

KARDIOMETABOLICKÉ RIZIKO JE HROZBA KARDIOLOGIE V 21. STOLETÍ

H. Rosolová

Souhrn

Zatímco nemocnost a úmrtnost na aterosklerotické vaskulární nemoci (AVN) v poslední době ve vyspělém světě klesá, prevalence prediabetických stadií a diabetu 2. typu stoupá. Nemocní s AVN mají častěji metabolické poruchy a nemocní s prediabetem nebo diabetem 2. typu mají 2–4krát vyšší výskyt AVN oproti osobám bez diabetu. Současný nepříznivý sedavý způsob života, nadměrně energetická strava a chronický stres vedou k nárůstu prevalence obezity a k nárůstu poruch glukózové homeostázy a ke zvyšování kardiometabolického rizika. Kardiometabolické riziko v sobě zahrnuje jak riziko pro předčasné AVN, tak i riziko pro vznik diabetu 2. typu. Je třeba sledovat kardiometabolické riziko nejen podle standardních rizikových faktorů (kouření, hypertenze, hypercholesterolemie), ale i podle následujících rizikových faktorů: vysoký normální krevní tlak, abdominální distribuce tukové tkáně, hladina lačné nebo postprandiální glykemie a hladina plazmatických triglyceridů nejlépe v poměru k hladině HDL (High Density Lipoprotein)–cholesterolu. Největší účinnost na snížení kardiometabolického rizika, a tedy na prevenci AVN a diabetu 2. typu má zdravý životní styl. Jsou uvedeny přehledy studií a doporučené postupy v léčbě uvedených rizikových faktorů, které určují kardiometabolické riziko. Podle předpovědi epidemiologů hrozí v tomto století celému světu epidemie diabetu 2. typu, a proto je vyhledávání osob v prediabetických stadiích a včasné ovlivnění jejich kardiometabolického rizika jediná cesta, jak zastavit stoupající prevalenci diabetu a následně hrozící vzestup AVN a kardiovaskulární nemocnosti a úmrtnosti.

Klíčová slova

kardiometabolické riziko – prediabetes – diabetes 2. typu – metabolický syndrom

Abstract

Cardiometabolic risk is a threat for the 21st century cardiology. While atherosclerotic vascular disease (AVD) mortality and morbidity has been declining in developed countries in recent years, the prevalence of pre-diabetic stages of type 2 diabetes has been on increase. Patients with AVD suffer from metabolic disorders more frequently and patients with pre-diabetes or type 2 diabetes have 2–4 times higher incidence of AVD than people without diabetes. Current sedentary lifestyles, energy-overloaded diets and chronic stress lead to rising prevalence of obesity and glucose homeostasis disorders and increase in cardiometabolic risk. Cardiometabolic risk may lead to early AVD as well as to the type 2 diabetes. It is important to monitor the standard cardiometabolic risk factors (smoking, hypertension, hypercholesterolaemia) but also the following additional risk factors: high normal blood pressure, abdominal distribution of adipose tissue, fasting and postprandial glycaemia levels and plasma triglycerides levels, ideally relative to HDL (High Density Lipoprotein) cholesterol levels. Healthy lifestyle represents the best prevention of AVD and type 2 diabetes. We provide a review of studies and recommended treatment methods for the discussed cardiometabolic risk factors. According to the epidemiologists' forecasts, the world of this century is threatened by type 2 diabetes epidemic and, therefore, identifying patients in pre-/diabetic stages and early management of their cardiometabolic risk is the way to stop the increasing prevalence of diabetes and consequent increase in AVD and cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords

cardiometabolic risk – pre-diabetes – type 2 diabetes – metabolic syndrome

Úvod

Nejčastější aterosklerotické vaskulární nemoci (AVN), tj. ischemická choroba srdeční a ischemická mozková cévní příhoda, a nejčastější metabolické nemoci, tj. diabetes mellitus 2. typu (DM2) a prediabetická stadia (metabolický syndrom (MS) nebo porušená glukózová homeostáza), se vyskytují velmi často současně. Porušená glukózová homeostáza zahrnuje po-

rušenou glukózovou toleranci zjištěnou pomocí standardního orálního glukózového tolerančního testu (o-GTT), porušenou lačnou glykemii nebo diabetes (tab. 1). Zatímco nemocnost a úmrtnost na AVN v poslední době ve vyspělém světě klesá, prevalence prediabetických stadií a DM2 stoupá. Současný nepříznivý sedavý způsob života, nadměrně energetická strava a chronický stres vedou k nárůstu prevalence

obezity a nárůstu poruch glukózové homeostázy. Očekává se, že mezi lety 2000–2030 se ve světě zdvojnásobí počet nemocných s DM2 ze 195 miliónů na 330–500 miliónů [1]!

Mnohé epidemiologické studie již prokázaly, že ženy diabetičky mají 3–4krát vyšší a muži diabetici 2–3krát vyšší výskyt AVN oproti osobám bez diabetu; téměř 80 % diabetiků umírá na AVN. Souvislost mezi diabetem a vyšším výskytem infarktu myokardu je dobře dokumentovaná např. ve studii INTERHEART [2]. Nemocní s AVN mají častěji metabolické poruchy včetně DM2, ale přitom hladina lačné glykemie není často zvýšená. Na základě tohoto zjištění ze studie Diabetes and Heart (Euroheart Survey) se doporučuje u nemocných s AVN provést závažné vyšetření glukózového metabolismu [3]. Také ve studii NAVIGATOR (the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) byla u nemocných s AVN bez známého diabetu zjištěna porušená glukózová homeostáza v 80 %: 30 % kardiaků mělo porušenou lačnou glykemii, 28 % porušenou glukózovou toleranci a 22 % bylo diabetiky [4]. Je známo, že v obecné populaci zůstává polovina nemocných s DM2 neodhalena, neboť diabetici 2. typu mohou být dlouhá léta asymptomaticí. Ze všech těchto důvodů je třeba aktivně pátrat po nemocných s kardiovaskulárními i metabolickými rizikovými faktory a stratifikovat je podle kardiometabolického rizika. Nová Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) označují AVN a DM za „dvě strany jedné mince“. Tato doporučení jsou výzvou pro lékaře v praxi, aby pečovali o své nemocné komplexně a mysleli na současný výskyt AVN a metabolických poruch glukózy a lipidů [5].

Co je to kardiometabolické riziko?

Kardiometabolické riziko v sobě zahrnuje jak riziko pro předčasné AVN, tak i riziko pro vznik

Tab. 1. Porušená glukózová homeostáza podle kritérií WHO (1999) a ADA (2003) [5].

| Glykemie | WHO kritéria (mmol/l) | ADA kritéria (mmol/l) |
|------------------------------|---|-----------------------|
| normální glukózová regulace | nalačno < 6,1 + 2 hod o-GTT < 7,8 | nalačno < 5,6 |
| porušená lačná glykemie | nalačno ≥ 6,1 < 7 + 2 hod o-GTT < 7,8 | nalačno ≥ 5,6 < 7 |
| porušená glukózová tolerance | nalačno < 7 + 2 hod o-GTT ≥ 7,8 < 11,1 | neudána |
| diabetes mellitus | nalačno ≥ 7 + 2 hod o-GTT ≥ 11,1 | nalačno ≥ 7 |

WHO – World Health Organization, ADA – American Diabetes Association, o-GTT – orální glukózový toleranční test (po zátěži 75 g glukózy per os).

DM2. První tabulky pro určování rizika pro kardiovaskulární nemoci vycházely z dat Framinghamské studie a užívaly se od roku 1967. Byly založeny na epidemiologicky zjištěných nejsilnějších kauzálních rizikových faktorech pro ischemickou chorobu srdeční, tj. na věku, pohlaví, kouření, výši systolického krevního tlaku a plazmatických hladin celkového cholesterolu (chol). Současné evropské tabulky pro určení absolutního kardiovaskulárního rizika, tj. pravděpodobnosti vzniku fatální kardiovaskulární (KV) příhody v následujících deseti letech, byly získány z evropského projektu SCORE, kde kromě celkového cholesterolu lze použít u osob se sníženým HDL-cholesterolu i tabulek používajících poměr celkového a HDL-cholesterolu [6]. Takto zjištěné riziko v primární prevenci AVN lze navýšit při přítomnosti pozitivní rodinné anamnézy KV nemocí, smíšené dyslipidemie (zvýšená koncentrace plazmatických triglyceridů nebo nízká koncentrace HDL-cholesterolu), metabolického syndromu aj., čímž se dostává téměř většina osob do vysokého absolutního rizika fatálních AVN, tj. do rizika 5 % a více. U nemocných s manifestací AVN nebo u diabetiků se tabulky rizika nepoužívají, protože riziko těchto nemocných je „a priori“ vysoké. Takto prováděná stratifikace rizika AVN je zjednodušená, neumožňuje podrobnější stratifikaci, která by zahrnovala i jiné známé rizikové faktory typické např. pro prediabetes apod.

Rizikové faktory, které by měly tabulky pro určení kardiometabolického rizika zahrnovat, jsou následující:

- Vysoký normální tlak krve (TK), tj. klidový příležitostní TK ≥ 130/80 a TK < 140/90 mmHg, neboť již tento TK přináší zvýšené riziko pro aterosklerózu a její komplikace, a proto je již považován u osob v prediabetu nebo u diabetiků i u nemocných s manifestní AVN za pa-

tologickou hodnotu, a tak cílová hodnota TK u těchto léčených nemocných by měla být pod 130/80 mmHg.

- Abdominální distribuce tuku je spojená se zvýšeným rizikem přítomnosti inzulínové rezistence a MS, a představuje proto riziko jak pro rozvoj AVN, tak pro vznik DM2. Nejlepší marker pro zjištění abdominální distribuce tuku je prostý obvod pasu měřený ve stoje a ve výdechu uprostřed vzdálenosti mezi žebním obloukem a horním okrajem kyčelní kosti. Pokud je obvod pasu u muže 102 cm nebo více a u ženy 88 cm a více, mají tyto osoby abdominální distribuci tukové tkáně, která může být spojena s nadváhou nebo i obezitou.
- Hladina glykemie: Lačná glykemie 5,6 mmol/l a více nebo příležitostní glykemie větší než 7 mmol/l by měly být považovány za důležitý marker kardiometabolického rizika. Studie DECODE prokázala, že jak lačná, tak postprandiální glykemie ve 2. hod jsou nezávislými rizikovými faktory pro KV i celkovou nemocnost a úmrtnost, a to i u osob bez diabetu [7]. Autoři této studie vytvořili rizikové skóre, které jako jediné zahrnuje lačnou nebo postprandiální glykemii jako jeden z KV rizikových faktorů [8].
- Hladina triglyceridů (TG), a to nejlépe v poměru k HDL-cholesterolu, je další důležitý rizikový faktor, který by měl být zohledněn v kardiometabolickém riziku. Konkrétně aterogenní index plazmy (AIP), definovaný jako $AIP = \log [TG/HDL\text{-}chol]$, významně koreluje s rizikem fatálních i nefatálních KV nemocí i s rizikem inzulínové rezistence, a tedy i s rizikem pro MS a DM2, jak poprvé popsala Dobíášová a Fröhlich [9–10].
- Srdeční tepová frekvence je důležitý hemodynamický faktor, který by neměl chybět v žádných tabulkách stratifikace rizika, neboť je to

nejdostupnější marker aktivity sympatického nervového systému (SNS). Aktivita SNS rozhoduje o náchylnosti jedince ke kardiovaskulárním příhodám, zvýšená aktivita SNS souvisí s inzulínovou rezistencí a s výskytem MS a v neposlední řadě tepová frekvence určuje celkové riziko úmrtí [11]. Čím vyšší je klidová tepová frekvence, tím vyšší je riziko pro AVN i DM2 [12].

Příkladem modelu na zjištění kardiometabolického rizika je Finský model Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISK), který predikuje 10leté riziko pro vznik DM2 s 85% přesností. Tento model predikuje zároveň riziko pro infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu, vysleduje tedy osoby s vysokým kardiometabolickým rizikem, u nichž je třeba zahájit intenzivní intervenci životního stylu i léčbu, a tak současně provádět prevenci AVN i DM2 [13] (tab. 2).

Jak nejlépe definovat přítomnost metabolického syndromu?

Metabolický syndrom je klasický příklad vysokého kardiometabolického rizika. I když existovaly v minulosti různé definice pro diagnostiku MS, v klinické praxi je velmi výhodná definice, kterou přijal Český institut metabolického syndromu (ČIMS) a jež vznikla dohodou odborníků různých lékařských specializací zainteresovaných ve výzkumu MS. Tato definice MS vznikla sloučením nejčastěji užívané definice National Cholesterol Education Program (NCEP) III z roku 2001 a definice International Diabetes Federation (IDF) z roku 2005 [14,15]. Přítomnost nejméně tří z pěti typických rizikových faktorů:

- obvod pasu u mužů ≥ 102 cm, u žen ≥ 88 cm,
- krevní tlak ≥ 130/85 mmHg anebo antihypertenzní léčba,
- hladina TG ≥ 1,7 mmol/l nebo hypolipidemická terapie,
- hladina HDL-cholesterolu < 1 mmol/l u mužů a pod 1,3 mmol/l u žen nebo hypolipidemická léčba,
- glykemie ≥ 5,6 mmol/l nebo přítomnost porušené glukózové tolerance či již diagnostikovaný, event. léčený DM2.

Tato definice nedává přednost žádnému z uvedených rizikových faktorů, jak bylo patrné u starších definic, a přitom bere v úvahu event. již zavedenou léčbu, která poukazuje na dříve přítomnou dyslipidemii či hypertenzi. Český institut metabolického syndromu tuto definici nejen používá při svých klinických a výzkumných aktivitách, ale pomáhá ji implementovat do klinické praxe i do povědomí laické veřejnosti.

Český Institut metabolického syndromu vznikl v roce 2004 na popud světového institutu – Institute of Metabolic Syndrome. Náš institut sdružuje celkem devět lékařů: odborníka na lipidologii, biochemii, obezitologii, dále diabetologa, kardiologa a hypertenziologa, internistu a hepatologa i praktického lékaře (tab. 3). Institut organizuje tiskové konference, spolupracuje s médii, iniciuje výzkumné studie o MS a provádí vyšetřování a intervenci kardiometabolických rizikových faktorů, t. č. v české venkovské populaci. Byly publikovány studie zabývající se léčbou dyslipidemie u osob s MS a smíšenou dyslipidemií. Zjistili jsme na vzorku téměř 3 500 nemocných, kteří při stávající léčbě splňovali kritéria MS i v rámci sekundární prevence AVN, že zvýšení pozornosti na tyto nemocné, jež byli v péči svých praktických nebo odborných ambulantních lékařů, připomenutí jejich vysokého rizika, provedení intervence životního stylu a zavedení terapie fibráty ke stávající terapii vedlo po šesti měsících nejen ke zlepšení lipidového profilu, ale i ke zlepšení dalších rizikových faktorů (k významné redukci hmotnosti, krevního tlaku i LDL-chol) a především ke snížení výskytu MS [16].

Český institut MS je nezávislou organizací zapsanou od roku 2008 v obchodním rejstříku obecně prospěšných společností.

Kontakt s odbornou i laickou veřejností probíhá prostřednictvím našich webových stránek www.cims-ops.cz

Jak lze snížit vysoké kardiometabolické riziko?

Každodenní pohyb (minimálně 30 min), zavedení nízkenergetické stravy bohaté na zeleninu i ovoce, nekouření a kompenzace každodenního stresu představují zdravý životní styl, který by měla zavést a dodržovat celá společnost (celospolečenský model prevence), ale jenž také představuje velmi účinnou nefarmakologickou léčbu MS a jiných metabolických a KV rizikových faktorů i nemocí (lékařský model prevence). Zdravý životní styl snižuje zvýšenou aktivitu SNS, která provází nezdravý životní styl, i řadu KV a metabolických nemocí, např. hypertenzi, KV nemoci, MS, abdominální obezitu i diabetes. Dodržování racionálního životního stylu v rámci sledování zdravotníků (Health Professionals Follow-Up Study – 43 685 mužů a Nurses' Health Study – 71 243 žen) definovaného jako nekouření, udržení BMI pod 25 kg/m², mírná pohybová aktivita minimálně 30 min denně, mírná konzumace alkoholu (5–30 g/den u mužů, 5–15 g/den u žen)

Tab. 2. Finský model Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISK) [13].

Zakroužkujte správnou odpověď a sečtěte body, kterými jsou vaše odpovědi označeny:

| | |
|--|---|
| 1. Věk 0 b. pod 45 let 2 b. 45–54 let 3 b. 55–64 let 4 b. nad 64 let | 5. Jak často jíte ovoce a zeleninu? 0 b. každý den 1 b. ne každý den |
| 2. Body mass index (kg/m²) 0 b. pod 25 1 b. 25–30 3 b. nad 30 | 6. Užíváte pravidelně léky? 0 b. ne 2 b. ano |
| 3. Obvod pasu (cm) muži ženy 0 b. pod 94 pod 80 3 b. 94–102 80–88 4 b. nad 102 nad 88 | 7. Zjistili vám někdy vyšší glykemii? (v rámci preventivní prohlídky, během jiné nemoci, v těhotenství) 0 b. ne 5 b. ano |
| 4. Máte obvykle pohyb nejméně 30 min během dne (v práci nebo ve volném čase)? (včetně běžné pohybové aktivity) 0 b. ano 2 b. ne | 8. Měl někdo ve vaší rodině nebo někdo z příbuzných diabetes 1. nebo 2. typu? 0 b. ne 3 b. ano – babička nebo dědeček, teta, strýc nebo bratranec (ne však rodiče nebo sourozenci nebo děti) 5 b. ano – rodiče, sestra nebo bratr nebo vlastní děti |

Celkové rizikové skóre pro rozvoj diabetu 2. typu v následujících deseti letech:

- méně než 7** – nízké riziko (1 ze 100)
- 7–11** – mírně zvýšené riziko (1 z 25)
- 12–14** – mírné riziko (1 ze 6)
- 15–20** – vysoké riziko (1 ze 3)
- více než 20** – velmi vysoké riziko (1 ze 2)

Tab. 3. Český Institut metabolického syndromu.

Ředitelka:

- prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. – Centrum preventivní kardiologie na 2. interní klinice UK–LF a FN v Plzni

Členové podle abecedy:

- prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc. – Klinika gerontologická a metabolická UK–LF a FN v Hradci Králové
- prof. MUDr. Richard Češka, CSc. – Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky VFN a 1. LF UK Praha
- MUDr. Zdeněk Hamouz – praktický lékař v Chomutově
- prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc. – II. interní klinika UK LF a FN v Hradci Králové
- prof. MUDr. Tereza Pelikánová, DrSc. – Centrum diabetologie IKEM Praha
- doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc. – Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně
- prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. – II. interní klinika MU a FN u sv. Anny v Brně
- prim. MUDr. Petr Sucharda, CSc. – III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

a dodržování doporučené definované diety vedlo u jejich respondentů k významnému snížení rizika pro AVN (o 70–80 %) oproti non-respondentům zdravého životního stylu [17]. Tak velkou účinnost v prevenci výskytu AVN není možné spatřit u žádného dosud známého léku!

Při opakovaně zjišťovaném kazuálním klinickém vysokém normálním TK, tj. již od hodnot 130/80 mmHg, je třeba zahájit u osob s vy-

sokým kardiometabolickým rizikem včas i farmakologickou terapii hypertenze. Preferována by měla být podle dosavadních výsledků „evidence-based medicine“ novější antihypertenziva, tj. inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS), tj. ACE inhibitory s dlouhodobým účinkem nebo inhibitory receptorů AT1 pro angiotenzin II (sartany) nebo blokátory kalciových kanálů (s preferencí skupiny fenylal-

kylaminů, které více snižují aktivitu SNS). Studie STAR prokázala, že kombinace inhibitoru RAS trandolaprilu s verapamilem má příznivé účinky na hodnotu postprandiální glykemie ve 2. hod orálního glukózového tolerančního testu (o-GTT) u nemocných s metabolickým syndromem, kde všichni nemocní měli hypertenzi a porušenou glukózovou toleranci. Ve srovnání se skupinou léčenou losartanem a hydrochlorothiazidem byl ve skupině léčené trandolaprillem a verapamilem významně nižší výskyt nového DM2, redukce relativního rizika vzniku DM2 o 16,2% [18].

Novější antihypertenziva nenarušují metabolismus lipidů a glukózy a snižují zvýšenou aktivitu SNS. Do kombinované terapie je možno přidat k inhibitorům RAS i malou dávku diuretika, nejlépe metabolicky neutrálního indapamidu, jak ukázala studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular diseases: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) ve větvi ovlivnění TK přidáním kombinované tablety perindoprilu a indapamidu. Hlavní mikro- a makrovaskulární komplikace byly významně sniženy ve skupině léčené touto kombinací oproti placebové skupině. Bylo významně sníženo relativní riziko (RR) pro všechny koronární příhody o 14% a pro renální příhody o 21% [19].

Velmi vhodná jsou u osob s kardiometabolickým rizikem centrálně působící antihypertenziva (moxonidin nebo rilmenidin), která tlumí zvýšenou aktivitu SNS velmi fyziologickým způsobem, tj. aktivací imidazolinových receptorů v centrálním SNS v hypotalamu a v prodloužené míše, ale působí i na imidazolinové receptory různých orgánů. U nemocných se sklonem k tachyarytmiím nebo s manifestní ischemickou chorobou srdeční je možno kombinovat antihypertenzní terapii metabolicky neutrálních léků s kardioselektivními beta-blokátory.

Při léčbě dyslipidemie je třeba vycházet z posledních velmi moderních Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií, která se opírají o dosavadní výsledky prospektivních studií léčby dyslipidemií, tj. o data „evidence-based medicine“ [20]. Primárním cílem ke snížení vysokého KV rizika je ovlivnit především LDL-chol a dosáhnout doporučené cílové hodnoty: u osob s vysokým KV rizikem pod 2,5 mmol/l, u nemocných s kumulovaným rizikem, např. u diabetika po infarktu myokardu, k hodnotám ještě nižším, tj. k hodnotě 1,5 mmol/l. Lékem první volby jsou vedle zavedení zdravého životního stylu (viz výše) statiny v monoterapii, event. v kombinaci s dalšími hypolipidemiky (např. s ezetimibem nebo pryskyřicemi). Po dosažení

cílové hodnoty LDL-chol by se mělo přistoupit k léčbě dalších poruch lipidového metabolismu, neboť zvláště u osob s MS nebo u diabetiků přetrvává vysoké reziduální riziko dané např. zvýšenou hladinou TG nebo nízkým HDL-chol. Tuto dyslipidemii nejlépe ovlivňují fibráty, u nízkého HDL-chol je velmi účinný také niacin. Nejlepším markerem aterogenního rizika u těchto nemocných je hladina apolipoproteinu B (apo-B, g/l), který přesněji odráží počet všech aterogenních částic, jež jsou obsaženy v různých aterogenních lipoproteinech (Very Low Density Lipoprotein – VLDL, Low Density Lipoprotein – LDL i malé LDL částice, Intermediate Density Lipoprotein – IDL). Cílová hodnota apo-B u nemocných s vysokým kardiometabolickým rizikem je pod 0,9 g/l, u nemocných s kumulací rizikových faktorů a nemocí až pod 0,8 g/l. Na problematiku reziduálního rizika a jeho ovlivnění se soustředila celosvětová iniciativa R³i (Residual Risk Reduction initiative), k jejímž aktivitám se hlásí i Česká republika prostřednictvím České společnosti pro aterosklerózu a jejího předsedy prof. R. Češky, který je spoluautorem základní listiny této iniciativy [21]. K iniciativě R³i se přihlásil i Český institut metabolického syndromu, o. p. s.

Pohled na KV riziko způsobené hyperglykemií se v poslední době změnil. Vliv hyperglykemie na makrovaskulární komplikace u diabetu 1. typu byl znám již dříve a studie UKPDS toto prokázala i pro nemocné s DM2. Tato studie provedená u nemocných s DM2 srovnávala účinek intenzivní léčby hyperglykemie oproti standardní léčbě a po přibližně pěti letech sledování se prokázalo, že intenzivně léčení diabetici měli významně méně ledvinových i očních komplikací (redukce relativního rizika o 28%) včetně makulopatie, tj. typické oční změny u DM2. Účinek v prevenci AVN však nebyl statisticky významný (snížení RR fatálních i nefatálních koronárních příhod o 16%, $p = 0,052$). Naproti tomu intenzivnější léčba TK byla u nemocných s DM2 ve studii UKPDS po prvních pěti letech úspěšnější: došlo k významné redukci nejen makrovaskulárních komplikací (RR sníženo o 36%), ale i cévních mozkových příhod (RR sníženo o 44%) a úmrtnosti související s DM2 (RR sníženo o 32%) [22].

Jak ukázaly nedávno ukončené tři prospektivní studie u nemocných s DM2 (studie ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular diseases: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation [23], VADT – the Veterans Affairs Diabetes Trial [24] i studie

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [25]), intenzivní léčba hyperglykemie oproti standardní léčbě diabetu ne-prokázala významné snížení rizika pro makrovaskulární komplikace, tj. pro AVN. Studie ACCORD byla dokonce předčasně ukončena, protože v intenzivně léčené větvi byla zjištěna vyšší mortalita na AVN oproti standardně léčené větvi [25]. Do těchto studií byli zařazeni nemocní s delší anamnézou DM2 a v intenzivně léčené skupině měli významně vyšší výskyt hypoglykemií, zvl. ve studii ACCORD, v níž byli nemocní léčení antidiabetiky intenzivně a rychle. Jiné výsledky přinesla studie UKPDS v prodlouženém sledování, tj. po deseti letech. Na rozdíl od předchozích studií zařadila UKPDS nově diagnostikované diabetiky 2. typu. U těchto nemocných se intenzivní terapie hyperglykemie vyplatila až po delší době, konkrétně za deset let sledování, kdy došlo k významnému poklesu výskytu a úmrtnosti na makrovaskulární komplikace, tj. na AVN [26]. Přestože došlo u nemocných s DM2 k postupnému vyrovnání hodnot glykovaného hemoglobinu i TK v obou sledovaných skupinách, diabetici původně intenzivně léčení na hyperglykemie měli menší výskyt AVN, zatímco diabetici dříve léčení intenzivně na TK ztratili tento protektivní účinek v prevenci AVN. Na základě těchto výsledků je zřejmé, že pokud se zahájí intenzivní léčba hyperglykemie bezprostředně po diagnostice DM2, významně se redukuje výskyt AVN. Proto byla vyslovena hypotéza tzv. „metabolické paměti“. Organizmus si v podstatě pamatuje dobu, po kterou byl vystaven hyperglykemie. Vzhledem k tomu, že je DM2 často dlouhá léta neodhalen, není zahájena dieta ani léčba antidiabetiky včas, a tak se vytvářejí nezvratné změny ve stěnách arterií a intenzivní léčba glykemie již není protektivní z hlediska prevence makrovaskulárních aterosklerotických komplikací. Zatímco léčba TK by měla být intenzivní po celý život diabetika, intenzivní léčba hyperglykemie je nejdůležitější bezprostředně po diagnostice hyperglykemie. Nabízí se hypotéza začít léčit porušenou glukózovou homeostázu dříve, tj. ve stadiu porušené lačné glykemie nebo porušené glukózové tolerance. Podle současných doporučení se však medikamentózní léčba antidiabetiky u prediabetických stadií zatím nedoporučuje. Metformin, který významně snižuje inzulinovou rezistenci a zlepšuje glykemickou homeostázu, je zatím doporučován až u nemocných s diagnostikovaným DM2. Thiazolidindiony jsou jeho velkým

konkurentem, neboť nejen redukuje glykemii, ale zlepšují i další rizikové faktory: snižují TK a zlepšují i lipidový profil (především pioglitazon). Jejich kardioprotektivní působení však není ještě u všech glitazonů zcela vyřešeno.

V neposlední řadě redukce hmotnosti, lépe řečeno snížení kumulované tukové tkáně v břišní dutině i v břišních orgánech, je velmi protektivní z hlediska snížení kardiometabolického rizika. Při snížení hmotnosti dochází u osob s MS nebo DM2 k rychlé redukci především abdominálního tuku, což se děje prostřednictvím zlepšení inzulínové rezistence během snížení energetického příjmu a zvýšení pohybu. Zvýšení pohybové aktivity je velmi důležité právě pro zlepšení senzitivity buněk svalů k vlastnímu inzulínu. Úbytek břišního tuku vede ke snížení aktivity SNS i kardiometabolického rizika. U neúspěšných osob, které nedokážou upravit svoje dietní a pohybové návyky, je možno použít známé léky k redukci hmotnosti, event. bariatrickou chirurgii, tj. endoskopicky provedenou bandáž žaludku, po které dochází nejen k redukci hmotnosti, ale i k úpravě kardiometabolického profilu.

Otázka chronického stresu a častějšího výskytu anxiózně depresivních poruch u osob s vysokým kardiometabolickým rizikem je další velmi zajímavou problematikou, kterou jsme se zabývali ve spolupráci s psychiatry Fakultní nemocnice Plzeň, ale jež by si zasloužila samostatné sdělení.

Závěr

Světlu hrozí v tomto století epidemie DM2, a proto vyhledávání osob v prediabetických stadiích, tj. osob s MS, a včasné ovlivnění jejich kardiometabolického rizika je jediná cesta, jak zastavit stoupající prevalenci DM2 a následně hrozící vzestup AVN a KV nemocnosti a úmrtnosti. V současné době by bylo potřeba vytvořit nové tabulky pro hodnocení kardiometabolického rizika. Tabulky, které by zohlednily nejen standardní kardiovaskulární rizikové faktory, ale i metabolické faktory včetně parametrů abdominální distribuce tuku, hladin glykemie a některých dalších lipidových parametrů, event. i kazuální klidovou tepovou frekvenci a vysoký normální TK.

Největší rezerva preventivního úsilí v předcházení nejčastějších AVN a metabolických chorob je stále v celospolečenském modelu prevence, tj. v modifikaci životního stylu. I když musíme připustit, že v posledních 15 letech se více rozvíjejí možnosti k realizaci pohybového i dietního režimu, vznikají organizované

cvičební programy, které jsou vedené profesionály, existují různá fitness centra, která zavádějí za pomoci tělovýchovných profesionálů individuální cvičební programy i s dietními radami a s vytvořením individuálního racionálního jídelníčku apod. Různé podniky si také uvědomují hodnotu zdraví svých zaměstnanců a umožňují jim nadstandardní preventivní prohlídky a pohybové vyžití. Myslím, že tudy vede nejúčinnější cesta k implementaci našich stále opakovaných doporučení zdravého životního stylu. Přesto tyto aktivity nejsou bohužel dostupné všem. Fitness centra navštěvují spíše mladí a zdraví lidé, výdělečně činní, kterým záleží více na vzhledu, tj. zlepšují svůj body building, než na udržení zdraví do pozdějšího věku. Často záleží nejen na motivaci, ale i na finančních a lokálních podmínkách. Je stále málo aktivit pro starší osoby s vyšším kardiometabolickým rizikem, event. již trpící chronickými nemocemi, které potřebují jiný přístup a event. také zároveň zdravotní dozor. Proto vznikl Český institut metabolického syndromu, který si kromě jiného stanovil i tyto cíle.

V oblasti lékařského modelu prevence máme široký sortiment léků pro nejrůznější rizikové faktory, i když stále čekáme na lék, který by řešil společné kardiometabolické riziko komplexně tak, jako to dokáže zdravý životní styl. Takovým nadějným lékem se zdál být rimonabant, který selektivně inhibuje CB1 receptory endokannabinoidního systému a pomáhá v odvykání kouření, redukci hmotnosti i úpravě lipidového metabolismu. Výsledky doposud provedených studií však nedávají vždy uspokojivé informace týkající se především snášenlivosti a vedlejších účinků, tj. nový výskyt depresivního syndromu, event. zhoršení již existující deprese [27].

Literatura

1. Wild S, Roglic G, Gree A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
3. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R (...Rosolová H) et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880–1890.
4. Califf RM, Boolell M, Haffner SM et al. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial. *Am Heart J* 2008; 156: 623–632.

5. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
7. The DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non-cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688–696.
8. Balkau B, Hu G, Qiao Q et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004; 47: 2118–2128.
9. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apo-B-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem* 2001; 34: 583–588.
10. Dobiášová M. AIP – Atherogenic index plazmy jako významný prediktor kardiovaskulárního rizika: od výzkumu do praxe. *Vnitř Lék* 2006; 52: 64–71.
11. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–1154.
12. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997; 11: S19–S27.
13. Silventoinen K, Pankow J, Lindström J et al. The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 451–458.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486–2497.
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation (IDF). *Diabet Med* 2006; 23: 469–480.
16. Rosolová H, Bláha V, Češka R et al. Vliv léčby fenofibrátem na rizikový profil nemocných s metabolickým syndromem a smíšenou dyslipidemií léčených ambulantně. *Vnitř Lék* 2007; 53: 339–346.
17. Chiave SE, Rexrode KM, Spiegelman D et al. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008; 118 (9): 947–954.
18. Bakris G, Molitch M, Hewkin A et al on behalf of the STAR investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–2597.
19. Patel A, ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE Collaborative Group: Effects of a fixed com-

bination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2007; 370: 829–840. [[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61303-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61303-8/fulltext)].

20. Vaverková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výběrem ČSAT: Vnitř Lék 2007; 53: 181–197.

21. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. A condensed positron paper by the Residual Risk Reduction Initiative (R3I). *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 319–335.

22. Holman RR, 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: 1565–1576.

23. ADVANCE Collaborative Group. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.

24. Duckworth W, Abraira C, Mortiz T et al for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in American veterans with type 2 diabetes (VADT). *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.

25. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.

26. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.

27. Van Gaal LF, Scheen AJ, Rissanen AM et al. Long-term Effect of CB1 blockade With Rimonabant

on Cardiometabolic Risk Factors: Two Year Results From the RIO–Europe Study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1761–1771.

Doručeno do redakce 20. 1. 2009

Přijato po recenzi 30. 1. 2009

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC

Centrum preventivní kardiologie,

II. interní klinika UK Praha,

Lékařská fakulta v Plzni,

Český institut metabolického syndromu, o. p. s.

ROSLOVA@fnplzen.cz