového skóre pomocí CT srdce. *Causa subita* 2007;10(3).
20. Petrlová B. Nový výskyt diabetu mellitu 2 typu při antihypertenzní léčbě. Komentář k článku. *Medicína po promoci* 2007;8, č.3:14-15

21. Rosolová H., Mayer O. jun., Petrlová B.: Metabolický syndrom u žen. Postgraduální medicína 2008 - mimořádná příloha: Kardiovaskulární onemocnění u žen:29-36
22. Petrlová B. Akutní koronární syndromy. Bulletin praktických lékařů leden 2009.
23. Petrlová B. Metabolický syndrom inzulinové rezistence, zvýšená aktivita sympatického nervového systému a možnosti jejího ovlivnění. Causa Subita březen 2009.
24. Podlipný J, Hess Z, Vrzalová J, Rosolová H, Beran J, Petrlová B. Lower serum levels of interleukin-6 in a population sample with symptoms of depression than in a population sample without symptoms of depression. Physiol Res. 2009 Feb 27. [Epub ahead of print] [IF 1,505](#)
25. Petrlová B, Filipovský J. Léčba pacienta po infarktu myokardu. Medicína po promoci. V tisku.

#### **C/ Abstrakta přednášek a posterů**

1. Petrlová B., Rosolová H., Bartůněk L., Šifalda P., Šípová I., Hess Z.: Kontrola a terapie hypertenze a dyslipidemie u diabetiků 2. typu v primární prevenci ICHS. Abstrakta XIII. výročního sjezdu České kardiologické společnosti, Brno 8. - 11. května 2005. Cor Vasa 2005; 47(Suppl):82
2. Petrlová B., Hess Z., Rosolová H.: Kontrola a terapie hypertenze a dyslipidémie u diabetiků 2. typu v primární prevenci ICHS. Program a abstrakta 45. studentské vědecké konference Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni. Plzeň 19. května 2005, s. 25-26
3. Rosolová H., Petrlová B., Šifalda P., Šípová I.: Control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetics. Cardiology Update 2005, Heart Friends Around the World May 26-28, 2005, Bulharsko; Book of Summaries:15
4. Petrlova B., Rosolova H., Bartunek L., Sifalda P., Sipova I, Hess Z., Podlipny J.: Control of hypertension and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetics. Abstract Book of the 15<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 17 - 21, 2005. J Hypertens Suppl 2005; 23(2):97
5. Petrlová B., Rosolová H., Šifalda P., Šípová I., Hess Z.: Úroveň léčby hypertenze u diabetiků 2. typu v primární prevenci ICHS. In: Sborník abstrakt XXII. konference České společnosti pro hypertenzi, XIV. konference pracovní skupiny Preventivní

kardiologie ČKS a X. konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS, Český Krumlov 6. - 8. října 2005. Praha, Galén 2005, s. 47

6. Petrlová B., Rosolová H., Šifalda P., Šípová I., Hess Z., Bartůněk L.: Kontrola rizikových faktorů aterosklerózy a kompenzace diabetu u diabetiků 2. typu v primární prevenci ICHS. Abstrakta XII. výročního kongresu České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Praha 23. - 25. října 2005. Vnitř Lék 2005; 51:1181
7. Petrlová B., Rosolová H., Šifalda P., Šípová I., Hess Z., Bartůněk L.: Kontrola rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění a kompenzace diabetu u diabetiků 2. typu v primární prevenci ICHS. Abstrakta IX. kongresu o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn 1. - 3. prosince 2005. DMEV 2005; 8(Suppl 3):13-14
8. Petrlova B., Rosolova H., Hess Z., Sifalda P., Sipova I. Cardiovascular Risk Factors Control in Patients with Type 2 Diabetes. EuroPrevent Athens, 11.-13. května.2006. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2006, Vol 13 (suppl 1)
9. Petrlová B., školitel Rosolová H. Diabetes mellitus a rizikové faktory aterosklerózy. 46. studentská vědecká konference, Univerzita Karlova, lékařská fakulta v Plzni. 11.května 2006, Plzeň. Sborník abstrakt
10. Petrlová B., Rosolová H., Hess Z., Šípová I., Šifalda P. Úroveň kontroly základních rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí ve vzorku diabetiků 2. typu. Sborník abstrakt XXIII. konference České společnosti pro hypertenzi, XV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS, XI. Konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS, 5.-7. října 2006, Mariánské Lázně, s. 35
11. Petrlová B., Rosolová H., Hess Z., Šípová I., Šifalda P: Control of Arterial Hypertension in a Czech Sample of Type 2 Diabetics. Czech-Belgian Symposium, Mariánské Lázně, 7. října 2006, Kidney Blood Pres Res (Abstracts) 2006;29: 243-256
12. Petrlová B., Rosolová H., Hess Z., Šípová I., Šifalda P. Úroveň kontroly základních rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí ve vzorku diabetiků 2. typu. Sborník abstrakt Celostátní konference studentské vědecké činnosti v lékařských oborech s mezinárodní účastí, 16. listopadu 2006, Plzeň

13. Petrlová B., Rosolová H., Šimon J., Šípová I., Šifalda P. Sekundární prevence u nemocných s kardiovaskulárními chorobami a diabetem mellitem 2. typu. X. kongres o ateroskleróze. 7.-9. prosince 2006, Špindlerův Mlýn. Vnitř. Lék 2006;52(1226)
14. Petrlova B., Rosolová H., Šípová I., Šifalda P., Šimon J.: Is it possible to improve the cardiovascular risk profile in patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes by a komplex intervention? Europ J Cardiovasc Prev Rehab, 2007,14: Suppl. EuroPrevent Congress Abstracts Madrid, 19-21 April 2007:S67
15. Petrlová B., Rosolová H., Patraulea M. et al.: Predictive factors for macro- and microangiopathy in diabetes mellitus type 2. Cor Vasa Suppl. Abstrakty XV. výročního sjezdu ČKS 13. – 16. května 2007, Brno
16. Petrlová B., Rosolová H., Šimon J. et al.: Komplexní intervence rizikových faktorů aterosklerózy u diabetiků 2. typu v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Cor Vasa Suppl. Abstrakty XV. výročního sjezdu ČKS 13. – 16. května 2007, Brno
17. Petrlová B., Rosolová H., Šípová I. et al.: Is it possible to improve the cardiovascular risk profile in patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes by a komplex intervention? The 4th Metabolic Syndrome, type II Diabetes and Atherosclerosis Congress Abstracts 2007, May 16-20, 2007, Lisbon, Portugal: P09
18. Petrlová B., Rosolová H., Šípová I. et al.: Komplex intervention programme in patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. 17th European Meeting on Hypertension, June 15-19, 2007, Milan, Italy, Abstract Book:S69
19. Rosolova H., Petrlová B., Filipovsky J. et al.: Predictive factors for micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. Artery Research Abstracts 2007;1:64
20. Rosolová H., Petrlová B., Šefrna F.: Predikátory vysokého kardiovaskulárního rizika u diabetiků 2. typu. Sborník abstrakt z konference ČSH, Pracovní skupiny preventivní kardiologie a Srdečního selhání ČKS 4. – 6. 10. 2007, Mikulov, Sborník abstrakt:47
21. Petrlová B., Rosolová H., Šípová I. et al.: Prediktivní faktory pro makro- a mikrovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu. Sborník abstrakt z konference ČSH, Pracovní skupiny preventivní kardiologie a Srdečního selhání ČKS 4. – 6. 10. 2007, Mikulov, Sborník abstrakt:74



22. Rosolová H., Petřlová B., Sifalda P.: Mikro- a makrovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu. Vnitřní lékařství Abstrakta XI. Kongresu o ateroskleróze, prosinec 2007, Špindlerův Mlýn:53:137
23. Petřlová B., Rosolová H., Sifalda P., Simon J. Predictive factors for macro- and microvascular complications in type 2 diabetes. 77 th Congress of the European Atherosclerosis Society, Istanbul, 26.-29. duben 2008. Atherosclerosis Suppl. 2008;9(1):76.
24. Rosolova H. Petrova B., Simon J. Association of high sensitivity C-reactive protein with hypertriglyceridemic waist. Europrevent 2008, Paris, 1.-3. květen 2008. Eur J Cardiovasc Prev Suppl. 2008;S59
25. Petřlová B., Rosolová H., Sifalda P., Simon J. Predictive factors for macro- and microvascular complications in type 2 diabetes. Europrevent 2008, Paris, 1.-3. květen 2008. Eur J Cardiovasc Prev Suppl. 2008;S83
26. Solfronk. J., Fiala O., Petřlová B. Rosolová H.: Kotníko-pažní tlakový index index a kardiovaskulární riziko u diabetiků 2. typu. Sborník abstrakt – 48. studentská vědecká konference lékařské fakulty univerzity Karlovy v Plzni.
27. Petřlová B., Rosolová H., členové Institutu metabolického syndromu. Metabolický syndrom inzulinové rezistence v obecné populaci – terénní výzkum 2007. XVI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 24. – 27. května 2008. Vnitř Lék. 2008.
28. Predictive factors for vascular complications autorů Petřlová B., Rosolová H., Sifalda P., Simon J. na 18th European Hypertension Congress , 14.-20.6. 2008, Berlín, Německo. Eur J Hypertens 2008;vol 26(suppl 1), S50.
29. Petřlová B., Rosolová H., Solfronk J., Fiala O. Kotníkopažní index u nemocných s diabetem 2. typu a kardiovaskulární riziko. XII. kongres o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn 11. – 13. prosince 2008. Vnitř. Lék 2008;54(12):1217.

## **9. VÝSLEDKOVÉ PŘÍLOHY**

1. Petrlova B., Rosolova H., Hess Z., Podlipny J., Simon J. Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Sem Vasc Med* 2004;4(2):161-165
2. Rosolová H., Petrlová B., Šimon J., Šifalda P., Šípová I., Šefrna F. : Makrovaskulární a mikrovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu. *Vnitř. Lék* 2008;54(3):229-237.
3. Rosolova H, Petrlova B, Simon J, Sifalda P, Sipova I: Association of high sensitivity C-reactive protein with hypertriglyceridemic waist in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Med Sci Monit* 2008 14(8):411-415 IF 1,595.
4. Petrlová B., Rosolová H., Šimon J., Šifalda P., Šípová I., Šefrna F. Kontrola kardiovaskulárních rizikových faktorů u diabetiků 2. typu. *Vnitř. Lék.* Přijato k tisku.