

68. Petrlova B, Rosolova H, Hess Z, Podlipny J, Simon J Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Sem Vasc Med* 2004;4(2):161-165.
69. Ciechamowski PS, Waine JK, Ruso JE, Hirsch IB. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:246-252.
70. National Institutes of Health. Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA* 1992;268:1018-1024.
71. Horacek J, Kuzmiakova Z, Hoschl C et al. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:785-797.
72. Peyrot M, Rubin RR. Levels and risk of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* 1997;20(4):585-590.
73. Miyaoka Y, Myyaoka H, Motomyia T et al. Impact of sociodemographic and diabetes-related characteristics on depressive state among non-insulin-dependent diabetic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51(4):203-206.
74. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression: critical review. *Br J Psychiatry* 2000;177:486-492.
75. Golden SH, Lazo M, Carnethon M et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008;299(23):2751-2759.
76. Berg A, Lethihalmes M, Lonnqvist J, Kaste M. Poststroke depression: an 18-month follow up. *Stroke* 2003;34:138-143.
77. Kaufmann M, Fitzgibbons JP, Susman EJ et al. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J* 1999;138:549-554.

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni
2. interní klinika

MUDr. Barbora Petrlová

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

Název vědního oboru: Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie



Autoreferát dizertace k získání vědecké hodnosti doktora lékařských věd

Plzeň 2009

Dizertace byla vypracována v rámci prezenčního a následně kombinovaného postgraduálního studijního programu na 2. interní klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Plzni, v rámci Výzkumného úkolu programového projektu podpořeného Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví ČR, registrační číslo: NR8279-3/2005, název projektu: Kardiiovaskulární profil, úroveň jeho kontroly a vztah ke komplikacím u diabetiků 2. typu.

Uchazeč:

MUDr. Barbora Petřilová

2. interní klinika LF UK a FN v Plzni, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Školitel:

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, 2. interní klinika UK-LF a FN v Plzni, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Oponenti:

MUDr. Silvie Lacigová, PhD, 1. interní klinika UK-LF a FN v Plzni, Alej – Svobody 80, 304 60, Plzeň

Doc. MUDr. Jana Málková, CSc., III. interní – kardiologická klinika UK-3.LF v Praze, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc., Oddělení klinické biochemie FN U Svaté Anny, Katedra laboratorních metod a biochemický ústav LF Masarykovy univerzity v Brně, Pekařská 53, 565 91 Brno

Stanovisko k dizertaci vypracovala Lékařská fakulta UK v Plzni.

Autoreferát byl rozeslán dne:.....2009.

Obhajoba dizertace se koná dne.....2009 vhod před komisí pro obhajoby doktorských dizertací v oboru Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie v knihovně 2. interní kliniky LF UK v Plzni, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
Předseda komise pro obhajoby ve vědním oboru
Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie

55. Festa A., D'Agostino R., Howard G. Et al.: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRIS). *Circulation* 2000;102:42-47
56. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al.: Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-1218
57. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al.: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-844
58. Ridker P., Cushman M., Stampfer M. et al.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979
59. Sacks F.M.; Expert Group on HDL Cholesterol (...Soška V., Rosolová H.): The role of high-density lipoprotein (HDL) in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002;90:139-143
60. Scanlon, PJ, Faxon, DP, Audet, AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1756
61. Mohler ER 3rd, Wang H, Medenilla E, Scott C. Effect of statin treatment on aortic valve and coronary artery calcification. *J Heart Valve Dis.* 2007;16(4):378-386.
62. Schmermund, A, Achenbach, S, Budde, T, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2006; 113:427.
63. Beller GA: Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients: is it appropriate and cost-effective? *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 15;49(19):1918-23
64. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J.* 2008;29(18):2244-2251.
65. Godsland IF, Elkeles RS, Feher MD, Nugara F, Rubens MB, Richmond W, Khan M, Donovan J, Anyaoku V, Flather MD; PREDICT Study Group: Coronary calcification, homocysteine, C-reactive protein and the metabolic syndrome in Type 2 diabetes: the Prospective Evaluation of Diabetic Ischaemic Heart Disease by Coronary Tomography (PREDICT) Study. *Diabet Med.* 2006 Nov;23(11):1192-200
66. De Berardis D, Conti CM, Campanella D et al. Evaluation of plasma antioxidant levels during different phases of illness in adult patients with bipolar disorder. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2008 Jul-Sep;22(3):195-200.
67. Becker A, Leber A, Becker C, Knez A: Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J.* 2008 Jan;155(1):154-60

36. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
37. International Diabetes Federation. www.ifd.org. Accessed July 18, 2006.
38. <http://www.metabolickysyndrom-klub.cz>
39. Málková J., Kimlová I, Fenclová Z. Risk factors for ischmeic heart disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucosetolerance. *Vnitr Lék* 1991;37(5):457-462.
40. Van Praag HM, Leijnse B. Depression, glucose tolerance, peripheral glucose uptake and their alterations under the influence of antidepressive drugs of the hydralazine type. *Psychopharmacol* 1965;8:67-78.
41. Winokur A, Maislin G, Philips JL, et al. Insulin resistance after oral glucose testing in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1988;145:325-33
42. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-1078.
43. Souček M., Widimský J sen., Lánská: Control of hypertension in patients with hypertension, diabetes, and impaired fasting glucose by Czech primary care physicians. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(6):366-72.
44. Škrha J. Diabetes mellitus 2002 v České republice – Epidemiologická studie. *DMEV* 2005;8:5-12.
45. Cífková R., Horký K., Widimský J, sen. , Filipovský J., Grundmann M., Monhart V., Rosolová H., Souček M., Špinar J., Vítovec J. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. *Cor Vasa* 2005;47 (1):Kardio.
46. Mancia G., Bombelli M., Lanzarotti A. et al. Systolic and diastolic blood pressure kontrol in the hypertensive patiens of the PAMELA population. *Arch Intern Med* 2002;162:582-586.
47. EUROASPIRE III Study, *Res Cardiol.* 2007 Nov;96(11):767-86.
48. Denke M., Pearson T., McBride P. et al. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3:93-102.
49. Lacigová S et al. Psychologická péče o pacienty s diabetem v České republice. Je dostatečná? *Diabetologické centrum, 1. IK LF a FN Plzeň*, 2008.
50. The POPADAD study group: The prevention of progression of arterial asymptomatic peripheral arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral disease. *BMJ* 2008 Oct 16;337:a1840. doi 10.1136/bmj.a1840
51. Hofmann MH, Shi H, Schmitz BL et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;293:2471-2478.
52. Forouhi N.G., Sattar N., McKeigue P.M.: Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Intern J Obesity* 2001;25:1327-1331
53. Saadeddin S.M., Habbab M.A., Terns G.A.: Markers of inflammation and coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2002;8:RA5-12
54. Lemieux I et al. *Circulation* (2000) 102:179-184

OBSAH

1 Současný stav problematiky	5
1.1 Angiopatie a diabetes mellitus 2. typu	5
1.2 CT vyšetření koronárních tepen na kalciové skóre	5
1.3 Arteriální hypertenze a její léčba u nemocných s diabetem mellitem 2. typu	6
1.4 Glycidový metabolismus a jeho vztah ke kardiovaskulárnímu riziku	6
1.5 Dyslipidémie a diabetes mellitus 2. typu	7
1.6 C-reaktivní protein a kardiovaskulární riziko	9
1.7 Deprese, inzulinová rezistence a diabetes	9
2 Cíl výzkumu	11
3 Metodika	11
4 Výsledky a diskuze	12
4.1 Základní charakteristika souboru	12
4.2 1.cíl výzkumného projektu: Kontrola standardních rizikových faktorů podle současných Doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob v dospělé populaci	14
4.3 2. cíl výzkumného projektu: Analýza výskytu makro- a mikrovaskulárních komplikací a jejich souvislost s některými anamnestickými, antropometrickými, metabolickými a hemodynamickými ukazateli	17
4.4 3. Cíl výzkumného projektu: Zkoumání ukazatele systémového zánětu hsCRP jako prediktoru kardiovaskulárního rizika	18
4.5 4. Cíl výzkumného projektu: Vyšetření kalciového skóre koronárních tepen u asymptomatických diabetiků a jeho posouzení jako ukazatele kardiovaskulárního rizika	20
4.6 5. Cíl výzkumného projektu: Průběžné sledování výskytu nových makro- a mikrovaskulárních komplikací a příčin úmrtí v souboru diabetiků 2. typu	22
4.7 6. Cíl výzkumného projektu: Vztah deprese a inzulinové rezistence. Výskyt deprese a její vztah ke kardiovaskulárním rizikovým faktorům u diabetiků 2. typu	22
5 Závěry	24
6 Význam pro klinickou praxi	25
7 Summary	26
8 Publikované práce a přednášky	27
9 Citace	30

ZKRATKY A ACRONYMY STUDIÍ

ACE-I - inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ASA – acetylsalicylová kyselina
CAC – kalciové skóre
CMP – cévní mozková příhoda
CT – počítačová tomografie
(hs)CRP - C-reaktivní protein (stanovený ultrasenzitivní metodou)
DM – diabetes mellitus
DR – diabetická retinopatie
DTK - diastolický krevní tlak
HbA_{1C} - glykovaný hemoglobin
HOMA index = homeostasis model assessment = lačná glykémie x lačný IRI / 22,5
(index inzulínové rezistence)
Chol - cholesterol
ICHS – ischemická choroba srdeční
IM – infarkt myokardu
KV(N) – kardiovaskulární (nemoci)
(M)AUR – (mikro)albuminurie
MS - metabolický syndrom
MVK – makrovaskulární komplikace, mvk – mikrovaskulární komplikace
PAD – perorální antidiabetika
PUR - proteinurie
RAAS - renin – angiotenzin – aldosteronový systém
RR – relativní riziko
(S)TK - (systolický) krevní tlak

ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group
ADVANCE - the Action in Diabetes and Vascular Disease Study
BENEDICT - Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial
CARDS - Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
EUROASPIRE - European survey – Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events
FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
HOPE - Heart Outcome Prevention Evaluation
HPS - Heart Protection Study
LIFE - Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study
POPADAD - The prevention of progression of arterial asymptomatic peripheral arterial disease and diabetes
PAMELA - Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni
PREDICT - Prospective Evaluation of Diabetic Ischemic Heart Disease by Coronary Tomography
PROactive - PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
SAFARI - Simvastatin Plus Fibrate for Combined Dyslipidaemia
VADT - Veteran Affairs Diabetes Trial
UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study

20. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; DOI: 10.1056/NEJMoa0808431. <http://www.nejm.org>
21. The PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
22. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společná doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005;51:reprint, www.kardio-cz.cz
23. Česká diabetologická společnost www.diab.cz
24. Soška V, Lojek A, Hložková P, Zechmester A. Atherosclerosis and oxidative stress in diabetic patients. *Atherosclerosis* 1997;134:207.
25. Vaverková H., Soška V, Rosolová H, Češka R, Cífková R, Freiburger T, Piřha J, Poledne R, Štulc T, Urbanová Z, Vráblík M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor et Vasa* 2007, Suppl, 49(11):47-60. www.athero.cz
26. MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
27. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
28. The FIELD study investigators: Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
29. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462-468.
30. Pearson, TA, Mensah, GA, Alexander, RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
31. Pu JL, Lu L, Xu XW, et al. Value of serum glycated albumin and high-sensitivity C reactive protein levels in the prediction of presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2006;20: 5-27.
32. Danesh, J, Wheeler, JG, Hirschfield, GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387.
33. Ridker, PM, Cannon, CP, Morrow, D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20.
34. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Praha, Czech Republic: Grada Avicennum, 1996
35. Reaven, GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607

6. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2244-2251.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type-2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-720.
8. Holman RH, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359 www.nejm.org
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
10. Lidholm LH, Ibsen H, Dahlöf B., et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1003-1010.
11. ADVANCE Collaborative Group. Effect of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
12. Guidelines Committee. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-1178.
13. American Diabetes Association. Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:80-82.
14. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J, Filipovský J, Grundmann M, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Soucek M, Vitovec J, Widimský J Sr. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék*. 2008;54(1):101-10, 112, 114-8.
15. 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.
16. UKPDS Group (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type II diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
17. Holman RH, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359 www.nejm.org
18. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
19. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD), Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Collaborators. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-2559.

1. SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je choroba intermediárního metabolismu a nejčastější metabolické onemocnění na světě. Postihuje 7 - 8% populace v České republice ve věku 25 – 64 let, ale u 65-letých a starších osob lze očekávat prevalenci až 10-20% vzhledem k nárůstu prevalence a incidence s věkem. V celosvětovém měřítku i u nás je jasný trend k nárůstu počtu nových případů DM2. Kromě dědičných vlivů jednotlivých populací se podílejí zejména nezdravý životní styl, tj. nedostatek pohybu, kouření a nadměrný energetický příjem a další vlivy životního prostředí, jako je stres a narůstání prevalence depresivních poruch.

1.1 Angiopatie a diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu je významným rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních (KV) komplikací. Muži s DM2 trpí v souhrnu 2krát častěji aterosklerotickými komplikacemi než bez něj a ženy dokonce 4krát častěji. Na KV nemoci (KVN) umírá 86% diabetiků. V mnoha studiích bylo prokázáno, že k bezpečně prokázaným rizikům makrovaskulárních komplikací (MVK) DM patří nejen hyperglykémie, arteriální hypertenze a dyslipidémie, ale také přítomnost proteinurie (PUR) a mikroalbuminurie (MAUR), což neznačí pouze progresi nefropatie, ale i přítomnost endoteliální dysfunkce – systémového poškození cévní stěny. Kontrola rizikových faktorů KV chorob u osob s DM je u nás i v celosvětovém měřítku neuspokojivá. V roce 2006 se vyskytly v České republice dle ročenky ÚZIS mikrovaskulární komplikace (mVK) u 26,4% diabetiků (1). Z nich 11,6% mělo diabetickou retinopatii (DR) a 3% z nich byla postižena slepotou, 9% nefropatií a 31% z nich trpělo renální insuficiencí, a 5,5% mělo diabetickou nohu. V prevenci mVK je nutná intenzivní kompenzace DM. Ve studii FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) bylo prokázáno, že i terapie fenofibrátem může zabránit vzniku a progresi DR, diabetické nohy a postižení ledvin (2). Osoby s DM a MAUR jsou indikovány nezávisle na hodnotě krevního tlaku (TK) k terapii inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) nebo sartany, protože v klinických studiích byla prokázána kardio- a nefroprotektivita těchto léků u osob s DM (3,4).

1.2 CT vyšetření koronárních tepen na kalciové skóre

Diabetici jsou ohroženi rozvojem aterosklerózy více než nediabetická populace. Je nutné pátrat po subklinické ateroskleróze nejlépe neinvazivními metodami a včas vyselektovat nejrizikovější jedince. Jednou z metod je počítačová tomografie (CT) srdce detekující vápník v koronárních tepnách – CT na kalciové skóre. Prognostická a diagnostická hodnota vyšetření je určena po elektronickém zpracování celkovým Agatstonovým kalciovým skóre (CAC) (5), které získáme sečtením hodnot získaných z kalcifikací v jednotlivých koronárních tepnách. Nulová hodnota CAC značí, že KV riziko a pravděpodobnost přítomnosti aterosklerotického plátu je minimální, 1-99 že KV riziko je nízké, aterosklerotické pláty jsou drobné, 100-400 že KV riziko je střední, je dosti pravděpodobná přítomnost aterosklerotických plátů a CAC nad 400 znamená, že KV riziko je vysoké a že je vysoká pravděpodobnost přítomnosti minimálně jedné významné stenózy věnčitých tepen. Studie PREDICT (Prospective Evaluation of Diabetic Ischemic Heart Disease by Coronary Tomography) ukazuje vysokou prediktivní

hodnotu CAC pro budoucí KVN u DM2 bez manifestní MVK. Nulové hodnoty CAC mají vysokou negativní prediktivní hodnotu, naopak vyšší hodnoty byly nezávislými prediktory MVK. Riziko KVN po adjustaci na tradiční rizikové faktory signifikantně stoupá s hodnotou CAC ($p < 0,001$). Senzitivita vyšetření kolísá v rozmezí 83-99% a specificita 93-98% (6). Není paušálně doporučováno provádět invazivní zobrazovací vyšetření či zátěžové testy u asymptomatických osob s vysokým CAC.

1.3 Arteriální hypertenze a její léčba u nemocných s diabetem mellitem 2. typu

Arteriální hypertenze je jedním z hlavních léčitelných KV rizikových faktorů u DM2 a většinou diagnóze DM2 předchází. Vede prokazatelně k rozvoji MVK i mvk. Snížení TK vede k signifikantní redukcí těchto komplikací, jak ukazuje klíčová studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (7). Další sledování probandů této studie po jejím ukončení nicméně nepřináší žádný benefit stran vaskulárních cílů pro skupinu probandů léčenou ve studii intenzivně, poté, co došlo k vyrovnání TK mezi původními studijními skupinami. Je tedy nutné, aby byla arteriální hypertenze u diabetika léčena důsledně trvale (8). Důležitý je vliv antihypertenziv na MVK a mvk. Všechny provedené studie (např. HOPE, LIFE, ADVANCE) prokázaly, že inhibitory renin – angiotenzin – aldosteronového systému (RAAS) zlepšují prognózu diabetických pacientů včetně snížení výskytu MVK a mvk (9, 10, 11). Medicína založená na důkazech je důvodem, proč inhibitory RAAS u hypertenzních diabetiků jako léky první volby uvádějí odborná doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi z r. 2007 (12), doporučení Americké diabetologické společnosti (13) i Doporučení České společnosti pro hypertenzi (14). Cílová hodnota TK u osob s DM2 je pod 130/80 mmHg (14). Již ve studii UKPDS bylo prokázáno, že ve většině případů nestačí k dosažení cílových hodnot monoterapie (7). Kromě výše uvedených farmak se musí uplatňovat i nefarmakologické postupy - racionální dieta se snížením přísunu soli, pohyb a nekouření.

1.4 Glycidový metabolismus a jeho vztah ke kardiovaskulárnímu riziku

Lačná glykémie je nejen nejzákladnějším parametrem diagnostiky a v kontextu s ostatními vyšetřeními také kompenzace DM, ale také ukazatelem rizika mvk i MVK. Ve studii UKPDS bylo po desetiletém sledování prokázáno, že intenzivně léčení diabetici oproti standardně léčené skupině statisticky významně profitují ze snížení rizika mvk, zejména DR, snížení rizika infarktu myokardu (IM) bylo na hranici statistické významnosti ($p = 0,052$) (15). Obézní nemocní na léčbě metforminem profitovali z významného snížení mortality a snížení rizika IM (16). Metformin snižuje glykémii zejména zlepšením senzitivity jater a přičně pruhovaného svalu k inzulínu bez ovlivnění jeho sekrece. Je lékem první volby u obézního diabetika 2. typu, pokud nejsou přítomny kontraindikace. K posouzení dlouhodobé kompenzace DM je využíváno stanovení glykovaného hemoglobinu - HbA_{1c}. Jeho hladina je v přímé asociaci s rozvojem vaskulárních komplikací. V následném sledování studie UKPDS došlo k vyrovnání úrovně glykemické kontroly mezi původními skupinami, ale trval prospěch lepší kompenzace DM v prevenci vaskulárních komplikací (17), na rozdíl od porovnání zaměřeného na

21. Petrlová B., Rosolová H., Šípová I. et al.: Prediktivní faktory pro makro- a mikrovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu. Sborník abstrakt z konference ČSH, Pracovní skupiny preventivní kardiologie a Srdečního selhání ČKS 4. – 6. 10. 2007, Mikulov, Sborník abstrakt:74
22. Rosolová H., Petrlová B., Sifalda P.: Mikro- a makrovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu. Vnitřní lékařství Abstrakta XI. Kongresu o ateroskleróze, prosinec 2007, Špindlerův Mlýn:53:137
23. Petrlová B., Rosolová H., Sifalda P., Simon J. Predictive factors for macro- and microvascular complications in type 2 diabetes. 77 th Congress of the European Atherosclerosis Society, Istanbul, 26.-29. duben 2008. Atherosclerosis Suppl. 2008;9(1):76
24. Rosolova H. Petrova B., Simon J. Association of high sensitivity C-reactive protein with hypertriglyceridemic waist. Europrevent 2008, Paris, 1.-3. květen 2008. Eur J Cardiovasc Prev Suppl. 2008;S59
25. Petrlová B., Rosolová H., Sifalda P., Simon J. Predictive factors for macro- and microvascular complications in type 2 diabetes. Europrevent 2008, Paris, 1.-3. květen 2008. Eur J Cardiovasc Prev Suppl. 2008;S83
26. Solfronk J., Fiala O., Petrlová B. Rosolová H.: Kotníko-pažní tlakový index u diabetiků 2. typu. Sborník abstrakt – 48. studentská vědecká konference lékařské fakulty univerzity Karlovy v Plzni.
27. Petrlová B., Rosolová H., členové Institutu metabolického syndromu. Metabolický syndrom inzulínové rezistence v obecné populaci – terénní výzkum 2007. XVI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 24. – 27. května 2008. Vnitř Lék. 2008.
28. Petrlová B., Rosolová H., Sifalda P., Simon J. Predictive factors for vascular complications in type 2 diabetes. 18th European Hypertension Congress , 14.-20.6. 2008, Berlín, Německo. Eur J Hypertens 2008;vol 26(suppl 1), S50.
29. Petrlová B., Rosolová H., Solfronk J., Fiala O. Kotníko-pažní index u nemocných s diabetem 2. typu a kardiovaskulární riziko. XII. kongres o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn 11. – 13. prosince 2008. Vnitř. Lék 2008;54(12):1217.

9. CITACE

1. ÚZIS ČR: Péče o nemocné cukrovkou 2006. ÚZIS ČR 2007. www.uzis.cz.
2. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:1687-1697.
3. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, et al. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus – the BENEDICT study. N Engl J Med 2004;351:1941-1951.
4. The ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008;16;372(9638):547-553.
5. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et. Al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990;15:827.

9. Petřlová B., školitel Rosolová H. Diabetes mellitus a rizikové faktory aterosklerózy. 46. studentská vědecká konference, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni. 11.května 2006, Plzeň. Sborník abstrakt
10. Petřlová B., Rosolová H., Hess Z., Šípová I., Šifalda P. Úroveň kontroly základních rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí ve vzorku diabetiků 2. typu. Sborník abstrakt XXIII. konference České společnosti pro hypertenzi, XV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS, XI. Konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS, 5.-7. října 2006, Mariánské Lázně, s. 35
11. Petřlová B., Rosolová H., Hess Z., Šípová I., Šifalda P: Control of Arterial Hypertension in a Czech Sample of Type 2 Diabetics. Czech-Belgian Symposium, Mariánské Lázně, 7. října 2006, Kidney Blood Pres Res (Abstracts) 2006;29: 243-256
12. Petřlová B., Rosolová H., Hess Z., Šípová I., Šifalda P. Úroveň kontroly základních rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí ve vzorku diabetiků 2. typu. Sborník abstrakt Celostátní konference studentské vědecké činnosti v lékařských oborech s mezinárodní účastí, 16. listopadu 2006, Plzeň
13. Petřlová B., Rosolová H., Šimon J. , Šípová I., Šifalda P. Sekundární prevence u nemocných s kardiovaskulárními chorobami a diabetem mellitem 2. typu. X. kongres o ateroskleróze. 7.-9. prosince 2006, Špindlerův Mlýn.Vnitř. Lék 2006;52(1226)
14. Petřlova B., Rosolová H., Šípová I., Šifalda P., Šimon J.: Is it possible to improve the cardiovascular risk profile in patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes by a komplex intervention? Europ J Cardiovasc Prev Rehab, 2007,14: Suppl. EuroPrevent Congress Abstracts Madrid, 19-21 April 2007:S67
15. Petřlová B., Rosolová H., Patraulea M. et al.: Predictive factors for macro- and microangiopathy in diabetes mellitus type 2. Cor Vasa Suppl. Abstrakty XV. výročního sjezdu ČKS 13. – 16. května 2007, Brno
16. Petřlová B., Rosolová H., Šimon J. et al.: Komplexní intervence rizikových faktorů aterosklerózy u diabetiků 2. typu v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Cor Vasa Suppl. Abstrakty XV. výročního sjezdu ČKS 13. – 16. května 2007, Brno
17. Petřlová B., Rosolová H., Šípová I. et al.: Is it possible to improve the cardiovascular risk profile in patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes by a komplex intervention? The 4th Metabolic Syndrome, type II Diabetes and Atherosclerosis Congress Abstracts 2007, May 16-20, 2007, Lisbon, Portugal: P09
18. Petřlová B., Rosolová H., Šípová I. et al.: Komplex intervention programme in patients with cardiovascular disease and type 2 diabetes. 17th European Meeting on Hypertension, June 15-19, 2007, Milan, Italy, Abstract Book:S69
19. Rosolova H., Petřlová B., Filipovsky J. et al.: Predictive factors for micro- and macro vascular complications in type 2 diabetes. Artery Research Abstracts 2007;1:64
20. Rosolová H., Petřlová B., Šefrna F.: Predikátory vysokého kardiovaskulárního rizika u diabetiků 2. typu. Sborník abstrakt z konference ČSH, Pracovní skupiny preventivní kardiologie a Srdečního selhání ČKS 4. – 6. 10. 2007, Mikulov, Sborník abstrakt:47

arteriální hypertenzi (8). Pro prospěch z intenzivní a lepší kompenzace DM, který přetrvává i do budoucna nezávisle na momentální kvalitě glykemické kontroly, se nyní užívá termín „metabolická paměť“. Ve studii ADVANCE (the Action in Diabetes and Vascular Disease Study) byl na komplikované populaci s průměrnou dosti dlouhou dobou trvání DM potvrzen příznivý vliv těsné kompenzace DM léčbou obsahující gliklazid MR na mvk, ale na MVK a celkovou mortalitu neměla těsná kompenzace DM signifikantní vliv (18). Ve studii ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group) provedené na podobné populaci, s podobným designem a cílem došlo ke zvýšení počtu úmrtí u pacientů léčených intenzivně, což někteří experti přisuzují zvýšenému riziku těžké hypoglykémie. Subanalýza studie prokázala statisticky významně snížený počet MVK v intenzivně léčené větvi u osob s doposud němou kardiální anamnézou (19). V podobné studii VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial) byl trend ke zvýšení počtu MVK v intenzivně léčené větvi, ale v dalších analýzách studie se ukázalo, že nemocní s trváním DM kratším než 12 let profitovali z intenzivní léčby více než ti s delší anamnézou DM (20). Z ostatních perorálních antidiabetik (PAD) máme u glinidů a akarbozy data o prospěšnosti v KV prevenci. U nových PAD ze skupiny gliptinů (inhibitory dipeptidyl peptidázy 4), kde ještě nejsou data o ev. KV prospěšnosti k dispozici. Ve skupině inzulínových senzitizerů thiazolidindionů máme z pioglitazonové studie PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) příznivá data o snížení celkové mortality, nefatálního IM a cévní mozkové příhody (CMP) (21). Zdá se, že novější pioglitazon má příznivější KV preventivní účinky než starší roziglitazon.

V České republice bylo r. 2006 léčeno dle ÚZIS pouhou dietou 32,1%, PAD 44,4%, inzulínem 16,1%, kombinací inzulínu a PAD 7,4% diabetiků (1). Uvádíme kritéria kompenzace DM dle Společných doporučení českých odborných společností pro prevenci kardiovaskulárních chorob v dospělém věku z r. 2005 (tab. 1) (22).

Tabulka 1 - kritéria kompenzace DM (22)

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

Ve Standardech péče o diabetes mellitus 2. typu České diabetologické společnosti je doporučeno se co nejlíže přiblížit cílovým hodnotám - lačná glykémie pod 6 mmol/l a postprandiální pod 7,5 mmol/l, HbA_{1C} pod 4,5% (23). Kontrola kompenzace DM je předpokladem prevence komplikací. I když máme k dispozici širokou paletu hypoglykemizujících farmak, neoddělitelnou součástí léčby zůstávají nefarmakologická opatření.

1.5 Dyslipidémie a diabetes mellitus 2. typu

Zvýšená prevalence dyslipidémií u DM vychází z teorie glukolipotoxicity a zvýšeného oxidačního stresu u DM (24). Prevalence zvýšeného LDL cholesterolu

(chol) je u nemocných s DM2 stejná jako v obecné populaci, zatímco typickou diabetickou inzulinorezistentní dyslipidémií charakterizuje zvýšení VLDL částic a tím pádem i triglyceridů 2-3krát častější než v obecné populaci a pokles hladiny protektivního HDL-cholesterolu 2krát častější než v obecné populaci. U osob s DM jsou LDL částice malé a denzní, takže hladina LDL-cholesterolu je falešně nízká při velkém počtu jednotlivých partikulí. Proto patří diabetici patří mezi skupinu rizikových nemocných, jimž je dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidémií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu velmi vhodné stanovovat apolipoprotein B - ApoB, protože jeho hodnota odráží počet všech aterogenních částic plazmy. ApoA je naopak nosičem antiaterogenních částic. U diabetiků je ApoB lepším prediktorem KV rizika než LDL či non-HDL-cholesterol a je také vhodné stanovit poměr ApoA:ApoB (25). V tabulce 2 uvádíme doporučené hodnoty lipidogramu pro diabetiky dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidémií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu z r. 2007 (25).

Tabulka 2 - Doporučené hodnoty lipidogramu pro diabetiky (25)

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

KVN = kardiovaskulární nemoci, Chol = cholesterol, ApoB = apolipoprotein B

Základem farmakoterapie dyslipidémie u DM2 jsou režimová opatření, ale velmi často jsou k dosažení cílových hodnot nutná hypolipidemika. K dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu je vhodné použít statiny, jejichž profit byl u osob s DM prokázán ve studii HPS (Heart Protection Study), kde snížení LDL-cholesterolu o 1,5 mmol/l u osob s DM v primární i sekundární prevenci KVN 40 mg simvastatinu oproti placebo nezávisle na vstupní hodnotě vedlo k významné redukci rizika IM, CMP a celkové mortality (26). Stejně tak primárně preventivní studie CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) (atorvastatin vs placebo) prokázala významnou redukci počtu KV příhod, srdečních revaskularizací, CMP a celkové mortality a studie byla předčasně ukončena, protože profit z terapie statiny ve studii byl veliký a bylo dosaženo předem stanoveného ukazatele pro ukončení studie (27). Typické poruchy lipidogramu u nemocných s DM – zvýšené triglyceridy a snížený HDL-cholesterol – upravují fibráty. Cílová hladina triglyceridů ani HDL-cholesterol není v českých doporučeních definována, hodnoty jsou uvedeny pouze jako optimální (25). Hodnoty triglyceridů vyšší než 1,7 mmol/l a HDL-cholesterol nižší než 1,0 mmol/l u mužů a 1,2 mmol/l u žen jsou považovány za ukazatele zvýšeného KV rizika. Fibrátová studie FIELD sice nepřinesla u osob s DM2 při terapii 200 mg mikronizovaného fenofibrátu oproti placebo významné snížení celkové či KV mortality, ale došlo k významnému poklesu počtu nefatálních IM a revaskularizací. Pouze 1/3 zařazených diabetiků měla smíšenou dyslipidémií

23. Petrlová B. Metabolický syndrom inzulinové rezistence, zvýšená aktivita sympatického nervového systému a možnosti jejího ovlivnění. *Causa Subita* březen 2009.
24. Podlipný J, Hess Z, Vrzalová J, Rosolová H, Beran J, Petrlová B. Lower serum levels of interleukin-6 in a population sample with symptoms of depression than in a population sample without symptoms of depression. *Physiol Res*. 2009 Feb 27. [Epub ahead of print] IF 1,505
25. Petrlová B, Filipovský J. Léčba pacienta po infarktu myokardu. *Medicina* po promoci. V tisku.

C/ Abstrakta přednášek a posterů

1. Petrlová B., Rosolová H., Bartůněk L., Šifalda P., Šípová I., Hess Z.: Kontrola a terapie hypertenze a dyslipidemie u diabetiků 2. typu v primární prevenci ICHS. Abstrakta XIII. výročního sjezdu České kardiologické společnosti, Brno 8. - 11. května 2005. *Cor Vasa* 2005; 47(Suppl):82
2. Petrlová B., Hess Z., Rosolová H.: Kontrola a terapie hypertenze a dyslipidemie u diabetiků 2. typu v primární prevenci ICHS. Program a abstrakta 45. studentské vědecké konference Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni. Plzeň 19. května 2005, s. 25-26
3. Rosolová H., Petrlová B., Šifalda P., Šípová I.: Control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetics. *Cardiology Update 2005, Heart Friends Around the World* May 26-28, 2005, Bulharsko; Book of Summaries:15
4. Petrlova B., Rosolova H., Bartunek L., Šifalda P., Šipova I, Hess Z., Podlipny J.: Control of hypertension and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetics. Abstract Book of the 15th European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 17 - 21, 2005. *J Hypertens Suppl* 2005; 23(2):97
5. Petrlová B., Rosolová H., Šifalda P., Šípová I., Hess Z.: Úroveň léčby hypertenze u diabetiků 2. typu v primární prevenci ICHS. In: Sborník abstrakt XXII. konference České společnosti pro hypertenzi, XIV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS a X. konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS, Český Krumlov 6. - 8. října 2005. Praha, Galén 2005, s. 47
6. Petrlová B., Rosolová H., Šifalda P., Šípová I., Hess Z., Bartůněk L.: Kontrola rizikových faktorů aterosklerózy a kompenzace diabetu u diabetiků 2. typu v primární prevenci ICHS. Abstrakta XII. výročního kongresu České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Praha 23. - 25. října 2005. *Vnitř Lék* 2005; 51:1181
7. Petrlová B., Rosolová H., Šifalda P., Šípová I., Hess Z., Bartůněk L.: Kontrola rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění a kompenzace diabetu u diabetiků 2. typu v primární prevenci ICHS. Abstrakta IX. kongresu o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn 1. - 3. prosince 2005. *DMEV* 2005; 8(Suppl 3):13-14
8. Petrlova B., Rosolova H., Hess Z., Šifalda P., Šipova I. Cardiovascular Risk Factors Control in Patients with Type 2 Diabetes. *EuroPrevent Athens*, 11.-13. května.2006. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2006, Vol 13 (supp 1)

regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *European Heart Journal* 2004;25:1880-1890

6. Hess Z., Rosolová H., Topolčan O., Polívková a., Pikner R., Podlipný J., Petřlová B., Holubec J. Depresivní porucha ve vztahu k parametrům štítné žlázy, pilotní studie. *Biomarkers and environment* 2004; Suppl 1: 109-113

7. Rosolová H., Hess Z., Podlipný J., Petřlová B. Metabolický syndrom a skrytá deprese. *Medicína po promoci* 2004; Suppl 5:14-17

8. Rosolová H., Hess Z., Podlipný J., Petřlová B. Metabolický syndrom X a skrytá deprese. *Causa subita* 2004;7(9):360-363

9. Hess Z., Rosolová H., Podlipný J., Holubec J., Topolčan O., Petřlová B. Metabolický syndrom a skrytá deprese v populačním vzorku. *Čas Lék. Čes.* 2004;143(12):840-844

10. Petřlová B., Šimon J., Rosolová H., Hess Z., Podlipný J. Depresivní poruchy a syndrom inzulinové rezistence. *Kazuistiky v diabetologii* 2005;3(1):12-17, ISSN 1214-231X

11. Rosolová H., Mayer O. jr., Hess Z., Petřlová B. Hypertenze u metabolického syndromu. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy. III. Sympozium – sborník přednášek. J. Widimský jr. a kolektiv. Triton Praha, 2005, s. 32-38, ISBN 80-7254-644-9

12. Petřlová B. Správné měření a hodnoty krevního tlaku. *Sestra v diabetologii* 2005;1, č.2:29-30

13. Hess Z., Rosolová H., Podlipný J., Holubec J. Jr., Topolčan O., Petřlová B. Metabolický syndrom, deprese, kardiovaskulární riziko a kortisol. *Medicína po promoci*;6, č.8, říjen 2005:62-68

14. Petřlová B. Letní škola hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi, Visegrád, zpráva pro Hypertenze, bulletin České společnosti pro hypertenzi 2006;9:28-29.

15. Petřlová B. Léčba arteriální hypertenze v ordinaci praktického lékaře. *Lékařské listy, příloha Zdravotnických novin*, 2006;55,č.1-2:8-12

16. Hess Z., Rosolová H., Petřlová B., Podlipný J., Topolčan O., Holubec L.: Role deprese ve vnitřním lékařství. In: Plzeň. lék. Sborn. 2005;(Suppl 80). 1. vyd. Karolinum, Praha 2006:165-169.

17. Hess Z., Rosolová H., Podlipný J., Topolčan O., Petřlová B.: Hladina kortizolu souvisí s depresivitou a jinými psychopatologiemi více než hladiny katecholaminů. *Vnitř Lék*

18. Petřlová B. Šimon J. Metabolický syndrom inzulinové rezistence a syndrom spánkové apnoe. *Causa subita* 2006;9(5): 168-169.

19. Petřlová B., Rosolová H. Nové možnosti neinvazivní detekce aterosklerózy – stanovení kalciového skóre pomocí CT srdce. *Causa subita* 2007;10(3).

20. Petřlová B. Nový výskyt diabetu mellitu 2 typu při antihypertenzní léčbě. Komentář k článku. *Medicína po promoci* 2007;8, č.3:14-15

21. Rosolová H., Mayer O. jun., Petřlová B.: Metabolický syndrom u žen. *Postgraduální medicína* 2008 - mimořádná příloha: Kardiovaskulární onemocnění u žen:29-36

22. Petřlová B. Akutní koronární syndromy. *Bulletin praktických lékařů leden* 2009.

vhodnou pro léčbu fibráty. V placebové skupině užívalo signifikantně více osob statiny. Po odečtení vlivu statinů fenofibrát významně redukoval celkovou i KV mortalitu a počet KV příhod. U vybraných osob se smíšenou dyslipidémií došlo při terapii fenofibrátem též k signifikantnímu poklesu celkové a KV mortality. Velkým přínosem studie FIELD bylo i snížení výskytu mvk – DR, nefropatie i amputace dolních končetin. Byla prokázána dobrá snášenlivost fenofibrátu a jeho kombinace se statiny na velkém počtu nemocných (2, 28). Optimální a bezpečnou kombinací u osob s DM je statin+fibrát, protože při dobré toleranci dochází k úpravě všech složek lipidového spektra – snížení LDL-cholesterolu a úprava velikosti jeho částic, snížení triglyceridů a zvýšení HDL-cholesterolu, jak prokazuje např. studie SAFARI (Simvastatin Plus Fibrate for Combined Dyslipidaemia) (29).

1.6 C-reaktivní protein a kardiovaskulární riziko

C-reaktivní protein (CRP) stanovený ultrasenzitivní metodou (hsCRP) je zkoumán jako marker zánětlivého procesu v cévní stěně - aterosklerózy. Obecnou populaci v primární prevenci lze dle American Heart Association dle hodnoty hsCRP v mg/l klasifikovat jako nízkorizikovou (< 1), průměrně rizikovou (1-3) a vysokorizikovou (> 3) (30). U nemocných s KVN predikuje rekurenci KV příhody hsCRP > 3 mg/l. Hodnota hsCRP vyšší než 10 mg/l značí systémový zánět a odběr krve opakujeme dva týdny po vyléčení. Opakovaně bylo prokázáno, že zvýšená hladina hsCRP je v asociaci s rizikovými faktory aterosklerózy, a také nezávisle spojena s vyšším rizikem KV příhod, a to i u DM2 (31). Existují data dokládající, že CRP je nezávislý rizikový faktor aterosklerózy, ale i data, která tomuto odporují. Nejrozsáhlejší studie řešící tuto otázku u reprezentativního vzorku osob s anamnézou IM nebo smrti z KV příčin v porovnání s kontrolami bez KVN (doba sledování 18 let) udává v tercilu s nejvyšším CRP (>2,0 mg/l) 1,92 krát vyšší relativní riziko (RR) KV příhody než v tercilu s nejnižším CRP (<0,78 mg/l). Po adjustaci na věk, pohlaví, KV rizikové faktory a rok zařazení do studie klesá RR na 1,45. I přes nižší hodnotu RR zůstává CRP nezávislým rizikovým faktorem, ale jeho prediktivní hodnota byla nižší než u celkového cholesterolu, arteriální hypertenze nebo anamnézy kouření (32). Osoby léčené statinem mají oproti placebo nižší hladiny CRP. Jejich nižší incidence KV příhod není závislá jen na snížení hodnot LDL-cholesterolu. V průměru klesají hladiny CRP po dvou týdnech terapie statinem o 15-25%, což může potvrzovat antiinflatorní efekt léčby statinem (33). Názory na stanovení CRP jako screeningového vyšetření k určení KV rizika v obecné populaci se různí pro nejasný cost and benefit. Doposud nebylo prokázáno, zda je CRP markerem rizika či rizikovým faktorem, který je nutno ovlivňovat. V predikci KV rizika by mohlo být použito jako doplněk tradičních rizikových faktorů.

1.7 Deprese, inzulinová rezistence a diabetes

Deprese je patologicky smutná nálada trvající déle než dva týdny s příznaky: smutek po většinu dne, snížení zájmu nebo potěšení ve většině denních aktivit a dříve příjemných činnostech, pokles energie, zvýšená unavitelnost, poruchy spánku, psychomotorická agitovanost či retardace, změny chuti k jídlu s neúmyslnou změnou hmotnosti, potíže s koncentrací a rozhodováním, pocity viny a méněcennosti nebo sebevražedné myšlenky (34).

Metabolický syndrom (MS) je pod nejrůznějšími názvy znám již déle než sto let. Poprvé jej patofyziologicky definoval G.M. Reaven r. 1988 jako soubor hypertriglyceridémie, sníženého HDL-chol a arteriální hypertenze a MS se stal závažným paradigmatem v klinické praxi i výzkumu KV chorob (35). Na podkladě inzulínové rezistence vzniká kompenzatorní hyperinzulinémie, která se podílí na vzniku charakteristik MS (hypertenze, dyslipidémie - zvýšené triglyceridy, větší počet malých denzních LDL částic, nízký HDL-chol, abdominální obezita aj.); KV riziko u osob s MS je zvýšeno díky patofyziologickým jevům spojujícím zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému a inzulínovou rezistenci. Diagnóza MS je obtížná, protože MS se u jedinců s genetickou predispozicí vyvíjí postupně v závislosti na vnějších faktorech, zejména nevhodném životním stylu (hyperalimentace, kouření, nedostatek pohybu, stres). Stanovení diagnózy MS prošlo v mnoha změnami. Dle kritérií National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) z r. 2001, která jsou dobře použitelná v praxi a nejčastěji využívána v klinické praxi i ve výzkumu, je MS definován přítomností tří z následujících pěti faktorů (36) (tab. 3):

Tabulka 3 – Diagnóza metabolického syndromu dle NCEP ATP III z r. 2001 (36)

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

Chol = cholesterol, STK a DTK = systolický a diastolický krevní tlak

Přísnější kritéria stanovila IDF – International Diabetes Federation r. 2005 (37); nutnou podmínkou pro diagnózu MS je abdominální obezita a přítomnost dalších 2 faktorů shodných s definicí ATP III. Některé hodnoty jsou zpřísněny – zvýšená lačná glykémie již od 5,6 mmol/l a HDL-chol již od 1,1 mmol/l u žen. Český institut metabolického syndromu používá definici, která je průnikem dvou předchozích – je nutná přítomnost nejméně tří rizikových faktorů: obvodu pasu ≥ 102 cm u mužů a ≥ 88 cm u žen, triglyceridy ≥ 1,7 mmol/l, HDL-chol < 0,9 mmol/l u mužů a < 1,3 mmol/l u žen, TK ≥ 130/85 mmHg a glykémie nalačno ≥ 5,6 mmol/l (38). Byla prokázána spojitost hyperinzulinémie a rizikových faktorů ICHS s častějším rozvojem KV komplikací u osob s hyperinzulinémií oproti kontrolní skupině bez hyperinzulinémie (39). Je třeba hledat cesty k zastavení vývoje MS do stadia DM a KVN. Nejvíce údajů existuje o protektivním vlivu nefarmakologické léčby. Zatím neexistuje jediný lék řešící všechny rizikové faktory MS. Zatím používáme farmakoterapii jednotlivých složek - metabolicky výhodnými antihypertenzivy, hypolipidemiky a léky snižujícími inzulínovou rezistenci.

Důkazy o souvislosti poruchy utilizace glukózy s depresí přinesl van Praag již v roce 1965 (40). Společným patofyziologickým mechanismem může být porucha metabolismu serotoninu v mozku (41). Prevalence deprese v obecné populaci je 2

4. We examined the coronary calcium by computed tomography and the Agatston's score was estimated. The score correlated with the presence of some cardiovascular risk factors and the value over 100 showed the presence of subclinical atherosclerosis. The score was in a significantly negative association with the hsCRP. The score might represent another type of risk than the hsCRP representing an active atherosclerotic process in the arterial wall.

5. The new onset of MVC and mvc was followed in the sample for 2,1 years (2005-7). In this period, 7% of the sample died (8 men and 8 women, 8 of malignant tumors, 7 of MVC, 1 injury). It is necessary to follow the observation to be able to find out predictive risk factors and biomarkers for MVC, mvc and death.

6. The association of depression and insulin resistance was confirmed in our previous study in a nondiabetic population sample. We confirmed a high prevalence of depressive symptoms in this sample (47%) estimated by questionnaires. The presence of depression was in an independent positive association with age, female gender, DM duration, history of stroke, lower education and hyperuricemia.

8. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ PUBLIKACE A PŘEDNÁŠKY

A/ Publikace výsledkové

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

B/Publikace související

1. Rosolová H., Petrlová B. II. společný kongres Ateroskleróza - prevence – hypertenze. *Cor et Vasa* 2002;44(12):Kardio,K259-K260
2. Petrlová B., Rosolová H. Co přináší nová doporučení pro prevenci a léčbu kardiovaskulárních nemocí pro každodenní praxi? *Interní medicína pro praxi* 2004;6(4):171-174
3. Rosolová H., Hess Z., Petrlová B., Podlipný J. Depresivní poruchy a metabolický syndrom inzulínové rezistence. *Causa subita* 2004;7(5):194
4. Petrlová B., Rosolová H. Ateroskleróza jako novodobá epidemie, které je však možno předcházet. *Causa subita* 2004;7(7):276-280
5. Bartnik M., Rydén L., Ferrari R., Malmberg K., Pyörälä K., Simoons M., Standl E., Soler-Soler J., Öhrvik J., on behalf of the Euro Heart survey Investigators (Petrlova B., Rosolova H.). The prevalence of abnormal glucose

2. Analýza MVK a mvk u nemocných s DM2 ukazuje, že je třeba více aktivně pátrat po komplikacích; nemocným s již vytvořenými komplikacemi věnovat enormně intenzivní péči v nefarmakologické i farmakologické terapii a zároveň pátrat od počátku diagnózy DM2 po ukazatelích rizika komplikací především po **MAUR a nově i po hladině hsCRP** tj. CRP vyšetřeném ultrasenzitivní metodou; hodnoty **nad 1 mg/l** by měly vést ke včasnému zintenzivnění léčby!
3. Největší pozornost v klinické praxi by měla být věnována abdominální obezitě a nadváze u nemocných s DM2, neboť naše analýzy prokázaly, že **hypertriglyceridemický pas** je v nezávislé významné asociaci s vyššími hodnotami hsCRP, a proto redukce hmotnosti a snížení triglyceridů povedou jistě i ke snížení hsCRP, a tím i k redukci celkového rizika pro diabetické komplikace. Tento výsledek potvrzuje, že léčba vyšších hodnot triglyceridů je důležitá u diabetiků 2. typu a je třeba ji věnovat větší pozornost (větší indikace fibrátů resp. kombinované léčby statin + fibrát).
4. Neinvasivní vyšetření **kalcifikace v koronárních tepnách** asymptomatických vysokorizikových nemocných přispívá k průkazu **subklinické aterosklerózy**, jejíž přítomnost u nemocných s DM2 znamená vyšší KV riziko a zpřísnění cílových hodnot rizikových faktorů především u LDL-chol, který by měl dosahovat hodnot 1,8 mmol/l a nižších!
5. Měli bychom aktivně pátrat po známkách **deprese** u diabetiků, kteří budou mít o pohovor a další vyšetření zájem, abychom mohli zlepšit jejich spolupráci s námi a naši péči o ně a mohli lépe předcházet vaskulárním komplikacím.

7. SUMMARY

1. A sample of 415 type 2 diabetic (DM2) subjects was examined. The control of cardiovascular risk factors, e.g. blood pressure, lipids and glucose metabolism, is unsatisfactory in this sample. There is a lack in nonpharmacological treatment and regimen – physical activity, smoking, low energy diet. The choice of antihypertensive treatment is satisfactory. Many patients have only the monotherapy. The antihypertensives are underdosed. We are not sure about the compliance. The treatment of dyslipidemia is not sufficient enough, there is a lack of the statin + fibrate combination therapy. The nonpharmacological regimen in needed for better glucose metabolism compensation. The pharmacotherapy should be indicated earlier (esp. metformin).
2. The prevalence of microvascular complications (mvc) was high in this sample (54%), especially the diabetic nephropathy (95%). The macrovascular complications (MVC) were present in 27% subjects, more in men, 55% of them had coronary heart disease. Subjects with MVC had more often mvc. The risk profile was worse in subjects with any vascular complications. The common risk factors in association with both MVC and mvc were the age over 60 years and hsCRP plasma level over 1 mg/L. We follow the sample prospectively to estimate predictive factors for vascular complications.
3. We estimated a higher cardiovascular risk due to coincidence of risk factors in the metabolic syndrome also in subjects with DM2, confirmed by significantly higher levels of hsCRP.

až 9%, ale u diabetiků je dvakrát vyšší. Prevalence deprese u žen s DM je signifikantně vyšší než u mužů s DM. Deprese u DM diagnostikovaná přímým pohovorem se zkoušejícím byla v citované studii přítomna v 11%; dotazníkovou metodou byla nadhodnocena na 31% bez rozdílu v použitém dotazníku (42). Diabetici s depresí mají menší adheřenci k režimovým opatřením (42) a to s sebou nese horší kompenzaci DM. Deprese je statisticky významně spojena s MVK i mvk. Je otázkou, zda je primární deprese a pak vznikají komplikace, nebo zda je deprese důsledkem přítomných komplikací.

2. CÍL VÝZKUMU

Přestože DM2 představuje vysoké riziko pro KV choroby a další komplikace, nebylo dosud provedeno dostatek studií, které by byly zaměřeny výhradně na tyto nemocné a na jejich primární nebo sekundární prevenci KVN. Proto byl aplikován v rámci Výzkumného projektu podpořeného Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví ČR, registrační číslo: NR8279-3/2005 náš výzkumný úkol. Nesl název „Kardiovaskulární profil, úroveň jeho kontroly a vztah ke komplikacím u diabetiků 2. typu“. Řešitelkou byla prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., já jsem byla spolupracovnicí řešitelky. Byly stanoveny následující cíle:

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

3. METODIKA

V letech 2005-6 bylo zařazeno 415 diabetiků 2. typu obou pohlaví starších 35 let pravidelně sledovaných v diabetologických ambulancích nebo v Centru preventivní kardiologie 2. interní kliniky Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Plzni; DM2 byl diagnostikován a) podle anamnézy, b) glykémie nalačno z žilní krve vyšší než 7 mmol/l po 8hodinové lačnění, hodnota ověřena alespoň 2x, c) glykémie za 2 hodiny při orálním glukózovém tolerančním testu v plazmě 11 mmol/l a více (23). Vyloučení byli nemocní po akutní KV nebo jiné vaskulární intervenci či příhodě před méně než 3 měsíci, nemocní s těžkou hepatopatií (3x zvýšené AST a ALT) nebo s pankreatitidou, s renálním selháváním (kreatinin > 200 μmol/l), s těžkým srdečním selháním (NYHA III a IV), s maligními nádory, s duševními chorobami a nespolupracující nemocní. Pomocí dotazníku, pohovoru a z dokumentace byly získány anamnestické údaje. V průběhu studie byl sledován výskyt nových MVK a mvk a příčiny úmrtí. Standardními metodami byly získány hemodynamické a antropometrické parametry. Po 12hodinové lačnění byly provedeny krevní odběry a laboratorní vyšetření. Na přístroji Siemens Somatom Sensation 16 bylo provedeno u nemocných bez MVK CT srdce s určením CAC. Deprese byla diagnostikována pomocí Zungova dotazníku a bylo určeno SDS skóre

(deprese diagnostikována při $SDS \geq 50$). Metabolický syndrom byl diagnostikován dle kritérií NCEP – ATP III (36). Při hodnocení byl soubor hodnocen jako celek, dále byl rozdělen podle pohlaví, přítomnosti MVK a mvk nebo do kvartilů dle sledovaných veličin. U sledovaných veličin byl určen průměr a směrodatná odchylka, medián, minimální a maximální hodnoty. K analýze kvantitativních veličin byl použit Wilcoxonův nepárový test. U kvalitativních veličin byly vypočteny četnosti a jejich závislosti na sledovaných parametrech byly uvedeny v kontingenčních tabulkách za pomoci X-kvadrát testu.

4. VÝSLEDKY A DISKUZE

4.1 Základní charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno 415 nemocných s DM2 průměrného věku 66 ± 9 let; pohlaví byla zastoupena proporcionálně - 219 mužů a 196 žen. Většina nemocných byla ve věku nad 50 let. Pouze 14 mužů a 7 žen bylo ve věku pod 50 let. Přehled průměrných hodnot sledovaných parametrů u mužů a žen (rozdíly hodnoceny nepárovým Wilcoxonovým testem) a u celého sledovaného souboru jsou uvedeny v tabulce 4. Celkem 95% diabetiků bylo současně hypertoniky. Mezi pohlavími jsme nenalezli rozdíl ve věku, trvání DM, arteriální hypertenze ani dyslipidémie. Mezi muži bylo statisticky významně více bývalých kuřáků než mezi ženami, ty byly naopak významně častěji nekuřáčkami. Byli proporcionálně zastoupeni obyvatelé měst a vesnic. Důchodců bylo statisticky významně více než pracujících u obou pohlaví, bez rozdílu mezi pohlavími. Obvod pasu byl významně vyšší u mužů než u žen, ale mezi pohlavími jsme nenalezli rozdíl v BMI ani TK. Celkový i LDL-chol byl významně vyšší u žen než u mužů, ale muži a ženy se nelišili v počtu aterogenních částic, tj. v hodnotě ApoB ani v hladině triglyceridů a Lp(a). Ženy měly vyšší průměrnou hladinu fibrinogenu a vyšší hodnoty hsCRP než muži. Muži měli vyšší hladinu kyseliny močové. Nenalezli jsme rozdíly v hladinách ury, kreatininu, glykémie, HbA_{1c}, homocysteinu, PUR a HOMA indexu.

Tabulka 4: Rizikové faktory u nemocných s diabetem 2. typu u mužů a u žen (rozdíl stanoven Wilcoxonovým nepárovým testem) a v celém souboru

	Muži (x±SD) n=219 (53%)	Ženy (x±SD) n=196 (47%)	Rozdíl (p)	Soubor n=415
Věk (roky)	65 ± 10	66 ± 9	NS	66 ± 10
Trvání diabetu (roky)	9,1 ± 8	9,6 ± 8	NS	9,4 ± 8
Trvání hypertenze (roky)	9,5 ± 9	11,5 ± 11	NS	10,4 ± 10
Trvání DLP (roky)	4,9 ± 6	5,1 ± 6	NS	4,9 ± 6
Pravidelní kuřáci (n, %)	26 (12)	24 (12)	NS	50 (12)
Bývalí kuřáci (n, %)	125 (57)	47 (24)	0,01	172 (41)
Nekuřáci (n, %)	68 (31)	125 (64)	0,001	193 (47)
BMI (kg/m ²)	30,1 ± 5	30,9 ± 6	NS	30,5 ± 6
Pas (cm)	107 ± 12	104 ± 14	0,01	106 ± 13
STK (mmHg)	144 ± 18	146 ± 20	NS	145 ± 19
DTK (mmHg)	80 ± 11	80 ± 11	NS	80 ± 11

statin+fibrát by měla hrát hlavní roli u diabetiků s dyslipidemií. K větší redukci glykémie a glykovaného hemoglobinu by měla přispět lepší adherence k dietnímu a pohybovému režimu a včasné zahájení terapie především metforminem.

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

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

4. Vyšetřením kalcifikací koronárních artérií u nemocných s DM2 bez manifestní ICHS jsme prokázali, že čím vyšší je Agatstonovo skóre, tím vyšší jsou některé KV rizikové faktory, a že již CAC nad 100 je ukazatelem přítomnosti subklinické aterosklerózy. Agatstonovo skóre bylo ve významné nezávislé negativní asociaci s hsCRP, možná proto, že odráží jiné riziko než zvýšená hladina hsCRP, který je ukazatelem spíše aktivního procesu v arteriální stěně.

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

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

6. VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI

1. Výsledky studie souboru nemocných s DM2 budou sloužit jako podklad pro zlepšení péče o nemocné s diabetem 2. typu, kteří jsou a budou velkým medicínským problémem tohoto století:

a) velký potenciál je v životním stylu diabetiků 2. typu tj. zanechání kouření, zvýšení pravidelné pohybové aktivity a úpravě stravovacích návyků. Nemocní vyžadují individuální přístup a profesionální vedení, protože jejich adherence k doporučením je velmi nízká. Redukce hmotnosti je zásadní ve snížení KV rizika

b) je třeba zintenzivnit léčbu jednotlivých standardních rizikových faktorů, především léčbu dyslipidémie, a to nejlépe kombinovanou terapií statin + fibrát, krevního tlaku (motivace k lepší adherenci k léčbě) i hyperglykémii především metforminem u všech diabetiků s abdominální nadváhou či obezitou.

DM (74), což platí i v našem souboru. Trvání DM, nikoliv arteriální hypertenze, zůstává i po adjustaci v pozitivní asociaci s přítomností známek deprese. V naší byla průměrná doba trvání DM 9,4 roku. Markantně vyšší výskyt deprese u osob s déletrvajícím DM lze vysvětlit chronicitou choroby a psychologickým stresem vyplývajícím z managementu choroby (75). Anamnézu CMP mělo 10 našich respondentů na Zungův dotazník (6 mužů a 4 ženy) a všichni kromě jednoho muže měli dle dotazníku známky deprese. I přes vyšší věk těchto nemocných zůstávají známky depresivního chování v našem souboru v nezávislé asociaci s anamnézou CMP. Depresi pokládáme v souladu s dříve provedenými studiemi za následek prodělané CMP (76). Deprese v našem souboru nebyla v asociaci s anamnézou KV komplikací, i když by to bylo možné předpokládat dle výsledku studií dokládajících vyšší výskyt deprese u osob s ICHS (77).

Nenalezli jsme nezávislou asociaci mezi hodnotami hemodynamických parametrů, obvodem pasu a známkami deprese. Nicméně nediabetičtí depresivní probandí v naší předchozí studii měli statisticky významně vyšší obvod pasu (99±14 vs. 96±14, $p < 0,05$). Depresivní nediabetičtí probandí v naší předchozí studii také měli 4,5krát vyšší relativní riziko MS, včetně signifikantně vyšší tepové frekvence jako projevu vyšší sympatické nervové aktivity a nižšího HDL-cholesterolu (67). Je prokázáno, že inzulínová rezistence není přítomna pouze ve svalech a játrech, ale i v mozkové tkáni a je spojena s vyšší aktivitou sympatiko-adrenální osy, což vede ke zvýšení exkrece kortikoidů a rozvoji depresivní poruchy (71). Rozdíly v přítomnosti znaků MS u osob s depresí a bez ní jsme v naší diabetické populaci nepozorovali, zřejmě z důvodu přítomné inzulínové rezistence i MS valně většiny – cca. 80% - našich diabetiků a z důvodu farmakoterapie rizikových faktorů. Kromě hyperurikémie jsme v našem souboru nenalezli nezávislou asociaci známek deprese s jinými laboratorními parametry. Urikémie souvisí s psychiatrickými chorobami. Nemocní s bipolární poruchou, kam patří i nemocní ve fázi deprese, mají vyšší hladinu kyseliny močové než zdravá populace (66).

V naší studii jsme našli vysoký výskyt známek depresivního chování u nemocných s DM2. Po depresi je třeba aktivně pátrat. Je třeba citlivý psychologický přístup – spolupráce s psychologem či psychiatrem by měla být součástí komplexní péče o diabetika (49). Naši nemocní ale nemají podle response rate velký zájem o problematiku deprese či depresi považují za tabuizované téma, jen málo našich nemocných využilo nabídku návštěvy psychiatra. Léčba depresivních poruch by zlepšila kvalitu života diabetiků i jejich adherenci k léčbě a mohla by být přínosná v prevenci vaskulárních komplikací.

5. ZÁVĚRY

1. V našem výzkumném projektu u 415 nemocných s DM2 jsme zjistili aktuální stav kontroly jednotlivých rizikových faktorů diabetické mvk a MVK. Kontrola TK, lipidů a glykémie u nemocných s DM2 není v našem souboru uspokojivá. Velká rezerva spočívá v nefarmakologické léčbě tj. ve změně životního stylu, především v nízkoenenergetické dietě, redukci hmotnosti a úplnému zanechání kouření. Antihypertenziva byla volena správně, ale nemocní užívali ve velkém procentu monoterapii a byli poddávkováni. Otázkou je adherence k terapii. Léčba dyslipidémie je nedostatečná a málo agresivní; především kombinovaná terapie

Celkový chol (mmol/l)	4,93 ± 1,09	5,30 ± 1,11	0,01	5,11 ± 1,11
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,14 ± 0,92	3,40 ± 0,96	0,05	3,26 ± 0,95
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,07 ± 0,22	1,23 ± 0,24	NS	1,14 ± 0,24
Triglyceridy (mmol/l)	1,99 ± 1,33	1,96 ± 1,19	NS	2,02 ± 1,62
Apolipoprotein B (g/l)	0,88 ± 0,24	0,92 ± 0,23	NS	0,90 ± 0,23
Lp _a (mg/l)	0,36 ± 0,55	0,47 ± 0,64	NS	0,41 ± 0,60
Fibrinogen (g/l)	3,26 ± 0,72	3,45 ± 0,71	0,01	3,35 ± 0,72
Urea (mmol/l)	6,5 ± 2	6,9 ± 3	NS	6,7 ± 2,3
Kreatinin (μmol/l)	122 ± 28	119 ± 25	NS	115 ± 27
Urikémie (μmol/l)	356 ± 96	334 ± 93	0,05	346 ± 95
Glykémie (mmol/l)	9,27 ± 3,23	9,56 ± 3,78	NS	9,41 ± 3,50
HbA _{1c} (%)	6,0 ± 1,8	6,1 ± 1,9	NS	6,1 ± 1,8
HOMA index	4,5 ± 6	4,9 ± 6	NS	4,7 ± 6
MAUR (μg/min)	50 ± 167	40 ± 187	NS	45 ± 176
HsCRP (mg/l)	3,3 ± 3,0	3,8 ± 3,2	0,05	3,6 ± 3,1
Homocystein (μmol/l)	14 ± 4	15 ± 9	NS	14,7 ± 7

DLP = dyslipidémie, BMI = body mass index, STK = systolický krevní tlak, DTK = diastolický krevní tlak, Chol = cholesterol, Lp_a = lipoprotein malé „a“, HbA_{1c} = glykovaný hemoglobin, HOMA index = homeostatis model assessment = lačná glykémie x lačný IRI / 22,5 (index inzulínové rezistence), MAUR = mikroalbuminurie, HsCRP = C-reaktivní protein stanovený ultrasenzitivní metodou, NS = non-signifikantní tj. statisticky nevýznamný $\bar{x} \pm SD$ průměr ± standard deviation (standardní odchylka).

4.2 1.cíl výzkumného projektu: Kontrola standardních rizikových faktorů podle současných Doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob v dospělém věku.

Byla zpracována úroveň kontroly základních rizikových faktorů dle cílových hodnot ve Společných doporučeních prevence kardiovaskulárních nemocí v dospělém věku tj. TK, glykémie a lipidů (tab. 5) (25).

Tabulka 5 - Doporučované cílové hodnoty rizikových faktorů u diabetiků

Parametr	Jednotka	Cílová hodnota
HbA _{1c} dle IFCC	%	< 4,5
Glykémie v plazmě	mmol/l	≤ 6,0
TK	mmHg	< 130/80
Celkový chol	mmol/l	< 4,5 (*4,0)
LDL-cholesterol	mmol/l	< 2,5 (*2,0 a méně)

TK = krevní tlak, Chol = cholesterol, HbA_{1c} = glykovaný hemoglobin, IFCC – International Federation on Clinical Chemistry, * sekundární prevence KVN

4.2.1 Arteriální hypertenze

Celkem 95% souboru (206 mužů a 188 žen) bylo zároveň hypertonik. Z tohoto souboru hypertoniků pouze 13% mužů a 18% žen dosáhlo STK pod 130

mmHg, DTK pod 80 mmHg dosáhlo 24% mužů a 32% žen; obě cílové hodnoty TK dosáhlo pouze 13% mužů a 17% žen. Celkem 25% mužů a 21% žen mělo TK v rozmezí 130/80 – 140/90 mmHg, TK nad 140/90 mmHg mělo 62% mužů i žen. Léčba antihypertenziv nebyla indikována pouze u 2% mužů a 2% žen s DM2 a s hypertenzí; 98% bylo léčeno antihypertenziv. Betablokátoři užívali 23% mužů a 26% žen (3. nejčastější lék u osob s ICHS), diuretika 22% mužů a 29% žen (3. nejčastější lék u osob bez ICHS, ve 2/3 indapamid, u kardiálně selhávajících furosemid, verospiron, hydrochlorothiazid), ACE-I 75% mužů a 70% žen, sartany 13% mužů a 16% žen (celkem inhibitory RAAS 90% souboru), kalciové blokátoři 47% mužů a 48% žen (tj. téměř polovina souboru), centrálně působící látky 9% mužů a 11% žen (pouze v 3- a vícekombinaci). Monoterapii užívalo 40% nemocných, zatímco 60% diabetiků s hypertenzí mělo kombinovanou terapii 2-5 antihypertenziv (2kombinace 29% mužů, 24% žen, 3kombinace u 27% mužů a 15% žen, 4kombinace u 4% mužů a 12% žen, zbytek 5kombinace). Hypertenzní diabetici užívali doporučené nebo nižší než doporučené dávky léků, maximální doporučené dávky jen sporadicky. Nejčastější kombinací antihypertenziv byla kombinace inhibitorů RAAS s blokátoři kalciových kanálů. Kombinace ACE-I se sartanem a betablokátoři s diuretikem byla indikována pouze u několika pacientů. Také zde zmíníme antiagregancia - užívali je statisticky významně více nemocní v sekundární prevenci KVO ($p < 0,01$), tj. 50 osob v primární prevenci (17%) a 57 osob (51%) v sekundární prevenci ICHS.

4.2.2 Glykémie

Lačnou glykémii ≤ 6 mmol/l dosáhlo pouze 10% mužů a 11% žen; $HbA_{1C} < 4,5\%$ dosáhlo 20% mužů a 24% žen. Celkem 40% diabetiků mělo doporučeno jen diabetickou dietu, zatímco 60% diabetiků bylo zároveň léčeno i farmakologicky: 50% užívalo PAD a 25% si aplikovalo inzulín. Deriváty sulfonylurey užívalo 15% mužů a 17% žen, což je významně méně než metformin (44% mužů a 48% žen). Jejich kombinaci užívalo 7% mužů a 10% žen. Samotnou sulfonyureu užívalo 8% mužů a 7% žen a samotný metformin 19% mužů a 18% žen, většinou 1700 mg denně. Thiazolidindiony (jen roziglitazon) užívalo 4% mužů a 2% žen, vždy v kombinaci s metforminem. Mefronmin v kombinaci s inzulínem užívalo 14% mužů a 18% žen. Samotný inzulín užívalo 7% mužů a 9% žen. Konvenční inzulínový režim mělo 5 mužů a 1 žena, inzulínovou pumpu měla 1 žena, zbývající většina diabetiků léčených inzulínem měla intenzifikovaný inzulínový režim. Muži byli léčeni samotnou dietou (41%) častěji než ženy (36%).

4.2.3 Lipidogram

Celkový cholesterin v lačné plazmě pod 4,5 mmol/l (cílová hodnota do r. 2007) dosáhlo 31% mužů a 23% žen; LDL-cholesterin pod 2,5 mmol/l dosáhlo 31% mužů a 41% žen. Nízkou hladinu HDL-cholesterin tj. pod 1 mmol/l mělo pouze 10% mužů a pod 1,3 mmol/l pouze 2% žen. Hladinu triglyceridů pod 1,7 mmol/l mělo 53% mužů a 36% žen. Cílové hladiny celkového a LDL-cholesterin pod 4,0 a 2,0 mmol/l pro diabetiky v sekundární prevenci či s průkazem subklinické aterosklerózy dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracovaného výborem České společnosti pro aterosklerózu z r. 2007 (25) dosahovalo z našich diabetiků s anamnézou MVK ($n = 112$, 73 mužů a 39 žen, tj. 27% souboru) jen 10 mužů a 4

CMP, vyššího STK, vyššího odpadu bílkoviny do moči, vyšší urikémie a ženské pohlaví ($p < 0,01$). Malá statistická významnost byla u očních mikrokomplicací, anamnézy kouření a delší doby trvání hypertenze, u hladiny homocysteinu a vdovectví ($p < 0,05$). Ostatní sledované ukazatele – přítomnost MVK, anamnéza trvání dyslipidémie, bydlení ve městě či na venkově, obvod pasu, DTK, tepová frekvence, laboratorní parametry - lipidogram, fibrinogen, urea, kreatinin, kompenzace DM a hsCRP byly bez statistické významnosti. Po zpracování výsledků a adjustaci v mnohočetné logistické regresi zůstávají v pozitivní asociaci s přítomností známek depresivního chování pouze věk ($p < 0,01$) a základní vzdělání ($p < 0,001$), ženské pohlaví, trvání DM a anamnéza CMP ($p < 0,05$). Z laboratorních faktorů zůstává v asociaci s depresí pouze hyperurikémie ($p < 0,001$) (tab. 11).

Tabulka 11 - Asociace přítomnosti deprese se sledovanými parametry. Mnohočetná logistická regrese – step wise model

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

CMP = cévní mozková příhoda, SD = standard deviation, OR = odds ratio

4.7.1 Diskuze

V našem souboru diabetiků ($n=415$) jsme zhodnotili dotazníkovou metodou výskyt známek depresivního chování u 52% souboru (214 nemocných vrátilo vyplněné dotazníky). Response naše nemocných je v porovnání s jinými dotazníkovými studiemi zaměřenými na výzkum deprese u DM nižší – literatura udává 58 či 62% (69). Přítomnost depresivních známek chování v našem souboru zjištěná dotazníkovou metodou je vysoká – 48%. Udávaná prevalence deprese u DM zjištěná dotazníkovou metodou ve studiích jiných autorů je maximálně 31% (42). Při použití dotazníkové metody je přítomnost známek deprese nadhodnocena oproti osobnímu pohovoru s psychiatrem (42). Vysoká prevalence známek depresivního chování v našem souboru může být ovlivněna ne zcela náhodným výběrem probandů, protože osoby odpovídající na dotazník mohou mít větší zájem o své zdraví a být úzkostnější, více se pozorují a mohou mít větší sklon k depresivnímu prožívání. Asociace věku a deprese je obecně známá (70). Věk byl také v naší studii významným nezávislým rizikovým faktorem pro výskyt jakýchkoliv mvk. To je s největší pravděpodobností důvod, proč po zpracování v mnohočetné logistické regresi ztrácí v našem souboru anamnéza jakýchkoliv mvk a laboratorní faktory s ní spojené nezávislost vztahu s přítomností známek depresivního chování, i když některé studie referují o nezávislém vztahu mvk a deprese u DM (42, 72). Důchodcovství a vdovectví nejsou též po adjustaci důvodem k depresivitě. Je prokázáno a potvrdili jsme, že deprese je spojena s nižším vzděláním (73). Ženy jsou depresivnější než muži, nezávisle na diagnóze

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

Nový výskyt mvk i MVK a úmrtnost v souboru nemocných s DM2 byly sledovány v průměru 2,1 let (2005-07). Vzhledem k malému počtu komplikací je třeba pokračovat v prospektivním sledování a při výskytu většího počtu nemocí a úmrtí provést analýzu predikce jednotlivých parametrů pro sledované nemoci a úmrtnost. Nově se objevilo 19 MVK: 7 ICHS, 5 ICHDK, 5 symptomatických stenóz karotid, 2 ischemické CMP; a 8 nových mvk: 3 neuropatie, 2 nefropatie, 2 diabetické nohy a 1 DR. Za sledované období zemřelo 16 nemocných (8 mužů a 8 žen) tj. 7% souboru zemřelo za 2,1 roku. (tab 10).

Tabulka 10 – Příčiny úmrtnosti v souboru 415 diabetiků.

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

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

Necelá polovina zemřelých v našem krátkém sledování (44%) podlela MVK, podobně jako v následném sledování studie UKPDS (53%) (17). Úmrtí na malignitu byla přítomna v našem souboru významně častěji – 50% oproti 21% ve studii UKPDS (17).

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

V naší nedávné studii jsme zkoumali výskyt depresivních poruch u 116 osob z plzeňské populace, kteří neměli DM. Prokázali jsme 4,5krát vyšší výskyt známek depresivního chování u osob s MS než u osob bez MS (68).

U našeho souboru diabetiků 2. typu (n=415) jsme po domluvě s psychiatrem použili pro detekci deprese Zungův dotazník administrovaný poštou. Vyplněný dotazník zpět zaslalo 214 nemocných (52%; 108 mužů a 106 žen, NS). Nemocní byli dle získaného SDS indexu rozděleni do skupiny se známkami depresivního chování a bez nich. Necelá polovina souboru (n = 102, 48%; 40 (37%) mužů, 62 (58%) žen) měla dle Zungova dotazníku znaky depresivní poruchy chování. Osoby se známkami depresivního chování v porovnání s osobami bez těchto známek měly statisticky významně vyšší věk a trvání DM, přítomnost nefropatie a byly častěji důchodci a základně vzdělání (vše $p < 0,001$). S nižší statistickou významností byla nalezena současná přítomnost depresivních známek chování a jakékoliv mvk,

ženy (13%). Statiny užívalo 60% souboru. Většina léčených diabetiků užívala simvastatin a atorvastatin, oba 20 mg denně a menšina užívala tyto statiny v nižší (10 mg) či vyšší (40-80 mg) dávce nebo fluvastatin (80 mg). Fibráty (fenofibrát 200 či 267 mg) užívalo 8% diabetiků, polovina z nich tj. 4% užívala kombinaci fibrát + statin. Kombinaci statin + ezetimib užívala 4% diabetiků.

4.2.4 Přehled kontroly základních rizikových faktorů a diskuze

Kontrolu základních rizikových faktorů tj. splnění jejich cílových hodnot shrnuje tabulka 6. Všechny cílové a doporučené hodnoty dosáhly pouze 2 ženy.

Tabulka 6 - Dosažení doporučených cílových hodnot rizikových faktorů u mužů a žen s diabetem 2. typu (% z celkového počtu 218 mužů a 197 žen).

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

TK = krevní tlak, Chol = cholesterol, HbA_{1c} = glykovaný hemoglobin

Kontrola TK byla v naší studii neuspokojivá; pouze 13% mužů a 17% žen dosáhlo TK pod 130/80 mmHg. Ve srovnání se studií o kontrole TK u pacientů v primární péči zjistil Souček a spol. dosažení cílových TK u 400 diabetiků s hypertenzí pouze u 4% nemocných (43). Ve srovnání s epidemiologickou studií Diabetes mellitus 2002 v České republice dosáhlo STK pod 130 mmHg ze 3206 nemocných s DM2 31% diabetiků a DTK pod 80 mmHg 63% diabetiků z celého souboru, ve kterém mělo hypertenzi 76% nemocných. Dle autora epidemiologické studie mělo 38% nemocných léčených antihypertenziv normální TK (44). Zpřísněná kritéria TK pro diabetiky se objevila v českých Doporučeních pro léčbu hypertenze v r. 2004 (45). Kontrola hypertenze u nemocných s DM je vzhledem k přísnějším kritériím oproti osobám s nižším rizikem (tj. pod 5% absolutního rizika KV příhody v následujících 10 letech) obtížnější. Hůře se ovlivňuje STK (46). Ve studii EUROASPIRE III (European survey – Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) dosahuje cílového TK pod 130/80 mmHg v Evropě pouze 39% a u nás pouze 30% diabetiků; v porovnání s výsledky ze studií EUROASPIRE II a I nedošlo ke zlepšení kontroly hypertenze u diabetiků (47). Výběr antihypertenziv byl u velké části našich diabetiků v souladu se současnými doporučeními a výsledky epidemiologických studií - většina užívala ACE-I či sartany s prokázanými kardio- a nefroporotektivními účinky, často v prověřené kombinaci s indapamidem nebo kalciovými antagonisty (9, 10, 11, 3). V našem souboru nedosahujeme cílové hodnoty TK, protože není dostatečná kombinační léčba hypertenze (monoterapie u 38% mužů a 40% žen). Již studie UKPDS prokázala, že v léčbě hypertenzních diabetiků je ve většině případů nutná kombinovaná léčba hypertenze (7). Dále byli naši hypertenici s DM2 sice v 98% farmakologicky

lčeni, ale antihypertenziva byla poddávkována. Otázkou je compliance nemocných a užívání doporučené farmakoterapie.

Hladina LDL-chol je nejvýznamnější rizikový faktor pro rozvoj KVN u DM2 ve srovnání s TK a glykémii resp. HbA_{1c}. Statiny užívalo 60% našich nemocných s DM2. Průměrná hodnota lipidů nedosahovala doporučených hodnot. Kritéria celkového chol pod 4,5 mmol/l splňovalo 23% mužů a 31% žen a cílových hodnot LDL-chol pod 2,5 mmol/l jen 31% mužů a 41% žen s DM2. Nebyl nalezen významný rozdíl v lipidogramu u nemocných s a bez MVK ani rozdíl v užívání statinů mezi těmito dvěma skupinami. Cílové hladiny celkového a LDL-chol pod 4,0 a 2,0 mmol/l pro diabetiky v sekundární prevenci či s průkazem subklinické aterosklerózy dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracované výběrem České společnosti pro aterosklerózu z r. 2007 (25) dosahovalo z našich diabetiků s MVK (n =112, 73 mužů a 39 žen, 27% souboru) jen 10 mužů a 4 ženy (13%). Situace v kontrole lipidů však nebyla dobrá ani v epidemiologické studii diabetu v ČR, ale v době provedení této studie ještě nebyly k dispozici statiny (44). Nejen diabetici v primární, ale i mnohonásobně rizikovější diabetici v sekundární prevenci KVN v našem souboru nebyli dostatečně léčeni statiny. Měli by být léčeni mnohem intenzivněji tzn. vyššími dávkami statinů nebo kombinací hypolipidemik (statin + ezetimib, statin + fibrát). Kombinovaná terapie statinem a fibrátem vede k lepšímu dosažení cílových hodnot lipidů – snížení LDL-chol, redukcí počtu malých denzních LDL částic, snížení triglyceridů a zvýšení HDL-chol (29). Kombinace nízké dávky statinu s 10 mg ezetimibu vede k větší redukcí LDL-chol srovnatelné s redukcí léčby statinem ve vysoké dávce (48). V naší studii byla kombinace statinu s ezetimibem indikována zřídka (ve 4%), protože ezetimib teprve vstupoval na trh. V naší studii byly fibráty velmi málo indikovány (pouze v 8%) a kombinaci statinů s fibráty užívala pouze 4% nemocných! Ve studii FIELD sice léčba fenofibrátem nevýznamně snížila relativního riziko fatálních i nefatálních KV příhod, ale další analýzy prokázaly, že snížení všech KV příhod bylo významné zvláště tehdy, když se jednalo o primární prevenci KVN. Studie FIELD byla největší studie dosud provedená u nemocných s DM2, která jednoznačně prokázala, že kombinace statinu s fenofibrátem je velmi bezpečná a že terapie fibráty má příznivé účinky na mvk diabetiků (snížení potřeby laserové terapie DR, počtu amputací pro diabetickou nohu a progresi AUR a navození regrese AUR) (2, 28). Léčba fibráty je přínosná pro nemocné s DM i u nemocných léčených statiny, neboť snižuje výskyt a progresi mvk a redukuje reziduální KV riziko.

Kontrola glykémie byla u našich nemocných s DM2 nejhorší ze všech rizikových faktorů. Lačnou glykémii pod 6 mmol/l splňovalo pouze 10% mužů a 11% žen; HbA_{1c} pod 4,5% dle IFCC dosáhlo 20% mužů a 24% žen. Naše data o kontrole glukózového metabolismu nelze přesně porovnat s metodicky odlišně vedenou již zmíněnou epidemiologickou studií prof. Škrhy (44), kde splnilo cílovou hodnotu HbA_{1c} stanoveného dle DCTT pod 7% u 42% všech diabetiků 2. typu. Na PAD (46% metformin, necelých 20% deriváty sulfonylurey) nebo inzulinoterapii (25%) případně jejich kombinaci bylo celkem 60% diabetiků, 40% bylo pouze na doporučené dietě. Léčba farmakologická i nefarmakologická je u našich pacientů nedostatečná; největší problém je dodržování nízkoengetické diety, neboť BMI a obvod pasu ukazují na vysoký výskyt abdominální obezity a

4.5.1 Diskuze

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

Z dřívějších studií je známo, že přítomnost kalcia ve stěně koronárních artérií kvantifikovaná CAC je spojená s vyšším rizikem výskytu KV příhod v následujících letech; např. CAC měřené na populačním vzorku 1726 asymptomatických osob (1018 mužů, 708 žen) ve věku 58 ± 13 let bylo významně vyšší u osob, které v následujících letech zemřely nebo prodělaly akutní KV příhodu oproti osobám bez příhody: 458 ± 228 vs 206 ± 201 (p < 0,01); CAC nad hodnotu 75. percentilu bylo také v asociaci se signifikantně vyšším ročním výskytem IM (3,6% vs 1,6%, p<0,05) ve srovnání s osobami v nižších percentilech skóre. Žádné KV příhody nebyly u osob, u nichž nebyla zjištěna přítomnost kalcifikací v srdečních cévách (67). Podle některých autorů má vyšetření CAC vliv na predikci KV příhod nad rámec standardních rizikových faktorů u asymptomatických osob nebo u osob s vysokým KV rizikem jako např. u DM2; zjištění CAC může zlepšit predikci subklinické aterosklerózy. Současná doporučení pro prevenci a léčbu aterosklerotických vaskulárních nemocí nepovažují skřinink CAC za vhodný pro predikci KV nemocí u asymptomatických osob a vysoké CAC není považováno za důvod k provedení koronarografického vyšetření (60). Stejně tak terapie statiny a dalšími kardioprotektivními léky není doporučena u osob s vysokým CAC. Byly provedeny studie, které prokázaly, že intenzivní hypolipidemická léčba neovlivňuje ukládání kalcia do stěny cév (61, 62).

Novější studie však přináší nové výsledky a mění se názor na tuto neinvazivní vyšetřovací metodu. Např. Beller doporučuje na základě svých analýz vyšetření CT na CAC jako první neinvazivní test u klinicky vysoce rizikových diabetiků a u diabetiků s vysokým CAC doporučuje vyšetření zátěžové myokardiální perfúze k ověření nebo vyloučení latentní ischemie myokardu (63). Studie PREDICT poprvé potvrdila asociaci mezi CAC a poměrem obvodu pasu a boků (WHR) a STK tj. předpokládá asociaci vyššího CAC s MS u nemocných s DM2 (64). Tato studie sledovala i asociaci CAC s novějšími rizikovými faktory a v univariátní analýze byl potvrzen vztah pouze mezi CAC a plazmatickou hladinou celkového homocysteinu a negativní asociace s hsCRP. V mnohočetné analýze však nevyšly významně; pouze věk, trvání diabetu a WHR byly hlavními nezávislými faktory, které ovlivňovaly CAC (65). Negativní asociace CAC s hsCRP, kterou jsme také zjistili u našeho souboru nemocných s DM2, se vysvětluje tím, že CAC je spíše markerem určitého stavu tj. zřejmě stabilního aterosklerotického plátu, zatímco hsCRP je markerem aktivního procesu ve stěně artérií tj. zřejmě zánětlivého procesu, který by mohl být projevem určité nestability aterosklerotického plátu, což je samozřejmě zatím pouhá hypotéza.

všichni užívali antihypertenziva (98%) a často statiny (60%) či léky ovlivňující hladinu glykémie. Některé zkoumané závislé proměnné mohly být ovlivněny léčbou rizikových faktorů. V několika studiích bylo prokázáno, že ASA, ACE-I a statiny snižují hladinu hsCRP (57,58). V naší studii jsme ale nenalezli rozdíly v hladině hsCRP v závislosti na užívané farmakoterapii. Zatím nevíme, zda je hladina hsCRP pouze markerem rizika, či zda je rizikovým faktorem, který bychom se měli snažit ovlivnit. Každopádně je nutná nefarmakologická i farmakologická léčba našich diabetiků, abychom snížili jejich KV riziko, které je mimo jiné reprezentováno právě abdominální obezitou a zvýšenými triglyceridy, jejichž přítomnost silně korelovala s hladinou hsCRP (59).

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

Nemocní s DM2 a hypertenzí bez MVK tj. bez prokázaných KV nemocí absolvovali vyšetření CAC koronárního řečiště (n=225, 114 mužů a 111 žen). Kalciové skóre korelovalo pozitivně významně s věkem a trváním DM2 i hypertenze, se systolickým a pulzním TK, s hladinami kreatininu a urey, s hladinou fibrinogenu a celkového homocysteinu; CAC bylo ve významné negativní korelaci s hladinou hsCRP. Nebyla nalezena korelace mezi CAC a tepovou frekvencí, obvodem pasu, BMI, hodnotami lipidogramu, parametry kompenzace DM a HOMA indexem, odpadem bílkoviny do moči a dalšími laboratorními testy. V jednotlivých kvartilech CAC se významně lišily hodnoty klidového STK, hladina fibrinogenu, kreatininu, urey a urikémie; také hladina celkového plazmatického homocysteinu a lačného imunoreaktivního inzulínu od I. do IV. kvartilu CAC (tab. 9).

Tabulka 9 - Významně rozdílné parametry podle kvartilů CAC

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

STK = systolický krevní tlak, IRI = imunoreaktivní inzulín

Při použití vyššího CAC (nad 100) jako závislé proměnné byly pomocí step wise modelu zařazeny jako nezávislé proměnné, které jsou v pozitivní statisticky významné asociaci, především věk (p<0,001), STK, hladina fibrinogenu (p<0,01) a trvání DM (p<0,05). V negativní nezávislé asociaci přetrvávala hladina hsCRP a ženské pohlaví (p<0,01).

nadváhy. Léčbu metforminem měla většina z léčených diabetiků, což je chvályhodné, neboť ze studie UKPDS je známo, že nemocní s DM2 a s nadváhou, kteří byli léčeni metforminem, měli o 39% nižší riziko vzniku akutního IM a významně nižší riziko pro CMP než diabetici léčení deriváty sulfonylurey (16).

I když je prokázána lineární souvislost mezi parametry kompenzace DM a incidencí KVN u DM, není jasně prokázáno, jaký HbA_{1c} by měli dosáhnout nemocní s DM2, aby nejvíce profitovali v prevenci KVN. Ve studii ADVANCE i ACCORD byla celková mortalita vyšší v intenzivně léčené větvi zřejmě z důvodu těžké hypoglykémie (18, 19). Incidence KV příhod nebyla nikterak významně ovlivněna, nelze tvrdit, že přísná kontrola glykémie vede ke zvýšení KV rizika. Nemocní bez MVK ve studii ACCORD a s kratším trváním DM ve studii VADT profitovali v předcházení MVK z intenzivní léčby více než ti s MVK nebo delší anamnézou DM (19,20). Stejně tak profitovali stran MVK byť z přechodně těsné kompenzace DM probandi studie UKPDS, kde se jednalo o osoby s čerstvě diagnostikovaným DM. Nabízí se tedy otázka, zda nemocné s krátkou anamnézou DM, bez přítomnosti KVN a dlouhou perspektivou přežití léčit co nejpřísněji, zatímco polymorbidní nemocné nebo ty s anamnézou hypoglykémie, s předpokládanou krátkou dobou přežití, přítomnými MVK nebo mvk raději ponechat s méně těsnou kompenzací DM bez rizika ohrožujících hypoglykemií. Naš soubor je se studijními soubory srovnatelný v délce anamnézy DM, ale naši nemocní byli starší. V níže prezentovaných analýzách uvádíme, že nemocní s vaskulárními komplikacemi (60% souboru) měli významně horší KV rizikový profil oproti těm bez vaskulárních komplikací. I kdybychom tedy v našem souboru prominuli neuspokojivou kompenzací DM s ohledem na výsledky recentních studií, vzhledem k věku, komplikovanosti a trvání DM našich nemocných, nemůžeme zapomenout právě na neuspokojivou kontrolu neglykemických rizikových faktorů – arteriální hypertenze a dyslipidémie.

Nevyřešenou otázkou je užívání antiagregancií u diabetiků v primární prevenci KVN. V našem souboru užívalo kyselinu acetylsalicylovou (ASA) 17% (n=50) osob bez anamnézy MVK. Ve studii POPADAD (The prevention of progression of arterial asymptomatic peripheral arterial disease and diabetes) nebyla prokázána protektivita ASA stran MVK u diabetiků v primární prevenci (50). V našem souboru je velmi málo osob užívajících ASA v sekundární prevenci KVN (n=57, tj. 51% z nich) v kontrastu k současným doporučením. Dalších 8 osob v sekundární prevenci sice užívalo jiná antiagregancia z důvodu intolerance ASA a dalších 22 warfarin nejčastěji z indikace fibrilace síní, ale i tak není celkový počet farmakologicky léčených diabetiků v této indikaci ideální (n=87, 78%).

4.3 2. cíl výzkumného projektu: Analýza výskytu makro- a mikrovaskulárních komplikací a jejich souvislost s některými anamnestickými, antropometrickými, metabolickými a hemodynamickými ukazateli.

V souboru 415 nemocných průměrného věku 66 let s DM2 trvajícím průměrně 9 let, byl relativně vysoký výskyt mvk (n = 223, 54%, rozdíl mezi pohlavími NS), v 95% se jednalo o diabetickou nefropatii; MVK se vyskytovaly ve 27% (n=112) a byly častější u mužů (p < 0,01); v 55% z nich mělo ICHS. Bez jakýchkoliv vaskulárních komplikací bylo 40% nemocných (n = 167, rozdíl mezi pohlavími

NS), pouze MVK mělo 6% (n=26, 18 mužů a 8 žen), pouze mvk 33% (n=136, rozdíl mezi pohlavími NS) a oba druhy komplikací 21% nemocných (n=86, 55 mužů a 31 žena). Diabetici s MVK měli významně častěji přítomny mvk. Nemocní s vaskulárními komplikacemi měli významně horší rizikový profil oproti těm bez vaskulárních komplikací. Společnými nezávislými rizikovými faktory, které byly ve významné asociaci s MVK i mvk byl věk nad 60 let a zvýšená hladina hsCRP nad 1 mg/l. U většiny nemocných s DM2 byla nedostatečná kontrola základních rizikových faktorů - především arteriální hypertenze, hypercholesterolemie i glykémie. Pro upřesnění prediktorů vzniku vaskulárních komplikací pokračujeme v prospektivním sledování našeho souboru nemocných s DM2; (M)AUR nebo PUR představují uznávané prediktory nejen pro poškození glomerulů, ale i pro poškození endotelu tj. pro endotelovou dysfunkci, pro riziko KV chorob i celkovou mortalitu. V našem souboru nemocných s DM2 jsme analyzovali pomocí logistické regrese faktory, které jsou ve významné asociaci s výskytem (M)AUR anebo PUR. Ve významné pozitivní asociaci s (M)AUR anebo PUR byla anamnéza DM2 8 let a delší (RR 1,10, p<0,001), věk nad 60 let (RR 1,05, p<0,01), vyšší hladina hsCRP nad 1mg/l (RR 1,09, p<0,01) a vyšší HbA_{1C} nad 4,5% (RR 1,13, p<0,05) (logistická regrese, stepwise model). Jedná se v podstatě o stejné parametry jako u mvk, protože většinu mvk tvoří nefropatie definovaná mimo jiné i jako (M)AUR anebo PUR. Pohlaví nebylo zařazeno jako významný nezávislý faktor pro výskyt (M)AUR anebo PUR, podobně jako nebyly zařazeny ani ostatní sledované parametry.

4.4 3. Cíl výzkumného projektu: Zkoumání ukazatele systémového zánětu hsCRP jako prediktoru kardiiovaskulárního rizika.

Hodnotu hsCRP jsme stanovili u 381 z našich 415 diabetiků. Vyšší hladina hsCRP s vysokou statistickou významností pozitivně korelovala s BMI, obvodem pasu tj. abdominální obezitou, hladinou triglyceridů a ApoB tj. markerem hladiny malých proaterogenních LDL částic, fibrinogenem - parametrem prokoagulačního stavu, imunoreaktivním inzulinem, HOMA indexem tj. markerem inzulinové rezistence a GMT (gamaglutamyl transferáza) při možné jaterní steatoze. Negativně korelovala s hladinou HDL-chol. Nebyla nalezena korelace s parametry kompenzace DM, celkovým a LDL-chol a hemodynamickými parametry. V mnohočetné logistické regresi s použitím hladiny hsCRP ≥ 3 mg/l jako závislé proměnné nacházíme v pozitivní asociaci se zvýšeným hsCRP obvod pasu, fibrinogen, glykémii, GMT a ApoB, nikoliv HDL-chol, triglyceridy a hemodynamické parametry (tab. 7).

Tabulka 7 - Nezávislá asociace hsCRP ≥ 3 mg/l se všemi zkoumanými parametry. Mnohočetná logistická regrese - step wise model

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

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

Diabetici v našem souboru, u nichž jsme měli k dispozici výsledky analýzy hsCRP (n=381), měli v 80% MS (n=305). Jejich hsCRP bylo signifikantně vyšší než u menšiny souboru (n=76), která MS neměla (p<0,001). U osob se současnou přítomností DM a MS (n=305) jsme v mnohočetné logistické regresi našli statisticky významnou nezávislou asociaci zvýšeného hsCRP a zvýšených triglyceridů (> 1,7 mmol/l) a vyššího obvodu pasu (> 102 cm u mužů a > 88 cm u žen) (tab. 8), nezávisle na věku. Hladina hsCRP v našem souboru se nelišila dle užívané farmakoterapie.

Tabulka 8 - Asociace hsCRP ≥ 3 mg/l s parametry metabolického syndromu (101) u 315 diabetiků 2. typu. Mnohočetná logistická regrese – step wise model.

Nezávislé proměnné	Závislá proměnná hsCRP ≥ 3 mg/l	
	RR (95% CI)	p
Pas > 102 (88) (cm)	2,52 (1.48 – 4.26)	0,001
Triglyceridy (mmol/l)	1,59 (1.06 – 2.38)	0,05
Glykémie > 5,6 mmol/l	*	NS
HDL-chol < 1 (1,3) (mmol/l)	*	NS
TK $\geq 130/85$ (mmHg)	*	NS

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

4.4.1 Diskuze

Naše výsledky potvrdily, že přítomnost MS tj. určitého počtu rizikových faktorů pro aterosklerózu (dle NCEP definice) přináší i nemocným s DM2 vyšší KV riziko potvrzené významně vyššími hladinami hsCRP. Nejtěsnější významnou a na věku a pohlaví nezávislou asociaci jsme našli mezi hsCRP a obvodem pasu, nikoliv však BMI. Abdominální tuk je hormonálně aktivní a produkuje mnoho cytokinů, které stimulují játra ke tvorbě CRP a fibrinogenu – významných markerů zánětu (52,53). Zvýšená hladina fibrinogenu znamená zároveň pokročilý stav a zvýšené KV riziko. Další nezávislou proměnnou korelující s hsCRP byl ApoB, který vyjadřuje počet aterogenních částic plazmy a je zvýšen zejména u osob s DM, ale i u osob s inzulinovou rezistencí. Kombinace zvýšených triglyceridů a obvodu pasu bývá nazývána „hypertriglyceridemický pas“. U osob s DM byla nalezena vysoká prevalence hypertriglyceridemického pasu a současná elevace hsCRP (54). Zvýšená hladina hsCRP ≥ 3 mg/l spolu s hypertriglyceridemickým pasem může být použita ke stratifikaci rizika rozvoje MVK u DM2 (55). Hladina GMT je známým markerem alkoholické jaterní steatózy. I nealkoholická jaterní steatóza může být spojena se zvýšenými hladinami GMT. Zvýšení GMT při nealkoholické jaterní steatóze u osob s DM2 zvyšuje KV riziko (56). V naší studii jsme našli signifikantně významnou asociaci zvýšeného GMT a hsCRP. Limitací naší studie je fakt, že se nejednalo o populační vzorek, ale o vybranou skupinu osob. Prakticky