

DIABETES MELLITUS A ONEMOCNĚNÍ KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU - II. PATOGENETICKY PODLOŽENÁ PREVENCE A LÉČBA

doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.

Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

II. interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Odborný léčebný ústav neurologicko-geriatrický v Moravském Berouně

Patofyziologicky podložené terapeutické postupy, k nimž patří úprava životního stylu, komplementární léčba inzulinem a/nebo perorálními antidiabetiky, včasná léčba statiny a/nebo fibráty, léčba antiagregační, resp. antikoagulační, léčba inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu a dalšími antihypertenzivy, mohou významně oddálit rozvoj kardiovaskulárních komplikací a prodloužit život diabetika.

Klíčová slova: diabetes mellitus, inzulinová rezistence, makroangiopatie, hypertenze, hyperlipoproteinémie.

DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR DISORDERS

- II. PATHOGENETICALLY ORIENTED THERAPEUTIC STRATEGIES

The pathogenetically oriented therapeutic strategies (implementation of a regular life style followed by complementary insulin treatment and/or oral antidiabetic drugs, statins and/or fibrates, antiagregants or anticoagulants, angiotensin converting enzyme inhibitors, betablockers, calcium channel blockers and/or other antihypertensive drugs) may delay the development of cardiovascular complications and extend the life expectancy of a diabetic patient.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, macroangiopathy, hypertension, hyperlipoproteinemia.

Úvod

Cílem léčby je, aby se pacient dožil takového věku jako zdravý člověk, měl přitom co nejlepší duševní i fyzickou výkonnost a nebyl ohrožován komplikacemi.

Léčba diabetu a metabolického syndromu s ohledem na primární i sekundární prevenci chorob kardiovaskulárního systému spočívá v úpravě patogenetických pochodů, které byly popsány v první části.

Jak zlepšit citlivost na inzulin a omezit hyperinzulinémii, hyperglykémii, dyslipoproteinémii, poruchy hemostázy a fibrinolýzy a dysfunkci endotelu?

Tato otázka se dotýká nejen diabetiků, nýbrž všech, u nichž se uvedené odchylky vyskytují. Základem léčby je životní styl (životospráva), na který včas navazuje využití farmak.

1. K harmonickému životnímu stylu patří

- přiměřená pravidelná strava, kde více než 50 % energie pochází ze sacharidů, 15–20 % z bílkovin a asi 30 % z tuků (je žádoucí vysoký obsah polynenasycených NEMK, zejména omega 3 mastných kyselin) (53)
- přiměřená tělesná hmotnost (BMI 20–25)
- dynamický a silový trénink, směřující ke zvýšení svalové hmoty a fyzické výkonnosti (5, 19)
- vyloučení kouření
- přiměřená konzumace alkoholu.

2. Tam, kde životospráva nestačí, je nutno využít medikamentózní léčby

Omezení inzulinové rezistence

Přehled vybraných farmak snižujících inzulinovou rezistenci uvádí tabulka 1.

Významnou novinkou jsou senzitivizéry ze skupiny thiazolidindionů, které zlepšují funkci B buněk (úprava sekre-

Tabulka 1. Medikamenty omezující inzulinovou rezistenci

skupina	látka	specialita	denní dávka
thiazolidindiony	pioglitason	ACTOS	15–30 mg
	rosiglitason	Avandia	4–8 mg
biguanidy	metformin	Glucophage	500–2 500 mg
		Siofor	500–2 500 mg
		Metformin Léčiva	500–2 500 mg
		Metformin BMS	500–2 500 mg
		Adimet	500–2 500 mg
statiny	pravastatin	Lipostat	10–40 mg
inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)	quinalapril	Accupro	10–40 mg
	ramipril	Tritace	2,5–10 mg
	fosinopril	Monopril	18–40 mg
	spirapril	Renpress	1,5–6 mg
	a další		

ce inzulinu, snížení sekrece proinzulinu), tlumí proliferaci, migraci a hypertrofii buněk hladké svaloviny a zmenšují tloušťku intimy a medie, mohou snižovat krevní tlak, usnadňují vazodilataci a vedou ke snížení koncentrace PAI-1 v krvi (12, 31, 38). Zvyšují citlivost periferních tkání na inzulin. K plnému rozvoji svého účinku potřebují několik týdnů až měsíců. V monoterapii nebo v kombinaci s biguanidy nevyvolávají hypoglykémii. I když může být kombinace thiazolidindionů s exogenním inzulinem v některých případech patogeneticky odůvodněna, není u nás zatím povolena.

Přínos statinů a inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu pro prevenci rozvoje diabetu 2. typu a pro stabilizaci aterosklerotického plátu byl rovněž popsán a referovali jsme o něm již dříve (24).

Dosažení euglykémie a euinzulinémie

Je žádoucí, aby glykémie na lačno byly v pásmu 4 až 6 mmol/l a v průběhu dne nepřekračovaly 10 mmol/l.

Tabulka 2. Stimulátory B-buněk (běžně používané preparáty)

látko	preparát	výrobce	trvání účinku (h)	poločas (h)	denní dávka (mg)
glibenklamid	Apo-glyburit	Apotex	16–24	1,5–5,0	2,5–20,0
	Azuglucon	Azupharma			
	Betanase	Cadila			
	Glucobene	Mercle			
	Maninil	Berlin Chemie			
glipizid	Minidab	Pharmacia	12–24	1,0–7,0	2,5–20,0
gliklazid	Diaprel	Servier	do 24	10–12	80–240
gliquidon	Glurenorm	Boehringer	5–7	5	15–120
glimepirid	Amaryl	Aventis	24	5–8	1–8
nateglinid	Starlix	Novartis	3–4	1,5	3 × 120
repaglinid	Novonorm	Novonordisk		1	3 × 4

Hodnoty glykozylovaného hemoglobinu chceme uchovat v normálním pásmu nebo alespoň pod 7 %. Tam, kde k udržení euglykémie nestačí nefarmakologická opatření, volíme jednu, případně více doplňkových farmakologických metod.

Z patofyziologického pohledu je na místě preferovat postupy vedoucí k doplnění časné fáze postprandiálního vzestupu inzulinémie, především léčbu malými komplementárními dávkami rychle účinkujícího inzulinového analoga (insulin aspart – Novorapid, insulin lispro – Humalog) nebo krátkodobého inzulinu (Actrapid HM, Humulin R, Insulin HMR, Insuman Rapid) (25, 26). Předpokládá se, že doplněním chybějícího rychlého vzestupu inzulinémie po jídle lze omezit následnou hyperinzulinémi.

U některých diabetiků se osvědčuje metformin (55), který vedle malého omezení inzulinorezistence tlumí produkci glukózy v játrech (tabulka 1).

Úspěšně byla zkoušena akarboza (Glucobay), která snižuje resorpci sacharidů ze střeva a tím omezuje rozvoj postprandiální hyperglykémie.

Někdy lze výhodně použít látek stimulujících B-buňku k produkci inzulinu. Tradičně se používá derivátů sulfonylmočoviny (glibenklamid-Maninil, gliclazid-Diaprel, glimepirid-Amaryl a další – viz tabulka 2) (28, 57). Mezi nové stimulátory B buněk patří meglitinidy (nateglinid – Starlix a repaglinid – Novonorm), od nichž se očekává dokonalejší urychlení časné postprandiální sekrece inzulinu než při použití klasických derivátů sulfonylmočoviny.

Normalizace glykémie často vede i k normalizaci hypertriacylglycerolémie.

Úprava lipoproteinémie

Vždy usilujeme o optimalizaci metabolismu lipoproteinů (LDL-Ch < 2,6 mmol/l, HDL-Ch > 1,2 mmol/l, triacylglyceroly < 1,7 mmol/l). I zde se může příznivě uplatnit komplementární léčba malými prandiálními dávkami krátkodobého inzulinu (59). Pokles hmotnosti a zvýšená fyzická aktivita vedou ke zvýšení HDL cholesterolu. Od úpravy stravy lze očekávat snížení koncentrace LDL cholesterolu v séru asi o 0,5 mmol/l.

Tam, kde nestačí přiměřená strava (včetně omezení nasycených neesterifikovaných kyselin a dostatečného množství 3omega kyselin) nebo když hodnoty LDL cholesterolu

Tabulka 3. Statiny (běžně používané preparáty)

generický název	preparát	obvyklá denní dávka
atorvastatin	Sortis	10–20 mg
fluvastatin	Lescol	20–80 mg
lovastatin	Mevacor Medostatin Holetar Lovacard Apo-Lovastatin	20–40 mg
pravastatin	Lipostat	20–40 mg
simvastatin	Simgal Simvacard Zocor	10–40 mg

Tabulka 4. Fibráty (běžně používané preparáty)

generický název	preparát	obvyklá denní dávka
bezafibrát	Regadrin B	400–600 mg
ciprofibrát mikronizovaný	Liponor	100 mg
etofylin klofibrát	Duolip forte Duolip forte 500	500 mg
fenofibrát	Lipanthyl 100	3 × 100 mg
fenofibrát mikronizovaný	Fenofibrate BMS Lipanthyl 200 M Lipanthyl 267 M Lipirex	250 mg 268 mg 267 mg 200 mg
gemfibrozil	Gevilon	450–900 mg

přesahují 2,6 mmol/l, doporučujeme neotálet s nasazením statinů (tabulka 3). Statiny zvyšují koncentraci ochranného HDL-cholesterolu, potlačují koncentraci LDL-cholesterolu, a mohou snížit i koncentraci triacylglycerolů v séru. Kromě toho bylo při léčbě pravastatinem prokázáno snížení rizika rozvoje diabetu o 30 % (studie WOSCOPS). Pravastatin zřejmě tlumí syntézu cytokinů a mediátorů zánětu a tím brzdí rozvoj dysfunkce endotelu i inzulinorezistence. Rovněž přispívá ke stabilizaci aterosklerotického plátu.

Vedle statinů jsou k léčbě hyperlipoproteinémie k dispozici fibráty a další farmaka. Fibráty slouží především k potlačení hypertriacylglycerolémie a ke zvýšení HDL-cholesterolu (tabulka 4).

Moderní preparáty statinů a/nebo fibrátů se dávají jedenkrát denně ve večerních hodinách.

Tabulka 5. Antiagregancia

generický název	preparát	obvyklá denní dávka
acetylsalicylová kyselina	Anopyrin	1 × 30 až 100 mg
clopidogrel	Plavix	75 mg
dipyridamol	Curantyl Persantin	3 × 75 mg
indobufen	Ibustrin	2 × 200 mg
ticlopidin	Tagren Ticlid 250	2 × 250 mg 2 × 250 mg
acetylsalicylová kyselina (25 mg) a dipyridamol (200 mg)	Aggrenox	2 × 1 tob

Tabulka 6. Léky ovlivňující mikrocirkulaci

látka	specialita	denní dávkování
pentoxifylin	Agapurin Trental	2 × 400 mg
naftidrofuryl	Dusodril Enelbin	2 × 100–200 mg
sulodexid	Vessel Due F	2 × 1–2 tbl. po 250 j (kúra alespoň 3 měsíce)
prostaglandin E1	Alprostan Prostavašin	1 × 40–60 µg ve 3h infuzi (kúra 2–3 týdny)

Prevence tvorby trombů

Antiagregační léčbou kyselinou acetylsalicylovou, clopidogrelem, dipyridamolem, indobufenem a/nebo ticlopidinem (tabulka 5) nebo případně léčbou antikoagulační nízkomolekulárním heparinem lze zmenšit riziko trombotických uzávěrů.

Ovlivnění mikrocirkulace a dysfunkce endotelu

Mezi léky ovlivňující mikrocirkulaci patří preparáty uvedené v tabulce 6.

Od těchto léků se očekává nejen zlepšení tokových vlastností krve, zvýšení cirkulace v kapilárním řečišti a ochrana endotelu, ale i úprava zvýšené agregace destiček a snížení aktivity leukocytů. Prostaglandin E kromě toho relaxuje hladké svalstvo cév a brání proliferaci jeho buněk a rovněž snižuje ukládání cholesterolu do cévní stěny.

Jak uchovat krevní tlak v optimálním rozmezí < 130 / 85 mmHg?

Pokud nestačí léčba nefarmakologická, lze využít antihypertenziv ze všech skupin. Přednost u diabetiků zasluhují inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) a receptorů angiotenzinu II typu 1 (ATII) (8, 11, 22). Studie HOPE ukázala, že ramipril kromě antihypertenzního a nefroprotektivního účinku vedl ke snížení počtu všech kardiovaskulárních příhod a podobně jako pravastatin překvapivě omezil i riziko rozvoje diabetu (18).

Při výběru antihypertenziva bereme v úvahu jeho metabolické účinky, typ hypertenze a typ diabetu. Diabetici s hypertenzí představují heterogenní skupinu pacientů, proto je třeba léčbu individualizovat.

Na farmakologickou léčbu u diabetiků jsou kladeny zvláštní požadavky. Ideální antihypertenzivum nemá zhoršovat metabolickou kompenzaci, nemá zvyšovat rizi-

ko hypoglykémie, nemá působit negativně na rozvoj přidružených onemocnění – např. na ischemickou chorobu dolních končetin nebo na dnu. Nemělo by zhoršovat metabolismus lipidů, neinterferovat s antidiabetiky ani s ostatními farmaky; mělo by potlačovat aktivitu sympatiky a přitom nevyvolávat posturální hypotenzi. Od farmakoterapie hypertenze se kromě účinné kontroly krevního tlaku očekává i metabolická neutralita, ochrana ledvin a kardiovaskulárního systému. Výhodné je dávkování jedenkrát denně.

Dnes jsou k dispozici antihypertenziva z několika skupin:

1. diuretika
2. beta-blokátory
3. inhibitory ACE
4. blokátory receptorů angiotenzinu II typu 1 (ATII)
5. alfa-1-blokátory
6. blokátory kalciových kanálů
7. antagonisté imidazolových receptorů v CNS
8. přímá vazodilatancia.

Každá ze základních skupin antihypertenziv přináší své výhody, které je nutno při výběru brát v úvahu. Bylo prokázáno, že užití dříve nedoporučovaných diuretik a/nebo beta-blokátorů, snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v podobném rozsahu jako u nediabetiků. O jednotlivých skupinách antihypertenziv bude nyní pojednáno podrobněji.

1. Diuretika

a) Thiazidová diuretika (Hydrochlorprothiazid): thiazidy v malých dávkách, tj. 12,5–25 mg hydrochlorothiazidu denně, jsou efektivní v kontrole krevního tlaku. Snižují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, což bylo ukázáno ve velkých randomizovaných studiích. Účinek spočívá v inhibici Na⁺, K⁺ ATPázy v kortikální části Henleovy kličky. Jejich nevýhodou je ovlivnění lipidového metabolismu – zvýšení celkového a LDL-cholesterolu a zvýšení triacylglycerolů. Tento fakt však přetrvává krátkodobě, není velký a podle některých autorů se nevyskytuje při malých dávkách diuretik. Dále dochází často ke zhoršení metabolismu glukózy, hyperinzulinémie a inzulinové rezistence. Dalšími efekty mohou být iontové dysbalance – hypokalémie, hyponatrémie, hypomagnezinémie a hyperkalcémie. Hyperurikémie souvisí s kompeticí s diuretikem v tubulární sekreci. Naopak výhodný je efekt thiazidových diuretik na hypervolemii, která je u diabetiků s hypertenzí častá.

b) Kličková diuretika (Furosemid, Furon) působí omezením reabsorpce sodíku, draslíku, chloridů a vodíkových iontů ve vzestupném raménku Henleovy kličky. Antihypertenzní účinek je slabší, nejsou indikovány v monoterapii nekomplikované hypertenze, používají se u pacientů se sníženou exkretorickou funkcí ledvin. Rovněž jejich účinky na lipidový a glukózový metabolismus nejsou tak výrazné jako u předchozí skupiny.

c) Indapamid nemá diuretický účinek, působí vazodilatačně, antihypertenzní efekt je výraznější a vedlejší meta-

bolické účinky mírnější, hypokalémie se projevuje při překročení běžné dávky. U diabetiků je doporučován.

d) Kalium šetrící diuretika (např. spirolakton – Verospiron) působí v distálním a sběrném kanálku. Pro samostatnou terapii hypertenze nejsou vhodná. Používají se v kombinaci s thiazidy k prevenci hypokalémie.

2. Beta-blokátory

Látky blokující beta-adrenergní receptory (např. acebutolol – Acecor, Sactal, atenolol – Tenormin, betaxolol – Lokren, celiprolol – Tenoloc, metoprolol – Betaloc, Egilok, Vasocardin) patří k nejčastěji užívaným antihypertenzivům. Působení spočívá ve více mechanismech vedoucích ke snížení minutového srdečního výdeje a k redukci periferní cévní rezistence. Dělíme je podle účinku na beta-1 a beta-2-receptory na selektivní a neselektivní, dále podle vnitřní sympatometické aktivity (ISA) na beta-blokátory s ISA a beta-blokátory bez ISA.

Zvláštní skupinu tvoří kombinované alfa- a beta-blokátory carvedilol – Dilatrend a samostatně jsou někdy uváděny preparáty s vazodilatačním účinkem.

Z hlediska vedlejších metabolických účinků jsou u diabetiků s hyperlipoproteinémií doporučovány beta-blokátory s ISA, neboť preparáty bez ISA vedou ke zvýšení hladiny triacylglycerolů a ke snížení HDL-cholesterolu, přičemž koncentrace celkového cholesterolu se nemění. Neselektivní beta-blokátory mohou tlumit vliv katecholaminů na glykogenolýzu, která se obvykle stupňuje při hypoglykémii. To se může uplatnit zejména u diabetiků 1. typu, kde při blokádě beta-2-receptorů může dojít k hypertenzní krizi, způsobené přetrvávající alfa stimulací. Obecně mohou betablokátory maskovat klinické projevy hypoglykémie vyvolávané katecholaminy, hlavně tachykardii a třes. Nežádoucí je hyperglykemizující účinek selektivních beta-blokátorů u diabetiků 2. typu – sekrece inzulínu je beta-2-dependentní.

3. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I)

Např. enalapril – Enap; fosinopril – Monopril; kaptopril – Alkadil, Capoten, Tensiomin; perindopril – Prestarium; quinalapril – Accupro; ramipril – Tritace; spirapril – Renpress; trandolapril – Gopten. Interferují se systémem renin-angiotenzin-aldosteron a mechanismus jejich antihypertenzního působení je komplexní. Mají významné kardioprotektivní a renoprotektivní účinky. Redukují albuminurii a proteinurii a oddalují rozvoj diabetické nefropatie jak u normotenzních, tak u hypertenzních diabetiků. Nemají vliv ani na glukózový ani na lipidový metabolismus; zlepšují inzulínovou senzitivitu. Je nutno sledovat renální funkce, které mohou být terapií ACE-I alterovány, a kontrolovat pravidelně kalémii, neboť hyperkalémie se může vyskytnout v souvislosti s ledvinovým onemocněním u diabetiků častěji. Některými autory jsou v léčbě hypertenze u diabetiků uváděny jako lék první volby i bez přítomnosti nefropatie. Někdy mohou provokovat dráždivý kašel. V tom případě se dají nahradit blokátorem receptorů angiotenzinu II typu 1.

4. Blokátory receptorů pro angiotenzin II typu 1 (ATII1)

Např. candesartan – Atacand; irbesartan – Aprovel; losartan – Cozaar, Lozap; telmisartan – Micardis; valsartan – Diovan. Mají vazodilatační účinky zprostředkované blokadou ATII1 receptorů. Redukují signifikantně proteinurii u pacientů s nefropatií a mohou zvyšovat citlivost tkání na inzulín.

5. Alfa-1-blokátory

Působí inhibiči alfa-1-receptorů v cévní stěně, jejímž výsledkem je vazodilatace. Mají – jako jediné ze všech antihypertenziv – prokazatelně příznivý vliv na hladiny lipidů: snižují celkový LDL-cholesterol o 5%, triacylglyceroly o 10% a podle některých studií zvyšují HDL-cholesterol. Navíc mohou zlepšovat inzulínovou senzitivitu a snižovat inzulínemii nalačno. Jejich nežádoucím efektem může být ortostatická hypotenze, zejména u pacientů s autonomní neuropatií.

6. Blokátory kalciových kanálů

Např. verapamil – Isoptin, Lekoptin; diltiazem – Dilzem; amlodipin – Agen, Norvasc, Zorem; felodipin – Plendil; isradipin – Lomir; lacidipin – Lacipil; nitrendipin – Baypress, Lusopress, Unipres. Působí inhibiči průniku kalciových iontů do buněk hladkého svalstva cév a myokardu, což vede k dilataci v systémovém a koronárním řečišti a poklesu periferní cévní rezistence. Neovlivňují lipidový ani glukózový metabolismus, zato podle některých studií redukují mikroalbuminurii a proteinurii. Naopak nifedipin ji může zhoršovat. Vyšší dávky diltiazemu mohou zlepšovat inzulínovou rezistenci, zatímco nifedipin ji může zhoršovat.

7. Selektivní aktivátory imidazolinových receptorů

Např. moxonidin – Cynt, rilmenidin – Tenaxum. Tlumí aktivitu sympatického nervového systému přes CNS. Kromě toho zvyšují citlivost na inzulín a vedou k poklesu inzulínemii nalačno.

8. Přímá vazodilatancia

Jsou metabolicky neutrální. Vzhledem k četným vedlejším účinkům se používají spíše k léčbě rezistentní hypertenze.

Vliv antihypertenziv na metabolismus

Účinná antihypertenzní léčba příznivě ovlivňuje i metabolismus sacharidů, především přes snížení inzulínové rezistence (IR). Vztah IR a arteriální hypertenze není jednoznačný, existuje celá řada možných mechanismů vysvětlujících vzestup krevního tlaku při IR:

1. retence sodíku a vody, potencionálně zvýšenou citlivostí na přívod NaCl
2. vliv na transportní transmembranózní systémy
 - zvýšení aktivity Na⁺ – H⁺ pumpy
 - snížení aktivity Na⁺ – K⁺ ATPázy
 - zvýšení intracelulárního natria
3. zvýšená akumulace intracelulárního kalcia
4. stimulace sympatické aktivity v CNS

5. hypertrofický efekt na hladkou svalovinu cévní stěny – zvýšení periferní cévní rezistence
6. zhoršení vazodilatace, snížení syntézy vazodilatačně působících prostaglandinů
7. zvýšená citlivost na působení angiotenzinu II
8. vzestup sekrece endotelinu.

Inzulínovou rezistenci zhoršují thiazidová diuretika a beta-blokátory. U diuretik se riziko inzulínové rezistence snižuje při použití malých až středních dávek (do 25 mg hydrochlorothiazidu). U beta-blokátorů mají nejvýraznější negativní působení beta-blokátory neselektivní. Kardioselektivní beta-blokátory způsobují jen mírné snížení citlivosti k inzulínu. Beta-blokátory s vysokým stupněm ISA (dilevalol) mohou dokonce inzulínovou senzitivitu zvyšovat, což může souviset se současným snížením hladiny triacylglycerolů. Vazodilatačně působící beta-blokátory (carvedilol) inzulínovou senzitivitu nemění. Kličková diuretika rovněž na inzulínovou rezistenci nemají vliv.

Z kalciových blokátorů negativně IR ovlivňuje nifedipin, mírně i isradipin, ostatní jsou ve vztahu k IR neutrální. Větší dávky diltiazemu mohou mírně inzulínovou senzitivitu zvyšovat.

ACE inhibitory inzulínovou senzitivitu zvyšují, rovněž tak blokátory ATII receptorů typu 1.

Nejpříznivější účinek na citlivost inzulínu mají blokátory alfa-1-receptorů, což souvisí s jejich výrazným vazodilatačním působením. Literatura uvádí u prazosinu a doxazosinu při dlouhodobém podávání vzestup citlivosti na inzulín o 20–25 %.

Ve studii UKPDS byla věnována pozornost efektivitě léčby hyperglykémie a hypertenze. Celkem 1 148 pacientů bylo vybráno k randomizaci léčby krevního tlaku, přičemž 34 % bylo bez farmakologické léčby, 35 % bylo léčeno ACE inhibitory a zbývajících 31 % beta-blokátory. Intenzivní léčba krevního tlaku (tj. farmakologická) vedla ve studii ke snížení rizika akutního infarktu myokardu o 21 %, cévních mozkových příhod o 44 %, mikrovaskulárních komplikací o 37 %, srdečního selhání o 56 % a úmrtí ve vztahu

k diabetu o 32 %. Epidemiologická analýza vycházející ze snížení krevního tlaku o 10 mm Hg ukázala, že tento pokles vede ke snížení rizika úmrtí o 11 %, akutního infarktu myokardu také o 11 %, cévních mozkových příhod o 17 %, mikrovaskulárních komplikací o 13 % a srdečního selhání o 15 %. Současně bylo zřejmé, že neexistuje definovaný práh (hodnota) krevního tlaku, při němž by došlo k zásadní změně sledovaných parametrů, než jak je uvedeno.

Analýza farmakologické antihypertenzivní léčby vede k závěru, že není zásadní rozdíl mezi použitými ACE inhibitory a beta-blokátory, který by upřednostnil jednu skupinu ve vztahu ke snížení rizika cévních komplikací (56, 58).

Prevence a léčba obezity

Teoretickou zásadou pro léčbu obezity je omezení příjmu energetických substrátů a současně zvýšení energetického výdeje. V praxi je však zvládnutí tohoto stavu nesmírně obtížné. Zdánlivě úmyslná nespolupráce pacienta je ve skutečnosti způsobována oslabením volní složky a depresivním syndromem, které jsou zpravidla navozeny poruchou látkové výměny.

V některých případech se stav podaří ovlivnit podpůrnou léčbou látkami snižujícími resorpci tuků ve střevě (orlistat – Xenical) a/nebo látkami působícími na centrum příjmu potravy v mozku (sibutramin – Meridia). U diabetiků 2. typu jsme při komplementární léčbě inzulínem zaznamenali pokles hmotnosti v průběhu pěti let u více než 50 % obézních.

Závěr

Je důležité, aby při kontrolách kompenzace diabetu byla věnována pozornost nejen glykémii, glykozylovanému hemoglobinu a lipoproteinémií, ale také krevnímu tlaku a vývoji tělesné hmotnosti. Pro účinnou léčbu je nezbytná dobrá edukace pacienta a jeho aktivní spolupráce. Intenzivní selfmonitoring glykémie a krevního tlaku a komplexní léčba inzulínem, metforminem a/nebo ostatními perorálními antidiabetiky, statiny a/nebo fibráty, léčba antiagregační a antihypertonická zpomalují rozvoj komplikací a vedou k prodloužení života pacienta.

Literatura

1. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, et al. Type II diabetes is an independent risk factor for myocardial infarction and death from ischemic heart disease in man and women. Abstract. Diabetologia 2002; 2: 94.
2. American Diabetes Association: Consensus development conference on insulin resistance. Diabetes Care 1998; 310–314.
3. Balletshofer BM, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. Circulation 2000; 101: 1780–1784.
4. Bergman RN, et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am J Physiol 1979; 236: 667.
5. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strassner B, et al. Effects of resistance training on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2002; 2: 34.
6. Cífková R. za členy společné pracovní skupiny: Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. Diab Metab Endokr Výž 2001; 1: 13–27.
7. Česka R. Léčba diabetické dyslipoproteinémie. Kapitoly Kardiol 2001; 3/2: 14–19.
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
9. De Fronzo RA, et al. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237: 214–223.
10. Despres JP, LaMarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334: 952–957.
11. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project randomised trial (CAPP). Lancet 1999; 353: 611–616.
12. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2108–2116.
13. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987; 317: 317–350.
14. Feskens EJM, Kromhout D. Hyperinsulinemia, risk factors, and coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1641–1647.
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. The Steno-2 study: intensified multifactorial intervention reduced the risk of cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes and microalbuminuria. Abstract. Diabetologia 2002; 45/2: 63.
16. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care 1996; 19/10: 1138–1141.
17. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229–234.

18. Heart Outcomes Prevention Evaluation 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.
19. Helge JW, Dela F. Training and insulin sensitivity: effect of muscle phospholipid and triacylglycerol fatty acid composition and total muscle triacylglycerol content. *Abstract. Diabetologia* 2002; 45/2: 34.
20. Hřebíček J, Janout B, Malinčíková J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 144–147.
21. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25/7: 1129–1134.
22. Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT). *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
23. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, et al. The association of cardiovascular risk factor clustering related to insulin resistance syndrome (syndrome X) between young parents and their offspring: the Bobalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1999; 145: 197–205.
24. Chlup R. Současné možnosti prevence diabetes mellitus 1. a 2. typu. *Kapitoly Kardiol* 2001; 3/2: 36–39.
25. Chlup R, Bruns W. Patofyziologický přístup k léčbě diabetu 2. typu. *Intern Med* 1999; 4: 27–35.
26. Chlup R, Vavrková H, Bartek J: Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. I. Effect on blood glucose control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105/2: 70–73.
27. Imperatore B, Ricardi G, Iovine C, et al. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 549–554.
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–865.
29. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *Clin Endocrinol Metab* 2000; 85/7: 2402–2410.
30. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, et al. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002; 59/6: 809.
31. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3452–3456.
32. Lemieux I, Lamarche B, St-Pierre A, et al. Low HDL cholesterol without vs. with features of the atherogenic metabolic triad and its impact on IHD risk: the Québec cardiovascular study. *Abstract. Diabetologia* 2002; 45/2: 63–64.
33. Lichnovská R, Gwozdziwiczová S, Hřebíček J. Gender differences in metabolic variables related to insulin resistance in elderly hyperlipemic non-diabetic subjects. *Cardiovascular Diabetology v tisku*
34. Linhart A, Paleček T, Aschermann M. Koronární postižení při diabetu – prevence a léčba. *Kapitoly Kardiol* 2001; 3/2: 20–26.
35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28/7: 412–419.
36. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis. The Framingham Offspring Study. *J Amer Med Ass* 2000; 283: 221–228.
37. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845–1850.
38. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, et al. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1818–1820.
39. Nilsson PM. Hypertension in diabetes – favourable trends in clinical control in repeated national surveys from Sweden. *Abstract. Diabetologia* 2002; 45/2: 64.
40. Oerry C. Report of 6th Scientific Meeting of the Hypertension in Diabetes (HID). Study Group of the EASD in Edinburgh. *Abstract. Diabetologia* 2001; 44/11: 57.
41. Olšovský J. Vliv antihypertenzní terapie na inzulinovou rezistenci. *Vnitřní Lék* 1999; 45/11: 670–672.
42. Pelikánová T. Ischemická choroba srdeční u nemocných s diabetem 2. typu. *Diab Metab Endokr Výž* 1999; 2/4: 161–169.
43. Piarulli FN, Marolla ME, Bax G, et al. Insulin reduce progression of carotid stenosis in type 2 diabetes mellitus: a three years prospective study. *Abstract. Diabetologia* 2002; 45/2: 95.
44. Reaven GM, Chen YDI, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993; 92: 141–146.
45. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–381.
46. Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, et al. Insulin and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 996–991.
47. Rybka J, Adamíková A. Syndrom diabetické nohy. *Kapitoly Kardiol* 2001; 3/2: 28–31.
48. Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171–176.
49. Scheen AJ, Van Gaal LF, et al. Need to optimize cardiovascular prevention in type 2 diabetic patients: the Belgian OCAPI Survey. *Diabetologia* 2002; 45/2: 63.
50. Solerte SB, Fioravanti M. Human insulin up-regulates the release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) from immune cells in hyperinsulinemic microalbuminuria type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45/2: 35.
51. Stout RW. Overview of the association between insulin and atherosclerosis. *Metabolism* 1985; 34/12 (Suppl. 1): 7–12.
52. Turner R, Tchobroutsky G, Slama G, et al. Vascular complications of diabetes. *Éditions pradel Paris* 1994: 1–166.
53. Šejda T. Rostlinné steroly a stanoly v prevenci ischemické choroby srdeční. *Diab Metab Endokr Výž* 2001; 4/2: 140–144.
54. The Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
55. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Effect of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
56. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
57. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): 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.
58. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
59. Vavrková H, Chlup R, Ficker L, et al. Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. II. Effect on serum lipids, lipoproteins and apoproteins. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105/2: 74–77.
60. Welborn TA, Knudman MW, Ward N, et al. Serum insulin is a risk marker for coronary heart disease mortality in men but not in women. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 26: 51–59.