

Oddálení cévních komplikací diabetu

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Cévní komplikace představují nejčastější z chronických komplikací diabetu mellitu 2. typu a jsou také nejdůležitější příčinou morbidit a mortality těchto nemocných. Riziko koronárních příhod je u diabetiků mužského pohlaví zvýšeno 3x a u diabetiček dokonce 5x ve srovnání s nediabetiky. Při snižování (velmi) vysokého KV rizika diabetiků využíváme kombinace režimových opatření a medikamentózní léčby. Režimová opatření příznivě působí na kontrolu hyperglykemie i další rizikové faktory sdružené s inzulinovou rezistencí. Ve farmakologické léčbě se v prevenci makrovaskulárních změn opíráme o blokádu systému renin-angiotenzin-aldosteron (ACE inhibitor nebo AT1 blokátor), ovlivnění dyslipidemie statinem a podávání metforminu v případě, že nejsou přítomny kontraindikace. Snižování přetrvávajícího tzv. reziduálního rizika diabetika je možné kombinací s dalšími postupy (kombinační léčba hypertenze, přidání fenofibrátu k léčbě mikrovaskulárních komplikací, volba dalších antihyperglykemických strategií – pioglitazon, možná inkretinová léčba diabetu, správně vedená inzulinoterapie). Skutečné oddálení nebo zabránění cévním komplikacím diabetu je možné komplexní a intenzivní intervencí pokud možno již v prediabetických stadiích.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, mikrovaskulární, makrovaskulární, režimová opatření, blokáda RAS, statiny, fibráty, metformin, pioglitazon, gliptiny.

Delaying vascular complications of diabetes

Vascular complications are among the most common chronic complications of type 2 diabetes mellitus and the major cause of morbidity and mortality in these patients. The risk of coronary events is increased threefold in male diabetics and even fivefold in female diabetics in comparison with non-diabetics. In order to reduce a (very) high cardiovascular risk in diabetic patients, a combination of lifestyle measures and medication therapy is used. Lifestyle measures favourably affect hyperglycaemic control as well as other risk factors associated with insulin resistance. Pharmacological treatment to prevent macrovascular changes involves renin-angiotensin-aldosterone system blockade (ACE inhibitor or AT1 blocker), management of dyslipidaemia with a statin, and administration of metformin provided there are no contraindications. Reducing a persistent residual risk in a diabetic patient is possible with a combination with other strategies (combination therapy for hypertension, addition of fenofibrate to the treatment of microvascular complications, choice of additional antihyperglycaemic strategies – pioglitazone, possible incretin-based therapy of diabetes, or properly managed insulin therapy). An actual delay or prevention of vascular complications of diabetes can be achieved by means of a comprehensive and intensive intervention made, if possible, as early as prediabetic stages.

Key words: type 2 diabetes mellitus, microvascular, macrovascular, lifestyle measures, RAS blockade, statins, fibrates, metformin, pioglitazone, gliptins.

Interní Med. 2014; 16(2): 50–53

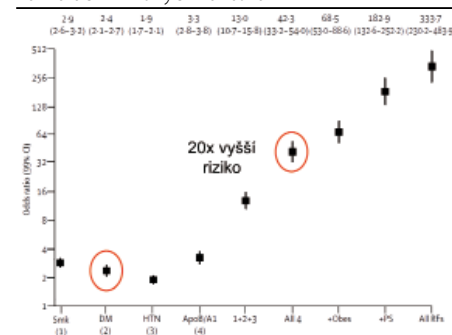
Diabetes mellitus 2. typu zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu i délku života především cévními komplikacemi, které působí a akceleruje. Kombinace postižení mikrocirkulace s akcelerací aterosklerózy v arteriích velkého a středního kalibru vede k zásadnímu nárůstu výskytu řady cévních příhod. Obecně lze říci, že diabetes zvyšuje riziko kardiiovaskulárních onemocnění na trojnásobek u mužů a pětinašobek u žen za současného navýšení rizika cerebrovaskulárních chorob přibližně trojnásobně (1, 2). Obrovská analýza více než 500 tisíc nemocných ze 102 prospektivních studií ukázala, že diabetici mají 2,3krát větší riziko vzniku úmrtí v důsledku ICHS a 1,7krát vyšší riziko cévní mozkové příhody ve srovnání s nediabetiky. Analýza byla adjustována k ostatním významným rizikovým faktorům, takže můžeme hovořit o „čistém“ vlivu diabetu (3). Na druhou stranu zůstává faktem, že diabetici 2. typu ve většině případů mají kumu-

laci dalších rizik cévního postižení sdružených s inzulinovou rezistencí. Neobězní diabetik 2. typu bez dyslipidemie a hypertenze mezi našimi nemocnými bude spíše raritou a vždy bychom v takovém případě měli zvažovat jinou etiologii diabetu. V této souvislosti připomeňme dobře známý fakt o exponenciálním nárůstu rizika s každým dalším rizikovým faktorem. V mezinárodním sledování INTERHEART na 30 tisících nemocných samotný diabetes zvyšoval riziko 2,4krát. Ale diabetici-kuřáci s hypertenzí měli riziko již 13násobné, a přidala-li se k těmto rizikům ještě dyslipidemie, jejich riziko stoupl na téměř 20násobek rizika samotného diabetu (obrázek 1, podle 4). Podle obrázku 1 je zvýšení rizika u 4 rizikových faktorů více než 40krát vyšší! Jak jsem vysvětlil, jde o 20násobný vzestup ve srovnání s diabetikem bez dalších RF.

Uvedené úvahy nás nutí k důslednému pátrání po dalších rizikových faktorech a one-

mocněních u diabetika. A vede nás to také k zamýšlení, zdali a jak lze nepříznivou prognózu diabetiků ovlivnit. Medicínské vědění postupuje a dostáváme k dispozici stále další a další léčebné možnosti. Přesto nelze říci, že by stejně rychle narůstala naše úspěšnost v oddalování či předcházení cévním komplikacím diabetu. Zázračné

Obrázek 1. Násobení KV rizika v závislosti na kumulaci rizikových faktorů



přípravky nebo postupy vracející zpět již vzniklé cévní změny diabetiků nemáme a v dohledné době si je ani nedovedeme představit. Přitom informace nám rozhodně nechybí (byť vždy potřebujeme více). Studií různých úrovní, které se tímto tématem zabývaly, existuje nepřeberné množství. A nakonec i ty, které „nedopadly“, nepovažujeme za zbytečné – v době svého vzniku podpořily formulaci konceptů a strategií dnes považovaných za samozřejmost.

Za všechno může čas

Diabetes je progresivní onemocnění, které v okamžiku diagnózy hyperglykemie probíhá nepozorovaně řadu let. V době manifestní hyperglykemie nacházíme (různě) pokročilé fáze cévních poškození i dalších orgánových změn. Většina z nich přitom je nevratných. Za zásadní předpoklad úspěchu považujeme dnes včasné rozpoznání problému ještě v době, kdy se „nic neděje“. Tím se naplňuje podstata preventivních opatření s nejvyšší účinností. Začít intervenovat v okamžiku manifestního onemocnění je příliš pozdě – taková intervence má omezený a někdy dokonce žádný efekt. Vzpomeňme příkladů z diabetologie nebo nefrologie. Neúspěchy studií provedených u diabetiků s trváním onemocnění více jak 10 let nebo u osob s pokročilými stadii chronických onemocnění ledvin byly opakovaně diskutovány (5, 6). Ale i menší změna provedená včas má z dlouhodobého hlediska obrovský dopad. Opět můžeme dokumentovat příklady. V loňském roce jubilující studie UKPDS jasně ukázala, že změnit prognózu diabetiků 2. typu lze – předpoklad tvoří včasný záchyt a okamžitá léčba hyperglykemie i arteriální hypertenze (7). Stejně skončila i dlouhodobá pozorování diabetiků 1. typu ve studii EDIC-DCCT. Intenzivní korekce všech ovlivnitelných rizik co nejdříve po stanovení diagnózy snížila riziko makrovaskulárních komplikací o více jak 50 % (8).

Narážíme ale na opačný, oprávněně často diskutovaný, problém: jak spolehlivě rozpoznat iniciační stádia onemocnění tak, abychom nestigmatizovali zdravou populaci nálepkou diagnózy anebo neléčili zbytečně. Jinými slovy, jak spolehlivě rozpoznat toho, komu hrozí diabetes, již v období, kdy se zakládají metabolické změny, na jejichž základě se diabetes projeví s odstupem mnoha let? Od složitých a v široké klinické praxi nepoužitelných metod vyšetřujících inzulinovou rezistenci jsme se hodně posunuli a koncept prediabetu se dostal nejen do vědeckých pojednání, ale přes doporučené postupy i do praxe (9). Prediabetes je podmnožinou a součástí metabolického syndromu, jehož

přítomnost zůstává klinicky dobře využitelným rozpoznávacím kritériem pro osoby se zvýšením rizika rozvoje diabetu 2. typu. Tabulka 1 připomíná aktuálně platnou definici metabolického syndromu v Česku (10).

Zařazení lipidových kritérií mezi významné faktory zvyšující riziko diabetu má své opodstatnění. I v rámci normálních hodnot glykemie můžeme se stoupajícími triglyceridy a klesající hladinou HDL-cholesterolu sledovat nárůst rizika vzniku diabetu, jak ukazuje obrázek 2.

Včasným rozpoznáním a správnou kvantifikací rizika se otevírají možnosti úspěšné intervence. Kombinace s ověřenou úspěšností má vždy dvě složky – tzv. režimová opatření a farmakoterapii.

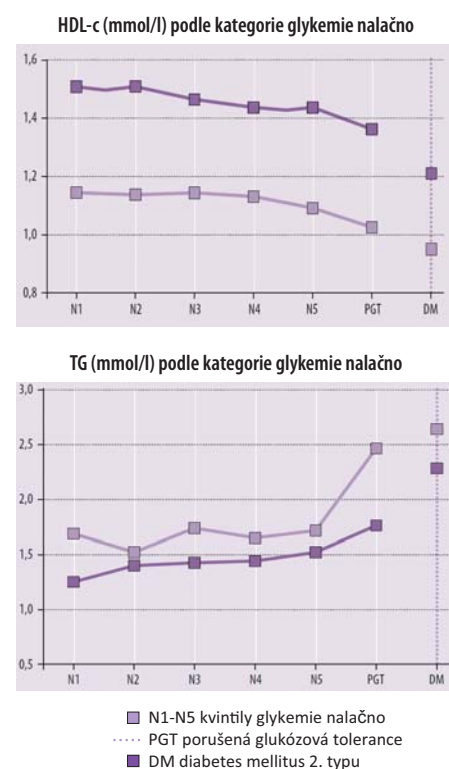
Mají režimová opatření smysl?

Častá otázka, kterou si klademe, když hodnotíme úspěchy pacientů v této oblasti a naši úspěšnost v jejich motivaci. Nutno si přiznat, že edukace a udržení správné motivace k dlouhodobé změně diety a pohybové aktivity patří k nejtěžším úkolům v prevenci a léčbě diabetu a jeho komplikací. Musíme si tedy připomenout, že to stojí za vynaložené úsilí. Již před více než 10 lety publikované výsledky Diabetes Prevention Program (DPP) jasně demonstrovaly, že pokles hmotnosti při intenzivních režimových opatřeních snižuje riziko vzniku diabetu o více než polovinu a představuje tak nejúčinnější způsob ochrany před diabetem. Ještě účinnější než druhá testovaná intervence v DPP – metformin (11). Zdánlivě víru v sílu režimové změny podkopala studie LOOK AHEAD publikovaná v loňském roce. Ta během 10 let testování programu intenzivní režimové intervence ve srovnání s běžnou péčí hodnotila vliv zvýšení pohybové aktivity a redukce hmotnosti u diabetiků 2. typu na výskyt kardiovaskulárních příhod. Studie byla předčasně zastavena, protože bylo zřejmé, že nedojde

Tabulka 1. Kritéria metabolického syndromu podle Českého institutu metabolického syndromu (10)

obvod pasu pro abdominální obezitu (zvolený pro českou populaci)
– muži ≥ 102 cm
– ženy ≥ 88 cm
TG $\geq 1,7$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie
HDL-cholesterol: muži $< 1,0$ mmol/l, ženy $< 1,3$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie
TK $\geq 130/\geq 85$ mm Hg nebo antihypertenzní terapie
glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu, nebo léčba antidiabetiky

Obrázek 2. Změny koncentrací HDL-cholesterolu a triglyceridů v závislosti na zvyšující se hladině glykemie

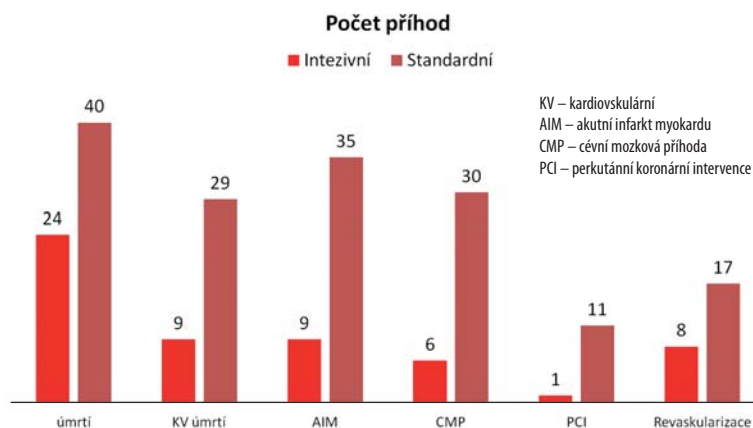


k dosažení významného rozdílu ve výskytu KVO mezi srovnávanými skupinami. Studie ale jasně ukázala, že lze dosáhnout významné a dlouhodobé redukce tělesné hmotnosti. V intenzivně intervenované skupině tak po 8 letech trvání studie dosáhlo redukce alespoň 5 % hmotnosti 50,3 % účastníků, ve srovnávací skupině běžné péče to bylo 35,7 % osob (12). Nezapomeňme, že režimová opatření (a to poměrně přísná) stojí i za nepřekonaným úspěchem dánské studie STENO 2, která u diabetiků 2. typu ukázala možnost snížení rizika kardiovaskulárních příhod o 53 % během 8 let sledování (obrázek 3) (13).

Je tedy zcela správné, považovat i nadále režimová opatření za základ intervence nejen u diabetiků, ale i ostatních „metabolicky nezdělaných“ a rizikových osob (s manifestním KVO, hypertenzí, dyslipidemií, nadváhou a obezitou atd.). U velmi vysoce rizikových osob a také u diabetiků 2. typu s přidruženými rizikovými faktory však s režimovými opatřeními nevystačíme a musíme použít farmakoterapii.

Farmakoterapie snižuje rizika – od prediabetu po diabetika

Základy preventivní farmakoterapie indikované podle posledních doporučení již ve stadiích prediabetu k ovlivnění hlavních rizik progresu aterosklerózy případně dalších forem cévního poškození u diabetika se nemění. Výsledky

Obrázek 3. Snížení rizika kardio- a cerebrovaskulárních příhod ve studii STENO 2

klinických studií zrcadlí se v doporučených postupech ukazují pozoruhodnou konzistentnost v několika základních aspektech. Hlavními směry farmakologické intervence zůstávají nejdůležitější rizikové faktory: léčba arteriální hypertenze, ovlivnění dyslipidemie, samozřejmě kontrola hyperglykemie a tělesné hmotnosti. Nezbytným imperativem pro každého diabetika je zanechání kouření, které samo o sobě zvyšuje riziko cévních příhod dvojnásobně.

Povinnými součástmi farmakoterapie diabetiků se stala léčiva snižující aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron, především inhibitory ACEi nebo AT1 blokátory. Kardio- a cerebrovaskulární riziko snižují ovlivněním krevního tlaku i přímým působením na cévní stěny. Navíc snižují riziko vzniku diabetu, jak ukázaly velké klinické studie. Poslední doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze České společnosti pro hypertenzi staví tyto lékové skupiny spolu s blokátory kalciových kanálů mezi tzv. univerzálně použitelná antihypertenziva (14). Jejich organoprotektivita a prokázaný příznivý vliv na vývoj mikrovaskulárních komplikací diabetu jsou dalšími důvody, proč se blokátor RAA systému má objevit v medikaci každého diabetika či prediabetika.

Druhým pilířem preventivní farmakoterapie u diabetiků jsou hypolipidemika. S ohledem na základní filozofii indikace léčiv působících na hladiny aterogenních lipidů, kterou není jen ovlivnění lipidových koncentrací, ale především snížení KV rizika, jsou lékem volby ve většině případů statiny. Ty mají důkazy o příznivém ovlivnění prognózy prakticky ve všech klinických situacích s čestnou výjimkou stavu po hemoragických cévních mozkových příhodách, jejichž riziko statin neovlivňuje (15). Pravdou ale zůstává, že reziduální riziko dyslipidemie u diabetiků může být i při terapii statinem vysoké. Proto musíme u těch s trvajícím hypertriglyceri-

demii (a sníženou hladinou HDL-cholesterolu) sáhnout ke kombinaci léčby s fibrátem. Kromě dalšího snížení rizika makrovaskulárních příhod můžeme při terapii fenofibrátem počítat s příznivým vlivem na rozvoj mikrovaskulárního poškození u diabetiků (16). Ostatně samostatnou indikaci léčby diabetické retinopatie získává fenofibrát v Evropě právě v současné době. Zajímavé jsou poslední poznatky týkající se v Česku téměř zapomenutých pryskyřic, tedy sekvestrantů žlučových kyselin. Jejich podávání provází zlepšení kontroly diabetu (pokles glykovaného hemoglobinu o 5 mmol/mol při přidání k stávající antidiabetické léčbě) (17). Tento efekt zprostředkovávají žlučové kyseliny na úrovni hepatocytu, kde interakci s farnesoid X receptorem (FXR) a jaterním X receptorem

(LXR) zasahují nejen do regulace produkce cholesterolu, ale také řídí glukoneogenezi. Poslední z hypolipidemik, které mají potenciál snížit reziduální riziko dyslipidemie diabetika je selektivní blokátor střevní resorpce cholesterolu – ezetimib. I v jeho případě se hromadí zprávy o dalších příznivých vlivech na metabolismus nad rámec známého snížení LDL-cholesterolu. Z hlediska diabetu 2. typu se jako zvláště zajímavé jeví informace o ovlivnění metabolismu (a dokonce i množství) viscerální tukové tkáně (18). Navíc má ezetimib potenciál příznivým způsobem ovlivňovat postprandiální lipemii, parametr zásadního významu zvláště u diabetické populace (19). Musíme však připomenout, že na definitivní průkaz vlivu ezetimibu na kardiovaskulární riziko hodnocené poklesem výskytu aterosklerotických příhod stále čekáme a čekat budeme do prezentace výsledků studie IMPROVE-IT počátkem roku 2015.

Léčba hyperglykemie a její efekt na kardiovaskulární riziko, resp. riziko makrovaskulárních komplikací diabetu, se staly předmětem mnoha klinických studií, přehledných prací i doporučených postupů (9, 20). Jedině metformin se může pochlubit prokázanou schopností snižovat riziko makrovaskulárních komplikací diabetu (7). Mezi další antidiabetika s možnými příznivými kardiovaskulárními účinky řadíme pioglitazon. Ten ve studii PRO-ACTIVE sice snížil výskyt primárního sledovaného cíle ne-signifikantně o 10 %, ale sekundární cíl složený

Tabulka 2. Souhrn léčebných cílů pro řešení pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou glukózové tolerance a onemocněním věnitých tepen

Krevní tlak (mm Hg) v případě nefropatie	< 140/85 systolický < 130
Kontrola glykemie HbA _{1c} (%) ¹	obecně < 7,0 (53 mmol/mol) individuálně < 6,5–6,9 % (48–52 mmol/mol)
Lipidový profil mmol/l (mg/dl)	velmi vysoce riziková pacienta < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) nebo snížení alespoň o 50 % vysoce riziková pacienta < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)
LDL cholesterol	
Stabilizace trombocytů	pacienti s KVO a DM ASA 75–160 mg/den
Kouření Pasivní kouření	nutno přestat nic
Tělesná aktivita	střední až intenzivní ≥ 150 min/týden
Hmotnost	usilovat o stabilizaci hmotnosti u diabetických pacientů s nadváhou nebo obezitou na základě kalorické rovnováhy a o snížení hmotnosti u jedinců s PGT za účelem prevence vzniku DM2
Stravovací návyky Příjem tuků (% energie ve stravě)	
celkové	< 35 %
nasycené	< 10 %
mononenasycené mastné kyseliny	< 10 %
příjem vlákniny ve stravě	> 40 g/den (nebo 20 g/1000 kcal/den)

KVO = kardiovaskulární onemocnění; DM = diabetes mellitus; HbA_{1c} = glykovaný hemoglobin A1c; PGT = porucha glukózové tolerance; LDL = lipoprotein o nízké hustotě; DM2 = diabetes mellitus 2. typu.
¹standard studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)

z celkové úmrtnosti, výskytu infarktu myokardu a cévní mozkové příhody tato terapie snížila o významných 15 %. I proto se k pioglitazonu stále vrací pozornost a jeho místo v léčbě rizikového diabetika je diskutováno (21). Podobná diskuze probíhá i v případě nových antidiabetik založených na inkretinovém principu. Máme k dispozici první dvě studie s DPP IV inhibitory (SAVOR se saxagliptinem a EXAMINE s alogliptinem) sledující KV bezpečnost a vliv gliptinů na výskyt KV příhod. Obě prokázaly příznivý bezpečnostní profil, ale jejich efekt na kardiovaskulární riziko byl neutrální (22, 23). Dále se diskutuje potenciál pro ovlivnění kardiovaskulárního rizika při správně vedené léčbě inzulinem, která při snížení rizika hypoglykemie má řadu předpokladů pro naplnění požadavku na antihyperglykemickou léčbu s příznivým vlivem na KV riziko (24).

Jak oddalovat cévní komplikace diabetu?

Odpověď na otázku v nadpisu tohoto článku hledáme již řadu let a všechny poznatky ukazují, že k úspěchu vede včasné zahájená intervence všech ovlivnitelných rizik. Stanovené cílové hodnoty nejsou samy o sobě cílem léčby, ale signalizují, zdali se na cestě k prevenci cévních komplikací diabetu pohybujeme správným směrem (tabulka 2).

K dosažení často velmi ambiciózních léčebných cílů musíme ve většině případů používat kombinaci režimových opatření s farmakoterapií, jejíž některé komponenty se staly povinnou součástí medikace každého diabetika 2. typu (blokátor systému RAS, statin, metformin). Zdali se do této triády zařadí další léčiva s jednoznačným přínosem pro nemocné, ukáže čas a výsledky probíhajících studií.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT 12217-3.

Literatura

1. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006 Jan 14; 332(7533): 73–78.
2. International Diabetes Federation. Time to Act. 2001. Available at: <http://www.idf.org/webdata/docs/Diabetes%20and%20CVD.pdf>.
3. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375: 2215–2222.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2005; 366: 1640–1649.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.
6. Folstrom BC, Jardine AG, Schmieder RG, et al. Rosuvastatin and cardiovascular disease in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9; 359(15): 1577–1589.
8. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 2009; 169: 1307–1316.
9. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, doi: 10.1093/eurheartj/ehi108
10. Definice metabolického syndromu podle Českého institutu metabolického syndromu, o.p.s. Dostupná z: <http://www.cims-ops.cz/cz/uvod>. Cit. 24. 1. 2010.
11. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
12. The Look Ahead Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145–154.
13. Gaede P, Lund-Andersen H, Patving H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2580–2591.
14. Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral R, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze –

verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze KV prevence* 2012; 1: 1–16.

15. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011 Jul; 217 (1): 3–46.
16. Vrablík M. Léčba dyslipidemií. *Acta Medicinæ* 2013; 3: 41–48.
17. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the glucose-lowering effect of WelChol study (GLOW-S): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesvelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2007; 29: 74–83.
18. Takase H, Dohi Y, Okado T, et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. *Eur J Clin Invest*. 2012 Dec; 42(12): 1287–1294.
19. Kikuchi K, Nezu U, Inazumi K, et al. Double-blind randomized clinical trial of the effects of ezetimibe on postprandial hyperlipidaemia and hyperglycaemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19(12): 1093–1101.
20. Perk J, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Aug; 19 (4): 585–667.
21. Scheen AJ. Outcomes and lessons from the PROactive study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Nov; 98(2): 175–86.
22. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiwiot SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369(14): 1317–1326.
23. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369(14): 1327–1335.
24. Haluzik M, Trachta P, Mráz M. Léčba inzulinem a kardiovaskulární komplikace. *DMEV* 2013; 16: 138–143.

Článek přijat redakcí: 21. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2014

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
U Nemocnice 1, 128 02 Praha
vrablikm@seznam.cz

