

# Léčba diabetes mellitus u kardiaka

M. Kvapil

## Klíčová slova

ischemická choroba srdeční – diabetes mellitus – léčba diabetu u kardiaků

## Souhrn

Mortalita pacientů s diabetes mellitus na ischemickou chorobu srdeční (IHD) je vysoká. Diabetes mellitus je sám rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční. Pro diabetes 2. typu je typická přítomnost dalších rizikových faktorů (dyslipidemie, prokoagulační stav, inzulinová rezistence, hypertenze, hyperurikemie). Vedení léčby diabetu u nemocných, kteří mají kardiální postižení, je složité. Vyžaduje těsnou spolupráci kardiologa s diabetologem, specifické a přísně individualizované cíle léčby s plným využitím nových terapeutických možností.

## Keywords

ischaemic heart disease – diabetes mellitus – treatment of diabetes in cardiac patients

## Summary

**Treatment of diabetes mellitus in cardiac patients.** The ischaemic heart disease (IHD) mortality rate is high among diabetic patients. Diabetes mellitus is an IHD risk factor in itself. The presence of additional risk factors (dyslipidaemia, pro-coagulation state, insulin resistance, hypertension, hyperuricaemia) is typical of type II diabetes. Conducting diabetic treatment in patients with cardiac disorders is a complex task. It usually involves cooperation with a cardiologist and a diabetologist, specific and strictly dedicated treatment objectives and full use of new therapeutic options.

## Úvod

Prevalence diabetu se zvyšuje, v České republice bylo k 1. 1. 2005 podle dat ÚZIS 712 000 osob s diagnostikovaným diabetem. Dominuje diabetes mellitus 2. typu (okolo 90 %), menší podíl tvoří diabetes 1. typu (5–7 %). Pro potřeby tohoto sdělení si dovoluji velmi zjednodušit dělení diabetu a jeho výskyt ve vztahu k věku.

## Diabetes mellitus

### Diabetes 1. typu

Diabetes 1. typu je charakterizován kompletní ztrátou sekrece inzulinu, obvykle vzniká do 35. roku života. Jeho začátek (z důvodu typické manifestace klinickými symptomy) je obvykle časově dobře lokalizován. Prvních 20–30 let průběhu diabetu je léčba soustředěna na prevenci mikrovaskulárních komplikací. V době, než byla k dispozici účinná strategie prevence diabetické retinopatie, nefropatie a neuropatie (syndromu diabetické nohy), to byly nejčastěji právě důsledky mikroangiopatie, které přímo či nepřímo ukončovaly život pacientů (selhání ledvin). Pokud se dařilo pře-

dejit specifickým komplikacím, po několika desetiletích průběhu diabetu 1. typu se objevily komplikace vznikající na podkladě aterosklerózy.

### Diabetes 2. typu

Diabetes 2. typu vzniká v důsledku zděděných predispozic, které se manifestují jako porucha citlivosti k inzulinu (inzulinová rezistence) a kvalitativní a kvantitativní porucha inzulinové sekrece. Choroba se rozvíjí po řadu let asymptomaticky. Pokud není náhodou odhaleno počáteční stadium, pak trvá obvykle 8–10 let od doby, kdy hyperglykemie dosáhne diagnostické výše pro diabetes (nyní 7,0 mmol/l nalačno), až do doby, kdy se nemoc manifestuje klinickými příznaky (glykemie obvykle 15–20 mmol/l). Statistiky staršího data prokazují, že při manifestaci diabetu 2. typu je možno pečlivým vyšetřením odhalit chronické komplikace diabetu u více než 50 % osob.

Se zvyšující se kvalitou léčby se prodlužuje život pacientů s diabetem. Přestože prognóza pacienta s nově diagnostikovaným diabetes mellitus 2. typu byla ještě v poslední čtvrtině minulého století kritická (v průměru se dožil

7–8 let od doby stanovení diagnózy) lze na základě recentních dat a extrapolací výsledků posledních klinických intervenčních studií kvalifikovaně odhadnout, že nyní se očekávaná délka života u pacientů s diabetem 2. typu bude blížit osobám stejného věku bez diabetu. Epidemiologické studie ukázaly, že nejčastější příčinou smrti jsou kardiovaskulární onemocnění, z nichž je nejčastější ischemická choroba srdeční (příčina smrti v 50–60 %). Nazíráno z druhé strany, přibývá důkazů, že 60–70 % osob s manifestní aterosklerózou má prokazatelně přítomnou poruchu glukózové tolerance (diabetes, porušenou glukózovou toleranci či hraniční glykémii nalačno), která může být oprávněně kladena do příčinné souvislosti s aterosklerózou.

Význam ischemické choroby srdeční roste také u pacientů s diabetem 1. typu. V nedávné minulosti bylo hlavní úsilí soustředěno na prevenci a posléze léčbu specifických komplikací diabetu. S pokroky v prevenci těchto komplikací se doba jejich vzniku oddaluje, případně rychlost jejich progresu zpomaluje, proto se prodlužuje život nemocných, a roste tak relativní významnost problematiky klinických důsledků aterosklerózy. Lapidárně řečeno, větší počet nemocných se dožívá svého infarktu.

Fenomén časové prodlevy od doby, kdy začíná toxické působení hyperglykemie, do doby, kdy se manifestují specifické (i nespecifické – makrovaskulární) komplikace, je z hlediska prevence, intervence a cílů léčby nesmírně důležitý. Z průběhu diabetu 1. typu odvozujeme, že první příznaky mikrovaskulárních komplikací (tedy pro diabetes specifických komplikací) se objevují za běžných okolností nejdříve za 5 let od začátku nemoci. Po zachycení prvních příznaků trvá pak dalších 10–20 let, než se vyvinou konečná stadia, přičemž progresi je možno úspěšně zpomalit.

Z výše uvedeného vyplývá, že komplikace nespecifické (makroangiopatické, tedy ateroskleróza) se v důsledku hyperglykemie vyvíjejí mnohem později. Lze odhadnout, že nejdříve za 20–30 let. Jak bude ještě dále rozvedeno,

rizikovým faktorem rozvoje těchto komplikací je u diabetu 1. typu hlavně a zejména hyperglykemie. U diabetu 2. typu je pak v důsledku přítomnosti inzulinové rezistence (se kterou souvisí dyslipidemie, hyperkoagulační stav, hypertenze a další odchylky) začátek rozvoje aterosklerózy významně časově předsunut vzniku diabetu. Hyperglykemie pak může působit jako jistý akcelerační faktor již přítomných změn v cévách.

Z hlediska posouzení výsledku léčby diabetu je nutno připomenout, že u pacienta symptomatického je prvním krokem dosažení takové hladiny glykemie, při níž typické příznaky dekompenzace diabetu (polyurie, polydipsie, hubnutí) vymizí. Tento stav byl dlouhou dobu cílem léčby diabetu. V současnosti je obecným cílem dosažení normoglykemie, tedy situace, ve které se minimalizuje riziko rozvoje chronických komplikací.

## Diabetes a ischemická choroba srdeční

Ačkoliv byl diabetes jako rizikový faktor ischemické choroby srdeční rozpoznán záhy, relativně dlouhou dobu trvalo, než se medicína začala zabírat speciálními otázkami vztahu mezi diabetes mellitus a ischemickou chorobou srdeční, a ještě déle trvalo, než byly provedeny sekundárně i primárně preventivní studie řešící tuto problematiku zejména u osob s diabetes mellitus. Výsledky studií jsou však v současnosti dobrým vodítkem pro stanovení optimální léčby pacienta s diabetes mellitus (zejména 2. typu) ve vztahu k prevenci kardiovaskulárních příhod. Na tomto místě je třeba zdůraznit, že doposud nebyly provedeny studie, které by mohly být explicitně použity jako základní východisko pro racionální doporučení strategie léčby diabetu u pacientů s kardiovaskulárními chorobami. Důvod spatřuji v tom, že až do současnosti bylo pravidlem, že prognóza nemocného byla natolik významně definována přítomností a závažností kardiálního postižení, že nebylo nutno se zabírat dalšími přidruženými chorobami, jejichž léčení/neléčení v praxi nemělo podstatný vliv na dobu přežití. Podobně se ještě v druhé polovině 90. let i v učebnicích uvádělo, že pacienti se sekundárním pankreatickým diabetem nejsou ohroženi mikrovaskulárními komplikacemi. Důvod nebyl ve specifitě tohoto diabetu, ale v tom, že se doba přežívání nemocných ve vztahu k základnímu onemocnění počítala na měsíce nebo roky. Jak se průměrná doba přežívání nemocných se závažnými chorobami pankreatu prodloužila, objevily se ve světové literatuře zprávy o rostoucí incidenci diabetické retinopatie právě u těchto nemocných.

V řadě intervenčních studií jsou do souboru pacientů s diabetem zahrnuti nemocní s typem 1. i 2. Riziko aterosklerózy, a tedy ischemické choroby srdeční, pokud je posuzujeme srovnáním populací nehomogenního věku, je ovšem významně vyšší u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (obvykle vyšší věk, více rizikových faktorů, z nichž většina je podmíněna přítomností inzulinové rezistence).

### Komentář 1. Ovlivnění kardiovaskulárního rizika cestou snížení postprandiální glykemie akarbózou (inhibitor alfa glukosidáz).

V roce 2002 byly uveřejněny závěrečné výsledky studie STOP NIDDM. Tato studie byla koncipována jako multicentrická, placebem kontrovaná, randomizovaná prospektivní klinická studie, do níž byly zařazeny osoby s prokázanou porušenou glukózovou tolerancí, z nichž 714 užívalo akarbózu a 715 placebo. Cílem 3leté studie bylo zhodnotit efekt akarbózy na snížení incidence diabetes mellitus. Akarbóza snížila riziko přechodu do diabetu o 25 %. Nejedná se o zabránění vzniku diabetu, ale (jak vyplývá z podrobných analýz křivek incidence a ostatních parametrů studie) o zpoždění jeho manifestace, popřípadě o zpomalení přirozeného průběhu nemoci od normální glukózové tolerance přes porušenou glukózovou toleranci, resp. porušenou glykemii nalačno do diabetu. Vysvětlení efektu akarbózy spočívá patrně v tom, že snižuje maximální hodnoty postprandiální hyperglykemie, a snižuje tím toxický dopad hyperglykemie na organizmus. Po provedení další analýzy se ukázalo, že v intervenované skupině došlo k statisticky významnému snížení tzv. velkých kardiálních příhod (smrt z kardiovaskulárních příčin, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání a ischemická choroba dolních končetin) o 49 % a snížení rizika infarktu myokardu o 64 %. Kritici vyčítali této analýze, že celkový počet příhod byl poměrně nízký. V roce 2004 pak byla publikována metaanalýza 7 studií, ve kterých trvala léčba akarbózou nejméně 52 týdnů u pacientů léčených pro diabetes mellitus 2. typu. Analýza prokázala statisticky významný účinek akarbózy ve smyslu snížení rizika infarktu myokardu (relativní riziko bylo sníženo o 64 %!) i jakýchkoliv kardiovaskulárních příhod (smrt z kardiální příčiny, cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin, angina pectoris, srdeční selhání a infarkt myokardu). Průměrné snížení A1c bylo v této metaanalýze 0,57 % v absolutním vyjádření, průměrný pokles glykemie ve 2. hodině postprandiálně byl o 26 %.

Podle WHO je prevalence ischemické choroby srdeční u diabetiků mezi 26 % až 35 %, přičemž je vyšší u žen a stoupá s věkem. Roční incidence fatální nebo nefatální koronární příhody je u diabetiků v epidemiologických studiích 1–3 %, což je 2krát více než u ostatní populace. Klasické studie zejména z přelomu 80. a 90. let udávají riziko úmrtí (mortalita obecná i mortalita kardiovaskulární) u diabetiků ve srovnání se stejně starými osobami bez diabetu významně vyšší, a to 2,5krát u mužů, a dokonce až 4krát u žen. Incidence akutního koronárního syndromu je u diabetiků oproti ostatní populaci 4krát vyšší a mortalita příhody 2krát vyšší jak v akutní fázi, tak v poinfarktovém období [3].

Podle WHO je prevalence ischemické choroby srdeční u diabetiků mezi 26 % až 35 %, přičemž je vyšší u žen a stoupá s věkem. Roční incidence fatální nebo nefatální koronární příhody je u diabetiků v epidemiologických studiích 1–3 %, což je 2krát více než u ostatní populace. Klasické studie zejména z přelomu 80. a 90. let udávají riziko úmrtí (mortalita obecná i mortalita kardiovaskulární) u diabetiků ve srovnání se stejně starými osobami bez diabetu významně vyšší, a to 2,5krát u mužů, a dokonce až 4krát u žen. Incidence akutního koronárního syndromu je u diabetiků oproti ostatní populaci 4krát vyšší a mortalita příhody 2krát vyšší jak v akutní fázi, tak v poinfarktovém období [3].

### Hyperglykemie

Hyperglykemie je hlavním a základním diagnostickým symptomem diabetes mellitus. Jednoznačně je také významným rizikovým faktorem rozvoje aterosklerózy. Podle poslední analýzy prodlouženého sledování pacientů s diabetem 1. typu (studie DCCT/EDIC) platí, že i relativně krátkodobé zlepšení kompenzace diabetu (roky, v uvedené studii průměrně 6,5 roku) snižuje v dlouhodobém horizontu významně riziko aterosklerotických komplikací (viz níže). Tyto výsledky snad již s konečnou platností potvrdily předpoklady vyvozené z jiných studií, mezi nimiž dominuje studie UKPDS [7].

Posouzení vlivu snížení hyperglykemie, respektive normalizace glykemie na incidenci ischemické choroby srdeční a kardiovaskulární mortalitu bylo jedním z hlavních cílů studie UKPDS. Výsledky jsou dostatečně známy. I když přímý důkaz pro význam snížení glykemie při snižování rizika ischemické choroby srdeční tato studie nepřinesla, analýzou dat je možno prokázat, že každé snížení glykohemoglobinu o 1 % snižuje riziko infarktu myokardu o 14 %. Pacient s těsnou kompenzací je z hlediska rizika infarktu myokardu v situaci mnohem příznivější než pacient s trvale špatně kompenzovaným diabetem.

Jedno z vysvětlení, proč studie nepřinesla očekávaný výsledek, tkví v tom, že titrace léčby byla prováděna podle lačné glykemie. Lze tedy jen spekulovat, zda by byl výsledek jednoznačný, kdyby cíl léčby byl definován postprandiální glykemií (respektive její normalizací).

Nicméně v malém podsouboru obézních diabetiků léčených jako prvním lékem volby metforminem se ukázalo, že tato léčba snižuje mortalitu a riziko kardiovaskulárních onemocnění. Je třeba zdůraznit, že účinná dávka v tomto smyslu jsou přibližně 2 g pro die. Metformin se tak stal prvním antidiabetikem, které nejen snižuje glykemii, ale snižuje rozkazatelně kardiovaskulární mortalitu.

Význam kompenzace diabetu pro snížení rizika kardiovaskulárních komplikací byl znovu potvrzen výsledky dlouhodobého sledování pacientů ze studie DCCT. Tato známá studie poprvé prokázala v roce 1993, že intenzifikovaný režim léčby diabetu 1. typu (systém kombinující malé dávky rychle působícího inzulínu

### Komentář 2. Ovlivnění kardiovaskulárního rizika cestou snížení postprandiální glykemie prostřednictvím rychlého inzulínového sekretagoga – repaglinidu (nateglinidu).

V klinické studii, která měřila efekt intervence repaglinidem a glibenklamidem na rizikové faktory ICHS, byly získány zatím ojedinělé výsledky. Po 12 měsících bylo prokázáno statisticky významně častější zmenšení intimomediální tloušťky (IMT) na karotidách ve skupině léčené repaglinidem ( $n = 88$ ) proti skupině léčené glibenklamidem ( $n = 87$ ). Při shodném snížení HbA<sub>1c</sub> v obou skupinách (průměrný pokles o 0,9 %) byla ve skupině léčené repaglinidem významně nižší postprandiální glykemie. Po repaglinidu byl zaznamenán významnější pokles CRP. Tato klinická studie patří k prvním, které prokazují kladný přínos intervence postprandiální glykemie k ovlivnění kardiovaskulárního rizika.

S výsledky předchozí práce koreluje zjištění Manzelly et al (Diabetes Care 2005), že léčba repaglinidem zlepšuje oproti léčbě glibenklamidem reaktivitu brachiální arterie na vazodilatační podnět významně více a snižuje indexy kvantifikující oxidační stres.

Podobné výsledky byly zjištěny při vyšetření endoteliální dysfunkce po podávání nateglinidu. Nateglinid v 16 týdnů trvající studii ( $n = 47$ ) významně zlepšil proti placebo prokrvení myokardu hodnocené pozitronovou emisní tomografií.

Po 12 měsících léčby repaglinidem v jiné klinické studii došlo k významnému snížení Lp(a), homocysteinu, PAI-1.

aplikované před jídlem s dlouhodobě účinným inzulinem jako náhradou bazální inzulínové sekrece) snižuje riziko vzniku a rychlost progresu mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, nefropatie). Při dlouhodobém sledování (EDIC), jehož výsledek byl zveřejněn v prosinci 2005, se ukázalo [2], že osoby, které jsou lépe kompenzovány na intenzifikované léčbě inzulinem mají i snížené dlouhodobé riziko kardiovaskulárních komplikací (snížení rizika pro kombinovaný výstupní ukazatel – IM, AP, CMP, smrt a revaskularizace – o 42 %,  $p = 0,02$ ; snížení rizika pro IM, CMP a smrt o 57 %,  $p = 0,02$ ).

### Postprandiální hyperglykemie

Jako postprandiální glykemie označujeme (na základě konsenzu) glykemie změřenou 60–120 min po jídle. U zdravého jedince dosahuje glykemie po jídle maximální hodnoty v době okolo 1 hodiny po jídle, u pacienta s diabetem 2. typu je to naopak v době blízké se 120. min po jídle. Dynamika zvyšování glykemie lačné a postprandiální u osob pře-

cházejících z normální glukózy tolerance k diabetu 2. typu je odlišná. Do jisté míry je to akcentovaný obraz fyziologických změn obou hodnot v souvislosti s věkem. Pro vyšší věk je typická relativně vyšší hodnota postprandiální glykemie než glykemie nalačno.

U pacientů s postupně se rozvíjející poruchou glukózy tolerance se glykemie po zátěži sacharidy (postprandiální glykemie) v průběhu času zvyšuje absolutně více než glykemie nalačno. Ačkoliv se již podařilo zlepšit možnosti terapeutického zásahu ohledně bazální (nalačno) hyperglykemie (např. inzulínové pumpy, lepší farmakodynamika dlouhodobě působících analog humánního inzulínu), stále trvá potřeba zdokonalit terapeutické možnosti léčby nadměrných hyperglykemických výchytek, které nastupují po jídle. Důvodem pro to jsou postprandiální glykemie jako významné a nezávislé kardiovaskulární riziko.

Zvýšení postprandiální glykemie o pouhý 1 mmol/l relativní riziko úmrtí zdvojnásobuje, osoby glykemií nalačno v rozmezí normál-

ních hodnot a postprandiální glykemií vysokou mají stejné relativní riziko smrti jako osoby s hodnotami glykemie nalačno nad 7 mmol/l a vysokou postprandiální glykemií. Význam ovlivnění postprandiální glykemie lze odvodit z výsledků studie STOP NIDDM (komentář 1) a několika prací posuzujících efekt repaglinidu (komentář 2).

Příčina vysoké rizikovosti postprandiální glykemie není doposud jednoznačně stanovena. Nabízejí se dva základní modely. První, podle nějž rizikovitost, resp. toxicita glykemie neroste s koncentrací lineárně, ale exponenciálně. To znamená, že způsobuje-li zvýšení glykemie z hodnoty 7,0 mmol/l na 8,0 mmol/l nárůst rizika o  $x$  %, pak zvýšení glykemie z hodnoty 10,0 mmol/l na 11,0 mmol/l zvýší riziko o násobek  $x$  %. Druhé vysvětlení přináší představa glykemie jako návštěví selhávání regulačních funkcí organismu kompenzujících inzulínovou rezistenci. Podle této představy není tedy primárním a jediným nositelem rizika pouze postprandiální glykemie, ale tato je zejména příznakem rizikového metabolismu. Této teorii odpovídají průkazy rizikovosti postprandiální hyperlipidemie apod.

Postprandiální glykemie by měla být měřena vždy, když je nalezen rozpor mezi hodnotami glykemie nalačno a hodnotami glykohemoglobinu, jestliže dojde ke zhoršení kompenzace (zvýšení hodnoty glykohemoglobinu) a když se objevují, případně rychle progredují, mikrovaskulární komplikace. Stanovujeme ji po běžném nebo definovaném jídle v rozmezí 60–120 min.

### Inzulínová rezistence

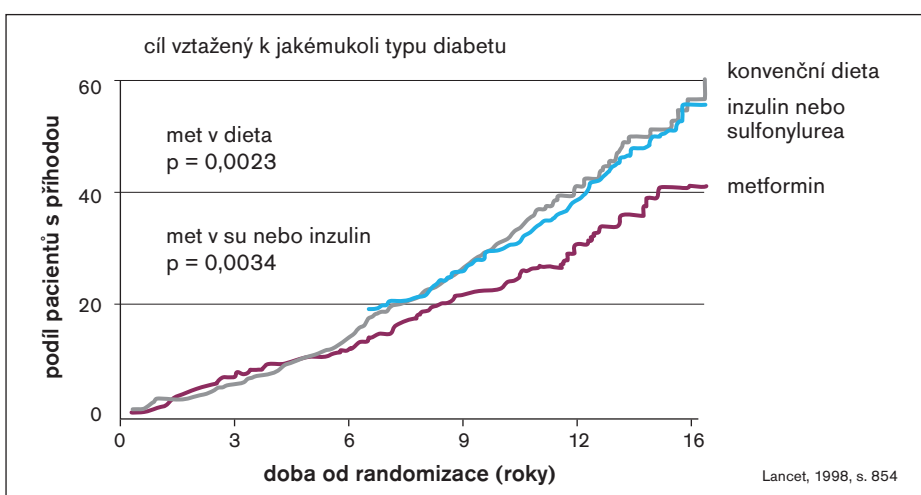
Diabetes 2. typu je, krom jiných rysů, charakterizován přítomností inzulínové rezistence. Mimo možnosti, které nabízí úprava životy, je k dispozici také farmakologická intervence inzulínové rezistence.

### Metformin

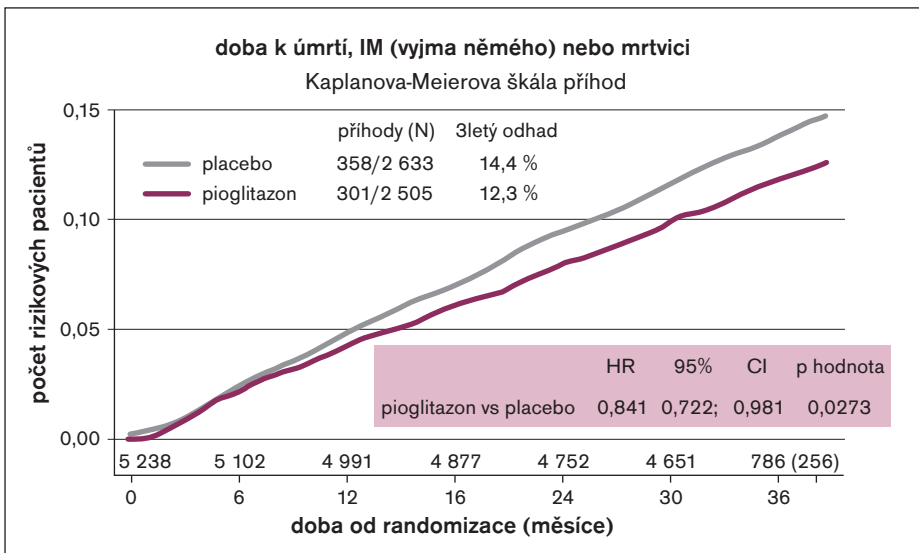
Řadu let používaná látka řazená mezi biguanidy (komentář 3). Do popředí nového zájmu se dostala po uveřejnění výsledků studie UKPDS (graf 1), v níž se ukázalo, že podaná obězním diabetikům jako lék první volby snižuje mortalitu a incidenci závažných kardiovaskulárních komplikací. Na základě této studie je řazen jako lék první volby u pacientů s diabetem 2. typu s nadváhou nebo obezitou, u nichž nestačí ke kompenzaci pouze režimová opatření.

### Glitazony

Glitazony (komentář 4) pozitivně ovlivňují inzulínovou rezistenci, následně snižují glykemie, inzulínemii, pozitivně ovlivní lipidogram. Důsledkem jejich podání je také významné snížení koncentrace plazmatických volných mastných kyselin.



Graf 1. Metformin v UKPDS – snížení rizika závažných kardiovaskulárních komplikací.



Graf 2. Vliv pioglitazonu na jeden z hlavních kompozitních ukazatelů.

Pioglitazon významně snižuje triacylglycerolemii a LDL-cholesterol, zvyšuje HDL-cholesterol účinek rosiglitazonu z hlediska kvantitativního jednoznačný není, nicméně ovlivňuje průkazně pozitivně spektrum LDL-částic ve smyslu snížení zastoupení malých, denzních částic s vysokým aterogenním potenciálem.

Kombinace glitazonu s metforminem zlepšuje metabolickou kompenzaci o 1,0–1,36 % HbA<sub>1c</sub> proti monoterapii metforminem. Zlepšuje prokazatelně inzulínovou senzitivitu i sekreci inzulínu. Přidání glitazonů snižuje triacylglycerolemii, zvyšuje sérovou koncentraci HDL-cholesterolu, a zlepšuje tudíž diabetickou dyslipidemii.

Glitazony jsou nyní považovány za velmi nadějně léky i z hlediska pozitivního ovlivnění vzniku a progresu ischemické choroby srdeční. Snižují hyperglykémii, inzulínové rezistence, snížení krevního tlaku, snížení objemu centrálního tuku, zlepšení dyslipidemie, ovlivnění fibrinolýzy, snížení CRP, PAI-1, snížení mikroalbuminurie, pozitivně inotropní efekt, koronární vazodilatace, snížení periferní cévní rezistence, snížení produkce angiotenzinu II, snížení rozsahu infarktového ložiska, zlepšení endoteliální funkce – toto vše jsou prokazatelné účinky glitazonů. V relativně krátké době 1 až 2 let budou jistě uveřejněny výsledky nových mortalitních studií, které doplní studii PROACTIVE. Naplní-li očekávání, zařadí se glitazony na místo léků první volby v léčbě diabetu 2. typu vedle metforminu a stanou se druhým perorálním antidiabetikem, které nejen snižuje glykémii (a snižuje riziko mikrovaskulárních komplikací diabetu), ale také významně zlepšuje životní prognózu.

Diabetes je vysokým rizikem pro restenózu koronárního stentu. Situaci i u diabetiků významně zlepšilo zavedení tzv. potahovaných stentů, nicméně se rysuje zajímavá možnost farmakologického ovlivnění rizika restenózy

u pacientů s diabetes mellitus. V roce 2004 byla uveřejněna studie sledující vliv rosiglitazonu na restenózu koronárních stentů u diabetiků. Po 6 měsících vznikla restenóza u 17,6 % léčených rosiglitazonem proti 38,2 % u neléčených.

Nejvýznamnější výsledky však zatím přinesla studie PROactive (komentář 5, graf 2) [1]. Z jejich výsledků nelze dělat předčasné závěry, přestože celá studie byla zřejmě hojně diskutována, zejména její význam pro určení správné indikace pioglitazonu, resp. glitazonů obecně. Za zmínku stojí nenaplnění očekávání ve smyslu statisticky významného ovlivnění hlavního endpointu (na některé komplikace

mají zřejmě větší vliv jiná rizika než ta, která jsou ovlivnitelná pioglitazonem). Dále zvýšené riziko vzniku levostranného srdečního selhání. Zajímavé je zjištění, že efekt pioglitazonu nebyl tak zřetelný v podskupině osob léčených statiny. Celkově je možno přijmout práci jako potvrzení dvou základních předpokladů doposud neověřených ve studii takového rozsahu – pioglitazon (glitazon?) zpomaluje progresi diabetu 2. typu a snižuje významně riziko nejzávažnějších kardiovaskulárních komplikací u pacientů s diabetem 2. typu v sekundární prevenci.

### Glitazary

Glitazary jsou novější skupinou inzulínových senzitizerů, graduálních aktivátorů PPAR $\gamma/\alpha$ , které jsou v posledních fázích výzkumu. Velmi zjednodušeně řečeno, v jedné molekule spojují potenciál glitazonů (ovlivňují PPAR $\gamma$ ) a fibrátů (ovlivňují PPAR $\alpha$ ). Nejvíce informací je o muraglitazaru a tesaglitazaru. Jejich osud je však nyní velmi nejistý, neboť v recentně uveřejněné metaanalýze týkající se muraglitazaru se ukázalo, že ve studiích fáze II a III (randomizovaných, dvojité zaslepených a prospektivních, zahrnujících celkem 3 725 pacientů s diabetem 2. typu) se vyskytla závažná kardiovaskulární příhoda (smrt, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) 35krát u 2 374 osob léčených muraglitazarem (1,47 %) proti 9 příhodám u 1 351 osob léčených placebem či pioglitazonem (0,67 %). Pokud byly do kompozitního ukazatele zahrnuty i tranzitní ischemické ataky a srdeční selhání, tak byla zjištěna incidence 2,11 % po muraglitazaru a 0,81 % v kontrolním souboru.

### Komentář 3. Základní specifikace metforminu (biguanidů).

Základní mechanismus účinku biguanidů tkví ve zvýšení senzitivity periferních tkání (zejména hepatocytů) k inzulínu, a tudíž ve zlepšené utilizaci glukózy a snížení produkce glukózy v játrech. V současné době je užívána prakticky pouze jediná látka – metformin (nejlepší poměr účinku a bezpečnosti).

**Indikace:** diabetes mellitus 2. typu, po vyčerpání možností nefarmakologické léčby je metformin indikován jako lék první volby u většiny nemocných s obezitou. Ve studii UKPDS byly prokázány pozitivní účinky metforminu na snížení rizika smrti a kardiovaskulárních komplikací. Tento efekt se však projevuje až při dávkování v rozmezí 2–3 g pro die.

V léčbě je obvyklá kombinace se sulfonylureou, nyní velmi výhodná kombinace s glitazonem. U obézních pacientů se osvědčila kombinace s inzulínem, metformin snižuje spotřebu inzulínu o 20–30 %.

**Kontraindikace:** závažná porucha funkce jater, ledvin (kreatinin nad 130  $\mu$ mol/l), kardiální insuficience (NYHA III, IV), respirační insuficience (snížení pO<sub>2</sub>); abúzus alkoholu. Absolutní hodnota věku není jasnou kontraindikací podání metforminu, avšak se zvyšujícím se věkem roste počet nemocných, kteří mají poruchy zdraví kontraindikující podání tohoto léku, ve vyšších věkových skupinách je to až 30 % osob. Přerušit léčbu je vhodné několik dní před velkými operačními výkony.

**Nežádoucí účinky:** dyspepsie (až 10%, u části se zlepšují potíže během několika týdnů, proto je žádoucí nasazovat zprvu malé dávky – 500 mg denně, a postupně je zvyšovat na cílové). Nově dostupná retardovaná forma snižuje incidenci nežádoucích účinků.

Laktátová acidóza, velmi závažná a nebezpečná komplikace, nebezpečí jejího vzniku je důvodem řady kontraindikací. Nejčastějším důvodem vzniku laktátové acidózy je nerespektování kontraindikací.

## Jak léčit diabetes u kardiaka

Obecným cílem léčby diabetu je snížení morbidity a mortality a zlepšení kvality života. Tohoto cíle nyní dosahujeme nejen snížením glykemie na hodnoty normální, ale komplexem celé řady dalších opatření – léčby hypertenze, dyslipidemie, hypercholesterolemie, antiagregační léčbou atd. [6] V užším slova smyslu však pod pojmem léčba diabetu rozumíme intervenci hyperglykemie. Základním paradigmatem současné diabetologie je, že dobrá kompenzace diabetu se rovná normoglykemie. Je neutěšenou realitou (nejen v naší zemi), že tohoto cíle nedosahují všichni nemocní. Nutno však zdůraznit, že výše zmíněné paradigma je odvozeno z hodnověrných výsledků řady prospektivních studií. Normoglykemie je základním předpokladem úspěšné prevence mikrovaskulárních, ale i nespecifických, makrovaskulárních komplikací. Je ale třeba vždy přihlídnout k dostatečné délce časové expozice hyperglykémii (normoglykémii pro prevenci), která podmiňuje toxicitu hyperglykemie. Jinými slovy, k tomu, aby se projevil skutečně klinicky závažné důsledky hyperglykemie, je třeba za běžných okolností nejméně 5 let. Vzato z druhé strany, průměrná doba přežití při dané obecné diagnóze (malignita, polymorbidní pacient, závažné progredující orgánové postižení) a její pokročilosti (terminální stadium) okolo 1 roku znamená, že normoglykemie neovlivní patrně ani kvalitu života ani zbývající délku života. Naopak snaha o těsnou kompenzaci obvykle vede ke zvýšení rizika hypoglykemie, a tak v konečném důsledku může naše snaha o důslednou léčbu diabetu pacienta více poškodit než mu prospět.

Kardiak je obecný pojem, který je v současnosti vyprázdněn z hlediska přesnosti diagnózy, lze jej užít v obecném smyslu pro označení nemocných s prakticky jakýmkoliv onemocněním srdce. V užším smyslu, a v tomto je

také užívám v dalším textu, je označením klasického pacienta s relativně pokročilou formou ischemické choroby srdeční. Protože však intervence diabetu může mít některé specifické rysy v zvláštních situacích, které jsou důsledkem úspěchů současné intervenční medicíny, snažil jsem se tato specifika zdůraznit v samostatných oddílech.

Soudím, že je nutno přihlídnout ještě k jednomu důsledku výdobytků soudobé, zejména intervenční, kardiologie. Naprostá většina nemocných, kteří byli dříve léčeni pouze symptomaticky a jejichž očekávaná doba dožití se počítala na měsíce nebo roky, má nyní před sebou desetiletí života. Z tohoto důvodu je mnohem významnější uvážit správnou strategii léčby diabetu již na začátku s ohledem zejména na životní prognózu pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.

### Jak léčit diabetes 1. typu u kardiaka

V naprosté většině případů se bude jednat o pacienta s již přítomnými mikrovaskulárními komplikacemi. Před stanovením cíle léčby je nutno nejprve rozvážit relativní významnost jednotlivých komplikací z hlediska kvality života a z hlediska životní prognózy. Velice zjednodušeně – těsná kompenzace bude nutná v těch případech, v nichž má pacient závažnou, progredující diabetickou retinopatii (proliferativní diabetická retinopatie), která se i při ošetření fotokoagulací může při velmi špatné kompenzaci rychle zhoršit. Situace se obvykle komplikuje krvácením (*cave*: antiagregační léčba), může dojít ke ztrátě zraku. V případě rozvinuté diabetické nefropatie není normalizace glykemie natolik důležitá, aby bylo nutno riskovat hypoglykemie (viz dále), mnohem významnější je důsledné snížení krevního tlaku. Pro přítomnou diabetickou neuropatii platí obecně a velmi zjednodušeně, že normoglykemie spíše zpomalí progresi, vyléčení pokro-

čilé neuropatie není obvykle v silách současné medicíny. Zvláštní kapitolou je rozvinutá autonomní neuropatie. Obecně její přítomnost znamená zvýšené riziko ortostatické hypotenze, zvýšené riziko náhlé smrti, a zejména neschopnost rozpoznat varovné příznaky hypoglykemie.

Zvýšená incidence závažných hypoglykemických příhod je důsledkem neschopnosti rozpoznat počáteční varovné příznaky hypoglykemie u pacientů s autonomní neuropatií. Je však také přímým důsledkem snahy o co nejtěsnější kompenzaci pacienta. Sama o sobě může být v některých případech vyvolávajícím faktorem akutní koronární příhody (snad lépe spouštěcím faktorem). Během hypoglykemie se prudce zvyšuje hladina stresových hormonů se všemi důsledky na oběh a koagulaci.

Souhrnně vzato, v naprosté většině příznaků je cílem léčby diabetu 1. typu u kardiaka dosažení takové kompenzace, při které pacient nemá hypoglykemie, diabetes je stabilní a pacient nemá symptomy dekompenzace. Ve specifických případech je nutno dosáhnout těsné kompenzace s ohledem na riziko zhoršení diabetické retinopatie. S výhodou pak lze využít inzulínových analog, která umožňují dosáhnout těsné kompenzace při minimálním riziku hypoglykemie.

### Jak léčit diabetes 2. typu u kardiaka

Intenzita léčby je podmíněna prognózou, která vyplývá z vyhodnocení kardiálního onemocnění. Cílové hodnoty glykemie jsou pak podmíněny také věkem nemocného (více biologickým než kalendářním). Pokud není kontraindikace, je vhodnou součástí metformin, případně glitazon. Osoby léčené perorálními antidiabetiky mají obecně riziko hypoglykemie menší než osoby léčené inzulínem.

### Jak léčit diabetes u pacienta s akutním koronárním syndromem

Výška glykemie koreluje s nepříznivostí prognózy u pacientů s akutním infarktem myokardu, což je známo řadu desetiletí. Jsou k dispozici důkazy, že nespecifická intervence (glukóza, inzulín, draslík – tzv. GIK-režim) snižuje mortalitu během akutního infarktu myokardu léčeného neinvazivně. Těsná kompenzace a léčba inzulínem, která se zdála být významným faktorem ovlivňujícím prognózu pacientů po studii DIGAMI (snížení mortality až o 50 % u prvního infarktu), nebyla jako postup volby potvrzena studií DIGAMI II. Zvážíme-li všechny okolnosti, zdá se, že význam časné koronární intervence převyší případný prospěch z léčebných postupů snižujících glykémii.

Volíme tedy racionální přístup – u symptomatického pacienta nutno léčit inzulínem, jinak

#### Komentář 4. Základní specifikace glitazonů.

Mechanismus účinku glitazonů je komplexní, nejdůležitější je všeobecné snížení inzulínové rezistence (zprostředkováno ovlivněním exprese některých jaderných genů po navázání na speciální receptory tzv. PPAR $\gamma$ ). Na trhu jsou k dispozici 2 látky – pioglitazon a rosiglitazon, v ČR možné použít pouze rosiglitazon, klinický účinek se rozvíjí celkem pomalu, maxima dosahuje po 6 měsících (nemá smysl vyhodnotit efekt léčby po týdnech). Glitazony prokazatelně chrání B-buňky, to znamená, že zpomalují úbytek inzulínové sekrece, a měly by tak bránit progresi diabetu 2. typu.

*Indikace:* diabetes 2. typu s klinicky významnou inzulínovou rezistencí (zejména obézní nemocní), kombinace se sulfonylureou, metforminem, prakticky bez omezení věku. V Evropě nejsou registrovány pro kombinaci s inzulínem (na rozdíl od USA). Pioglitazon snižuje kardiovaskulární riziko (studie PROactive). Je k dispozici fixní kombinace rosiglitazon + metformin.

Přínosem v léčbě jsou i další účinky, které vyplývají ze zlepšení inzulínové senzitivity – snížení krevního tlaku, ovlivnění diabetické dyslipidemie, zlepšení kardiovaskulárních rizikových faktorů.

*Kontraindikace:* přítomnost klinicky významné jaterní léze, vyšší stupeň srdečního selhávání.

*Nežádoucí účinky:* minimální, dyspepsie, anémie, retence tekutin, kardiální selhávání.

**Komentář 5. Studie PROactive.**

Byla koncipována jako multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Soubor byl tvořen 5 238 osobami s diabetes mellitus 2. typu nedostatečně kompenzovaným dosavadní léčbou a současně s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody (CMP) či ischemické choroby dolních končetin (v podstatě osoby v sekundární prevenci). V aktivní větvi byl podáván pioglitazon (ACTOS®), přidaný ke stávající léčbě, s průběžnou titrací dávky podle kompenzace diabetu.

Hlavním cílem studie byl čas od randomizace do vzniku prvních kardiovaskulárních komplikací – primární endpoint kombinovaný byl komplexní (mortalita, infarkt myokardu, CMP, amputace, periferní revaskularizace, koronární intervence, akutní koronární syndrom). Byl stanoven i hlavní sekundární endpoint, podstatně jednodušší (smrt, infarkt myokardu, CMP).

**Výsledky:** pro hlavní endpoint nebyl nalezen rozdíl v intervenované větvi proti neintervenované. Hlavní sekundární endpoint byl dosažen v aktivní větvi u 12,3 % osob a v placebové u 14,4 % osob, což je statisticky významný rozdíl ( $p = 0,0273$ ), a znamená to, že pioglitazon snížil statisticky významně relativní riziko vzniku smrti, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody o 16 %. Tento efekt byl prokazatelný napříč různými podskupinami celého souboru. Pioglitazon průměrně zlepšil o 0,5 % HbA<sub>1c</sub> (DCCT) v absolutním vyjádření, snížil krevní tlak (systolický i diastolický) o 3 mm Hg, snížil triacylglycerolemii o 13,2 % a zvýšil HDL-cholesterol o 8,9% a snížil o 50 % progresi diabetu k nutnosti podání inzulínu. Na základě získaných dat bylo uzavřeno, že 3 roky trvající léčba pioglitazonem u 48 osob zabrání vzniku jedné velké kardiovaskulární příhody.

ponechat stávající léčbu. Při kardiálním selhávání vynechat metformin a glitazony.

**Jak léčit diabetes 2. typu po úspěšném PTCA**

Modelová situace – pacient podstoupil úspěšný zákrok, má implantovány potahované stenty, jeho životní prognóza je vcelku velmi dobrá. Tímto se liší od osoby zahrnuté pod pojem „kardiak“ (viz výše). Potenciální nepřítomností závažnějších mikrovaskulárních komplikací se liší i od typického diabetika 1. typu s pokročilou aterosklerózou.

Na základě současných poznatků soudím, že je plně oprávněná snaha o co nejlepší kompenzaci. Pokud nejsou kontraindikace, pak by součástí léčby měl vždy být metformin v dostatečné dávce (nejméně 2 g pro die), je-li možnost, pak glitazony (pioglitazon – viz PROactive, rosiglitazon – viz snížení rizika restenózy).

**Jak léčit diabetes po kardiochirurgické operaci**

Dosažení těsné kompenzace je prováděno sníženým počtem komplikací, zkrácením pobytu na intenzivní péči a snížením nemocniční mortality. Cílové hodnoty glykemie jsou v pásmu pod 6,1 mmol/l. K dosažení takového kompenzace je obvykle zapotřebí kontinuální léčby inzulínem a glukózou a frekventního monitorování glykemie. Na dobře fungujícím pracovišti zvládá řízení léčby střední zdravotnický personál. Pokud však není jistota precizního vedení této léčby, zvýšené riziko hypoglykemie by mělo být popudem ke stanovení vyšších hodnot glykemie jako méně ambiciózního cíle.

Léčba diabetu v pooperačním období je velmi citlivá otázka, přínos dobré kompenzace je jednoznačně prokázán řadou studií (obecně kompenzace s glykemií alespoň pod 8,0 mmol/l), jiný postup by proto měl být považován za non lege artis.

**Jak léčit diabetes u pacienta se srdečním selháním**

Přítomnost srdečního selhávání je hlavní faktor limitující přežívání nemocného. Zde zejména platí primum non nocere. Cílem léčby diabetu je dosáhnout asymptomatického stavu (cave: osmotická diuréza – viz níže). U pokročilejších stadií srdečního selhávání je nutno se vyhnout podávání metforminu a také glitazonům.

**CAVE!** Speciální pozornosti vyžaduje situace, kdy do nemocnice či k lékaři přichází pacient, který má současně příznaky srdeční dekompenzace a dekompenzace diabetu. Vysoká glykemie vede k osmotické diuréze (glykosurie 200 g a více pro die). Rychlá kompenzace diabetu vede k prohloubení oběhové slabosti s rizikem rozvoje plicního edému. Poklesem glykemie zmizí totiž její osmoticko-diuretický efekt. Nutno snižovat glykemie pozvolna (řádově dny) za současně titrace dávky kličkových diuretik.

**Závěr**

Na závěr lze říci, že s využitím všech dostupných a současně racionálních postupů lze mortalitu diabetické populace na kardiovaskulární nemoci přiblížit populaci nediatetické, stejně jako lze jistě správnou, uvážlivou a individualizovanou léčbou diabetu zlepšit kvalitu života kardiaků.

Podle současného názoru by měla komplexní primární prevence kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s diabetem zahrnovat důslednou snahu o těsnou kompenzaci diabetu, podání metforminu v dostatečné dávce nad 2 g denně (a v blízké budoucnosti patrně i glitazonů) jako léku první volby u obézních jedinců, podání ACE-inhibitorů a důslednou léčbu hypertenze, antiagregační léčbu, podání statinů (v blízké budoucnosti možná v kombinaci s fibráty) [4,5]. Toto vše jako racionální nastavba na základní opatření v úpravě životní správy (dieta, pohyb).

Vedení léčby diabetu u nemocných, kteří mají kardiální postižení je složitější, vyžaduje těsnou spolupráci kardiologa s diabetologem, specifické a přísně individualizované cíle léčby s plným využitím nových terapeutických možností.

**Literatura**

1. Domandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study: a randomized trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
2. DCCT/EDIC Study group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Eng J Med* 2005; 353: 2643–2653.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without previous myocardial infarction implications treatment of hyperlipidemia in diabetic subjects without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
4. Kvapil M. Současné možnosti kombinované farmakologické léčby hypercholesterolemie. *DMEV* 2005; 8(2): 99–104.
5. Kvapil M. Doba post-statinová. Současné trendy ve snižování rizika kardiovaskulárních komplikací cestou farmakologické intervence sérových lipidů u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. In: Perušičová J (ed). *Diabetologie* 2006. Praha: Triton 2005: 59–79.
6. MRC/BHF. High Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
7. UK Prospective Diabetes Study (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.

*Doručeno do redakce 21. 8. 06  
Přijato k otištění po recenzi 15. 9. 06*

**doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.**

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha