

LÉČBA DIABETU S OHLEDEM NA KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO

M. Kvapil

Souhrn

Důkazy svědčí pro to, že intenzivní léčbou je možno dlouhodobě zlepšit kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu. Z důvodu progresu nemoci je však třeba extenzivní terapie antidiabetickými léky. Léčba musí být postavena na postupné titraci podle glykemie k cílovým hodnotám, které musí být stanoveny individuálně (podle věku, délky trvání nemoci, přítomných komplikací mikro- i makrovaskulárních, riziku hypoglykemie a přítomnosti rizikových faktorů). U jedinců mladších, s kratší dobou trvání diabetu (do 10–15 let), snižuje normalizace glykemie i kardiovaskulární riziko. Naopak u osob s pokročilými změnami na věnčitých tepnách, s dlouhým trváním diabetu, může zvýšené riziko hypoglykemie vyplývající z intenzivní léčby vést ke zvýšenému riziku úmrtí. Proto je nutno volit individuální cíle léčby a vybírat takovou terapii, která minimalizuje riziko hypoglykemie. Kritériem správnosti navržené léčby je výsledek – dosažení těsné kompenzace diabetu bez nežádoucích účinků a při minimálním riziku hypoglykemie.

Klíčová slova

diabetes 2. typu – glykoheмоglobin – kardiovaskulární riziko – hyperglykemie

Abstract

Treatment of diabetes with respect to cardiovascular risk. Evidence suggests that intensive treatment might lead to improved long-term compensation of patients with type 2 diabetes. However, extensive therapy with anti-diabetic agents is required due to disease progression. Treatment must be based on gradual titration, according to glycaemia, to individually determined target values (according to age, disease duration, micro a macrovascular complications, risk of hypoglycaemia and presence of risk factors). Normalization of glycaemia in younger individuals with shorter duration of diabetes (up to 10–15 years) also decreases cardiovascular risk. In contrast, the increased risk of hypoglycaemia associated with intensive therapy in patients with advanced changes in coronary arteries, with long-term diabetes, might lead to increased risk of morbidity. Consequently, it is imperative to individualise treatment targets and select therapy that minimizes the risk of hypoglycaemia. Appropriateness of the selected treatment is determined by treatment outcome – achievement of tight diabetes compensation without adverse effects and with negligible risk of hypoglycaemia.

Keywords

type 2 diabetes – glycohaemoglobin – cardiovascular risk – hyperglycaemia

Úvod

Po řadu let vedené odborné diskuze o vztahu hyperglykemie ke kardiovaskulárnímu riziku můžeme konečně považovat za uzavřené. Výsledky klinických studií [1–5] a meta-analýz [6–8], které byly uveřejněny během posledních dvou let, vyjasnily situaci. Dají se shrnout do několika jednovětvých konstatování.

Diabetes mellitus zvyšuje kardiovaskulární riziko, hyperglykemie (zvýšený glykovaný hemoglobin) je provázána vyšší pravděpodobností vzniku cévní katastrofy [9–10]. Riziko se zvyšuje se zvyšující se hodnotou glykovaného hemoglobinu [9]. Intenzivní terapie, která snižuje bezpečně hyperglykemii, snižuje také riziko kardiovaskulárních příhod. Cílovou hodnotou pro léčbu hyperglykemie je z hlediska přínosu

pro snížení rizika makrovaskulárních komplikací jistě glykovaný hemoglobin nižší než 5,3 % u všech pacientů, u velké většiny je pak cílovou hodnotou glykovaný hemoglobin pod 4,5 %. Je však třeba zdůraznit, že kardiovaskulární riziko je pro populaci pacientů s diabetem v současnosti podstatně nižší než tradované údaje ze studie Framinghamské či UKPDS [11].

Z praktického pohledu je však třeba výše uvedené konstatování zasadit do kontextu současných terapeutických zvyklostí a možností. Vysoké kardiovaskulární riziko platí pro pacienty s diabetem 1. i 2. typu, nicméně s ohledem na prevalenci a specifika léčby se v dalším textu zabýváme (pokud není výslovně uvedeno jinak) různými aspekty vztahu kardiovaskulárního rizika a diabetu 2. typu. Číselné údaje o kompenzaci

jsou v kalibraci IFCC (rozdílné hodnoty proti hodnotám uváděným ve světě).

Je prospěšná těsná kompenzace pro všechny pacienty?

U pacientů s rozvinutou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) je třeba zvážit poměr rizika vyplývající z případného vzniku hypoglykemie při intenzivní léčbě diabetu na jedné straně a případný přínos zlepšené kompenzace z hlediska snížení rizika makrovaskulárních komplikací na straně druhé. U těchto nemocných je nutno stanovit cíle pro léčbu individuálně.

Z klinické zkušenosti je již velmi dlouhou dobu známo, že toxický vliv hyperglykemie na cévní stěnu se rozvíjí postupně, potřebuje několik let k tomu, aby se rozvinuly typické komplikace. Platí i opačný vztah, při zlepšení kompenzace se pozitivní vliv na riziko komplikací projevuje s odstupem doby. Jinými slovy, základní podmínkou pro klinický přínos těsné kompenzace je, že očekávaná doba života pacienta se pohybuje v řádu let.

Zřejmě existuje fenomén „glykemické paměti“ nebo také „dědictví“ [9]. Tento efekt znamená, že negativní vliv vysoké glykemie (nebo naopak pozitivní vliv těsné kompenzace) se projevuje s jistým odstupem. Proto platí, že prospěch z intenzivní léčby diabetu mají zejména pacienti, u nichž diabetes neprobíhal velmi dlouho, nejvíce ti, kteří jsou intenzivně léčeni od začátku zjištění diagnózy.

Co je limitem dosažení cílové kompenzace?

Jednou z typických překážek, které snižují complianci pacientů a v reálném životě brání udržení normoglykemie, je hypoglykemie jako „přestřelení“ efektu „antihyperglykemických“ farmak. Hypoglykemie byla doposud vnímána zejména jako překážka, která brání dosažení těsné kompenzace. Data, která jsou nyní k dis-

pozici, však ukazují ještě jiné, velmi závažné nebezpečí. Vyšší incidence (riziko) hypoglykemie znamená vyšší riziko smrti [1–2]. Vyhnout se mu lze pouze racionálním vedením terapie (povolná kompenzace podle glykemie nalačno a postprandiálně, ne pouze podle glykovaného hemoglobinu), využitím terapie snižující riziko vzniku hypoglykemie (metformin, gliptazy, inkretinová léčba/gliptiny, agonisté receptoru pro GLP 1, bazální inzulín, resp. inzulínová analoga, gliklazid MR [12]). Při neodborně vedené léčbě, která nerespektuje základní principy terapie diabetu 2. typu, nastane situace, kdy je přínos těsné kompenzace pro snížení rizika vzniku kardiovaskulárních příhod vyvážen nepříznivým dopadem zvýšené incidence hypoglykemií s následným zvýšením rizika smrti [2].

Jaké jsou cíle terapie u pacientů s již přítomnou ICHS?

Většinový názor se přiklání k méně striktním požadavkům na cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu. Nicméně jsem přesvědčen, že v případě terapie diabetu u pacienta s již známou ICHS platí v první řadě nutnost stanovit cíle individuálně. Vliv na stanovení cílových hodnot glykovaného hemoglobinu má zejména compliance pacienta, jeho spolupráce na terapii, očekávaná délka života, přítomnost autonomní neuropatie, resp. schopnost rozpoznávat hypoglykemie a praktické možnosti výběru terapie. Důležitou informací pro správné rozhodování je také rozvaha o přítomnosti a zejména pokročilosti mikrovaskulárních komplikací. Pro jejich prevenci prokazatelně platí, že cílový glykovaný hemoglobin musí být co nejbližší normálním hodnotám.

Jaká antidiabetická terapie je nejlepší v prevenci kardiovaskulárních komplikací?

Je poměrně málo důkazů o jednoznačném závěru o preferenci jednotlivých léků či lékových skupin ve vztahu ke snížení kardiovaskulárního rizika v léčbě diabetu 2. typu. Nicméně na základě známých dat je všeobecně přijímáno, že kardiovaskulární riziko snižuje metformin. Ze skupiny sulfonylurej je nejbezpečnější gliklazid MR (Diaprel MR, stejně účinný jako glimepirid, nižší riziko hypoglykemie, významná studie ADVANCE) [5,8]. Proto by měl být preferován. Mezi velmi nebezpečné léky lze řadit glibenklamid – nejrychleji vyčerpá sekreci inzulínu, má nejvyšší riziko hypoglykemie a podle retrospektivních analýz nejvyšší riziko kardiovaskulární mortality.

Glinidy mají pouze nepřímé důkazy (repaglinid má pozitivní vliv na tloušťku intimy a média), akarbóza má údaje ze studie STOP NIDDM (diskutované, nejsou všeobecně přijaté, platí pro pacienty s prediabetem) a pozitivní meta-analýzu. Pioglitazon má jednoznačně pozitivní vliv, snížení rizika kardiovaskulárního je na úrovni statinů (studie PROACTIVE), ale přínos je prokazatelný pouze u pacientů neléčených statiny. Rosiglitazon má podle posledního komplexního hodnocení a studie RECORD neutrální vliv na kardiovaskulární riziko. Nové lékové skupiny – gliptiny, agonisté receptoru pro GLP 1 a glifloziny zatím nemají k dispozici výsledky žádné dlouhodobé studie, i když jsou již v běhu.

Souhrnně lze říci, že zatím nejvíce důkazů je pro metformin a v obecné rovině je proto možno po metforminu vybírat terapii individuálně.

Jak nejlépe postupovat ve farmakoterapii diabetu 2. typu?

I v současnosti zůstává pilířem terapie diabetu životospráva a edukace. Jsou to postupy efektivní, nicméně v praxi často selhávající. Racionálně proto bylo postulováno, že pro pacienty s diabetem 2. typu je ihned po diagnóze diabetu 2. typu plně indikována farmakologická léčba.

S ohledem na více než 50 let zkušeností, relativní bezpečnost, korelaci účinku s dávkou a zejména s ohledem na efekt snížení kardiovaskulárního rizika je na místo první volby postaven metformin.

S novými možnostmi, nutností intervence nejenom hyperglykemie, ale i ostatních rizikových faktorů, se však stala další léčba diabetu složitou. V současnosti je možné volit mezi devíti skupinami základních léků (mimo inzulín), které tím či oním způsobem snižují glykemie. Tyto léky lze kombinovat nejen navzájem, ale i s inzulínem. Pro léčbu inzulínem jsou k dispozici přípravky humánní a analoga v rychle účinkující variantě, depotní formě a také jako premixované inzuliny. Pro správné rozhodování je nutno alespoň trochu patofyziologii diabetu rozumět. Podle mého názoru jsou terapeutická schémata dobrá pouze pro orientaci [13]. Terapii je třeba v první řadě individualizovat. A to i s vědomím, že zatím nemáme v rukou klíč, který by dovedl předem rozdělit pacienty s diabetem 2. typu na skupiny, u nichž můžeme očekávat maximální efekt dané farmakologické kombinace. Mnohem více než v jiných oborech vystupuje do popředí nutnost individuálního terapeutického plánu, který je kontrolován dosaženým výsledkem. Potřebná intenzita léčby se odvíjí od očekávaného přínosu. Ten se u sym-

ptomatických pacientů neobjevuje ihned, ale s odstupem, což nutně implikuje kalkulaci s prognózou nemocného.

Většina doporučení, konsenzů, standardů uveřejněných ve světě je maximálně zjednodušena. Důvodem je skutečnost, že ve světě je obvykle diabetik léčen praktickým lékařem. V České republice jsou vytvořeny předpoklady k tomu, aby byl maximálně využit potenciál nefarmakologické i farmakologické intervence diabetu, protože je vybudován funkční systém diabetologických ordinací.

Závěr

V současnosti je zřejmé, že u většiny pacientů je vhodným cílem léčby diabetu dosažení normálních hodnot glykemie. Je také jisté, že u pacientů s diabetem 2. typu nestačí pouze léčba cílená na hyperglykemie, ale že stejnou důležitost má intervence dyslipidemie (statiny), hypertenze a antiagregační léčba. Riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací snižují intervence všech tří základních patologií nezávisle na sobě, což znamená, že terapie musí nutně být komplexní. Také ale bylo jednoznačně prokázáno, že terapie diabetu 2. typu není vyřešena pouze podáním statinů a antihypertenziv. V delším časovém horizontu má bezpečné snížení hyperglykemie na normální hodnoty prokazatelně stejný význam jako ovlivnění hypertenze a léčba statiny.

Léčba hyperglykemie byla, je a vždy bude základem v terapii diabetu 2. typu. Právě v této oblasti jsou však výsledky, kterých medicína dosahuje, velmi neuspokojivé. Prakticky ve všech klinických studiích (s jedinou výjimkou studie ADVANCE, pro kterou byla charakteristická právě možnost individualizace terapie), které hodnotí různé terapeutické modality intervence hyperglykemie, dosáhne cílových hodnot méně než polovina účastníků. Je proto třeba hledat, identifikovat a překonat překážky, jež brání dosažení cílů léčby. Je třeba hledat nové způsoby léčby, které zlepší kompenzaci diabetu u většiny pacientů. Je také nutno zlepšit systém edukace tak, aby přibýlo motivovaných a spolupracujících pacientů, protože nemocný se na výsledku léčby podílí rozhodujícím způsobem.

Důkazy svědčí pro to, že intenzivní léčbou je možno dlouhodobě zlepšit kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu. Z důvodu progresu nemoci je však třeba extenzivní terapie antidiabetickými léky. Léčba musí být vedena s rozmyslem a postupnou titrací podle glykemie k cílovým hodnotám, které musí být stanoveny individuálně (podle věku, délky trvání nemoci,

přítomných komplikací mikro- i makrovaskulárních, rizika hypoglykemie a přítomnosti rizikových faktorů). U jedinců mladších, s kratší dobou trvání diabetu (do 10–15 let), normalizace glykemie dobře vedenou a bezpečnou léčbou snižuje i kardiovaskulární riziko. Naopak u osob s pokročilými změnami na věnčitých tepnách, s dlouhým trváním diabetu, může zvýšené riziko hypoglykemie vyplývající z intenzivní léčby vést ke zvýšenému riziku úmrtí. Proto je, zejména u těchto osob, nutno volit individuální cíle léčby a vybírat takovou terapii, která minimalizuje riziko hypoglykemie.

Možností kombinace jednotlivých způsobů terapie je celkem mnoho, nelze v žádném případě testovat všechny zvlášť. Proto pro terapii diabetu platí, že základní směry a koncepce jsou postaveny na důkazech, výběr léčby však na individuálním stanovení profilu pacienta a přidružených okolnostech. Kritériem správnosti navržené léčby je výsledek – dosažení těsné kompenzace diabetu bez nežádoucích účinků a při minimálním riziku hypoglykemie.

Literatura

1. Abaira C, Duckworth WC, Moritz T, VADT Group. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim analysis. *Diab Obes Metab* 2008; 11: 150–156.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
3. Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM et al. ACCORD Study Group. Glycemia treatment strategies in the the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99: 341–431.
4. Buse JB, Bigger JT, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99: 211–331.
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
6. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcome and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–1772.
7. Stettler C, Allemann S, Jüni P et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomised trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27–38.
8. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
10. Chalmers J, Zoungas S, Ninomiya T et al. New results from ADVANCE. IDF Congress Invited Talk, 22 October 2009. Montreal, Canada.
11. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S et al. Derivation of the ADVANCE models for predicting the risk of major cardiovascular disease in people with diabetes. Oral presentation, IDF Congress, 20 October 2009. Montreal, Canada.
12. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study: double blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535–542.
13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721.

Doručeno do redakce 21. 10. 2009

Přijato po recenzi 23. 10. 2009

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Interní klinika UK 2. LF a FN Motol

Milan.Kvapil@fnmotol.cz

WWW.CSNN.EU