

New EU
MAGAZINE
of
MEDICINE



Téma:

**Diabetes
mellitus**

1/2



Odborný časopis o evropské medicině



- 6** Euro terapie
Hlavní článek, autor: Prof. MUDr. VLADIMÍR BARTOŠ, DrSc.: **Pozdní komplikace diabetu**
- 12** Euro terapie
MUDr. PAVLÍNA PIŤHOVÁ:
Makrovaskulární komplikace DM (makroangiopatie)
- 13** Euro terapie
doc. MUDr. MILAN KVAPIL, CSc., MUDr. MICHAELA PELI-KÁNOVÁ, MUDr. DENISA JANÍČKOVÁ-ŽDÁRSKÁ:
Diabetická retinopatie
- 16** Euro výzkum
MUDr. JANA LUPÍNKOVÁ, CSc.; MUDr. PETR WOHL:
Abstrakta studií
- 22** Euro novinky a stálice
článek redakce:
Potřebujeme k léčbě diabetiků 80 mg atorvastatinu v jedné tabletě?
- 24** Euro medikamenty
článek redakce:
Revolute v aplikaci inzulinu
- 26** Euro guidelines
MUDr. ANDREA VÍTOVÁ:
Standardy pro léčbu diabetické nohy
- 30** Euro farmakoeconomika
MUDr. TOMÁŠ DOLEŽAL:
Farmakoeconomické aspekty léčby diabetu
- 34** Euro právo
Mgr. FRANTIŠEK MÉSZÁROS:
Právo pozůstalých na opis zdravotnické dokumentace zemřelého
- 36** Euro duel
MUDr. ANDREA VÍTOVÁ:
Role atorvastatinu v léčbě hypercholesterolémie – monoterapie nebo kombinace?
- 38** Euro interview
JANA KURKOVÁ:
Andrew Palmer: Cílem je zjistit, která terapie je nejkvalitnější a zároveň nejlevnější
- 44** Euro plus
Prof. MUDr. ANDREJ DUKÁT, CSc.;
Metabolický syndróm:
- 49** Euro plus
Prof. MUDr. JÁN MURÍN, CSc.:
Kardiovaskulárne komplikácie metabolického syndrómu
- 52** Euro plus
RNDr. MILADA DOBIAŠOVÁ:
Aterogenní index plazmy

Šéfredaktor: MUDr. Juraj Minárik
Grafická úprava: HLAVEŠ – reklama – DTP – tisk,
Sazba: Kateřina Nováková
E-mail redakce: redakce@neumm.cz
Objednávky inzerce: inzerce@neumm.cz
Webové stránky: www.neumm.cz
Zkratka pro citace: NEUMM
Toto číslo vychází: 1. 9. 2006

Excerpotváno v Bibliografia Medica Čechoslovaca

Vydavatel:	Adresa redakce:
Medical Press s.r.o.	Medical Press, s.r.o., NEUMM
Holečkova 103/31	Boženy Němcové 1881/5
150 00 Praha 5	120 00 Praha 2
	Tel.: 224 240 832
	Fax: 224 240 833

ISSN:
1802-1298, MK ČR: E 15522

Distribuce:
Casus Direct Mail a.s., Žilinská 5, 141 00, Praha 41

Redakční rada

Předseda	as. MUDr. Martina Olejárová, CSc.
Členové	Prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc. RNDr. Milada Dobiašová Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc. Prof. RNDr. Ing. Stanislav Doubal, CSc. Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc. Prof. MUDr. Peter Kríštufek, CSc. Prof. MUDr. Jan Kasnička, DrSc. Prof. MUDr. Alois Martan, DrSc. PharmDr. Ján Mazag MUDr. Eva Medová Prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. Prof. MUDr. Ján Murín, CSc. Prof. MUDr. Jiří Neuwirth, CSc. Doc. MUDr. Karel Němček, CSc. Prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc. Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc. Prof. MUDr. Jan Šiváho, DrSc. Doc. MUDr. Marek Trněný, CSc. Prof. MUDr. Jiří Vítovc, CSc. Prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. jun.

Poradní sbor	MUDr. Miloš Bareš Doc. RNDr. Petr Kleméra, CSc. MUDr. Richard Kobza MUDr. Sylva Kobzová MUDr. Astrid Matějková MUDr. Ivo Minárik MUDr. Aleš Omáčka MUDr. Petr Smejkal
---------------------	--



Vážení čtenáři,

Iékařství a farmacie jsou a byly odjakživa pevnou a nedílnou součástí každé společnosti a neodmyslitelně ovlivňují její klima. Oblast zdravotnictví je dnes oborem podnikání jako každé jiné odvětví. Najdeme zde kvalitu s dlouhodobějšími cíli, dobře odvedené řemeslo i snahu snadno a rychle vydělat peníze. Jestliže dnes poukazujeme na to, že zdravotnictví je v krizi, v podstatě říkáme, že celá společnost je v krizi.

Jedním z nejvýraznějších znaků demokratické společnosti je otevřený přístup k informacím pro všechny. Informační nabídka na poli zdravotnictví je dnes obrovská. Jsme nuceni odlišit kvalitní informace od těch druhých a musíme je třídit. Jsme schopní se v této přesycenosti orientovat? Potřebujeme vůbec ještě další zdroje informací?

Když se po roce 1989 rozšířily možnosti komunikace s kolegy ze všech koutů světa, často jsme žášili, co vše je možné a kde se co a jak dělá. Mnohokrát také žášli jiní. Například nad tím, že tato malá země, již mnozí sotva zvládly zařadit mezi střední Evropy, dokáže vytvářet odborníky na celosvětové špičkové úrovni v oborech jako např. kardiologie, oftalmologie, ortopedie...

Nabízela se otázka: Jak jsme na tom vlastně my? Děláme medicínu horší nebo lepší než naši kolegové v Evropě?

Abychom Vám umožnili najít odpověď, rádi bychom Vám prostřednictvím časopisu, jehož první číslo právě držíte v ruce, přinášeli základní informace o novinkách a postupech v rámci probíraného tématu; pokusíme se nastinit mnohostrannost a specifiku vybraného tématu, ekonomické a etické otázky nevyjímejme.

Násří záměrem je však také poskytnout seriózní srovnaní praktické i teoretické medicíny v České republice a v zemích Evropské unie, a to v rozličných rovinách, které tento obor představuje. Komparativita tohoto typu v odborných medicínských časopisech není (až na výjimky) obvyklá; podle průzkumu agentur specializingovaných na výzkum trhu ji čtenáři velmi postrádají.

V tomto čísle NEUMM™ jsme učinili první pokus a požádali jsme autory, aby do svých příspěvků zařadili srovnání preventivních a terapeutických postupů v ČR, SR a ostatních zemích EU. Z tohoto úhlu pohledu může být velmi zajímavé zjistit, zda je naše medicína moderní, progresivní a na špiči v daném oboru nebo zda máme v porovnání s evropskými sousedy rezervy a měli bychom se za hranicemi inspirovat...

Časopis NEUMM™ Vám chce předkládat objektivní a kvalifikované informace. Věříme, že právě komparativní pojetí článku bude pro naše čtenáře přínosné a že si je přečtu se skutečným zaujetím. Komparativita prozatím nebyla standardním obsahem odborných publikací; než se tak stane, bude to cíhly trvat. Věříme, že časopis NEUMM™ se bude tímto směrem úspěšně vyvíjet a že každé další vydání NEUMM™ bude ve srovnání stále intenzivnější a zajímavější.

Prostřednictvím úvodního čísla Vám předkládáme první výsledky realizace našeho záměru. Posudte sami, mili čteňáři, zda se více či méně podařil.

Rádi bychom Vám i našemu novému magazínu popálili mnoho úspěchů a mnoho zajímavých informací, témat a povzbuzujících srovnání.

Vaši
Jana Kurková a Juraj Minárik

Pozdní komplikace DM

Diabetes mellitus, a to převážně diabetes typu 2, postihuje v současné době na světě téměř 140 milionů lidí; odhaduje se, že v roce 2025 dosáhne počtu 300 milionů. Sedavý životní styl, obezita a zvyšující se věk populace mají v rozvinutých zemích na tomto vzniku pravděpodobně hlavní vinu a předznamenávají svými pozdními komplikacemi i nárůst sociálních a zdravotních problémů. Už v současné době konzumují pacienti s diabetem dvojnásobné náklady z veřejných zdravotnických prostředků a dvakrát více využívají kapacity ambulantních i nemocničních poskytovatelů léčebné péče než pacienti bez diabetu. Je nařehavě nutné vypracovat systémový screening a systémovou prevenci diabetu a jeho komplikací na celém světě. Výbor pro realizaci SVD v ČR společně s výborem České diabetologické společnosti garantují v naší zemi realizaci záměru SVD včetně strategie screeningu a prevence diabetu a jeho komplikací ...

Prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc., IKEM

Makrovaskulární komplikace DM: diabetická nefropatie, retinopatie, neuropatie

V přehledu makrovaskulárních komplikací z pera autorů interní kliniky FN Motol docenta Kvapila se diskutuje o významu léčby diabetické neuropatie, nefropatie a retinopatie. Bylo prokázáno, že důslednou korekci hyperglykémie lze rozvoj těchto komplikací zabránit ...

doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.; MUDr. Michaela Pelikánová; MUDr. Denisa Janičková-Žďárská

Sekundární prevence makrovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu v PROactive studii + FIELD

Fibráty upravují typické poruchy lipidů u diabetes mellitus 2. typu, doposud však nebyla navržena žádná studie specificky uspořádaná tak, aby u tohoto onemocnění zhodnotila účinnost fibrátorů v prevenci kardiovaskulárních příhod.

Cílem studie FIELD bylo poskytnout randomizované důkazy o tom, zda výraznější fenofibrátor na diabetický typ poruchy lipidů znamenají nezávislý klinický přínos z hlediska kardiovaskulárních příhod ...

MUDr. Jana Lupinková, CSc.

Inzulin zlepšuje koronární perfuzi u diabetiků s ischemickou chorobou srdeční – možné důsledky pro praxi

Nemocni s diabetes mellitus 2. typu jsou ve vysokém riziku kardiovaskulárních příhod. Studie autorů Lautamäki a spol., publikovaná počátkem roku v časopise Diabetes, hodnotila vliv inzulínu na myokardiální perfuzi u 43 diabetiků 2. typu s rozvinutou formou ischemické choroby srdeční. U zdravých jedinců zlepšuje podání inzulínu průtok koronárním řečištěm, ale u diabetiků 2. typu nebyl dosud tento jev popsán ...

MUDr. Petr Wohl, IKEM

Inzulinová rezistence a blokátor angiotenzin II. typ 1 receptoru

Zhodnocení vlivu léčby ACE a ARB blokátorů na zlepšení inzulinové rezistence je literárně kontroverzní, v různých studiích jsou použity odlišné metody verifikace inzulinové rezistence, ale použití hyperinsulinové euglykemické clampu jako zlatého standardu není běžné. Experimentální studie s ACE a ARB blokátory poukázaly na možné ovlivnění metabolických pochodů cestou PPAR-gamma. Význam těchto dat je v současné době velmi důležitý, protože bude-li dokázán jejich potenciální metabolický účinek, bude nutné změnit strategii léčby diabetu, hypertenze i metabolického syndromu ...

MUDr. Petr Wohl, IKEM

Atorvastatin 80 mg: Potřebujeme k léčbě diabetiků 80 mg atorvastatinu v jedné tabletě?

Atorvastatin se používá v klinické praxi v České republice již několik let. Je indikován k léčbě izolované i smíšené hyperlipoproteinémie s převahou zvýšení cholesterolu. Atorvastatin je navíc jako jediný statin indikován u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolémii. V současné době přichází na trh 80 mg atorvastatinu v jedné tabletě. Jaké bude jeho využití u diabetiků?

Článek redakce

Revolute v aplikaci inzulínu: inhalační a transdermální formy

K tradiční injekční subkutánní formě aplikace inzulínu přibudou zřejmě v blízké době dvě revoluční novinky: inhalační aplikaci forma v ČR zaregistrována pod názvem Exubera a transdermální forma U-strip™. V případě Exubery jde o novinku nejen v léčbě diabetu, ale jedná se i o první aplikaci lečiva, určeného k systémové aplikaci inhalační cestou. Tato novinka by mohla otevřít další možnosti využití inhalační aplikace v medicině, například v léčbě roztroušené sklerózy, infekcí aj.

Článek redakce

Standardy pro léčbu syndromu diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy je jednou z nejdražších pozdních komplikací diabetu. Navzdory tomu je problematika diabetické nohy podceňována. Ačkoli se v průběhu posledních let zásadně změnil pohled na terapii diabetu a s ním spojených komplikací, současně doporučené postupy a novinky bohužel často zůstávají pouze v povědomí diabetologů a mimo oblast specializace pronikají zvolna.

MUDr. Andrea Vítová



Efektivita terapeutických intervencí u diabetu 2. typu

Výskyt diabetu má vzestupnou tendenci – v roce 2025 bude podle odhadů celosvětově na 333 milionů diabetiků, v České republice se počet diabetiků blíží číslu 700 000. Cílem terapie je dostatečnou kompenzaci krátkodobých parametrů (hodnota glykémie, glykovaného hemoglobinu) zabránit vzniku dlouhodobých komplikací.

Celá řada zahraničních studií ukazuje, že léčba komplikací diabetu převyšuje 50 % nákladů na léčbu této diagnózy (v USA cca 60 %, ve Švédsku 58 %, v UK 60 % apod.). To znamená, že nedostatečná kompenzace/léčba diabetu přinese v budoucnu značný nárůst nákladů na léčbu dlouhodobých komplikací a naopak nové léčebné metody a účinnější léky mohou přes svou vyšší cenu přinést úspory v budoucnosti.

MUDr. Tomáš Doležal, ČFES

Právo pozůstalých na opis zdravotnické dokumentace zemřelého

V rámci lékařské praxe se téměř všichni lékaři setkávají s požadavky pacientů či jejich příbuzných na poskytnutí nejrůznějších informací. Ve většině případů se jejich poskytnutí děje bezproblémově, když se ve své podstatě jedná o nedilní součást vztahu mezi lékařem a pacientem. Jsou však i případy, kdy je – af již oprávněn či nikoli – poskytnutí informací odprávno nebo poskytnuté informace nejsou přesné a úplné. Mezi právo na informace o zdravotním stavu a možnost nahlížení do zdravotní dokumentace patří nepochybně i právo žádat opis ze zdravotnické dokumentace.

Mgr. František Mészáros

Monoterapie nebo kombinační léčba dyslipidémie u DM?

Studii, které by hodnotily účinnost kombinované terapie atorvastatinu s fibráty u izolované hypercholesterolémie nebo u smíšené hyperlipidémie, je velmi málo. Při kombinaci atorvastatinu s fibrátem dochází k dalšímu poklesu LDL-cholesterolu i TAG a je dosaženo lepšího lipidového profilu než při monoterapii představované samotněm statinem nebo fibrátem. Fibráty příznivě ovlivňují HDL-cholesterol. V poslední době je velká pozornost věnována selektivním inhibitorům absorpcie cholesterolu, které podobně jako více než 50 let používané fytosteroly zabraňují vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě. Léčba ezetimibem v dávce 10 mg je spojena s poklesem LDL-cholesterolu o 16 až 19 %.

MUDr. Andrea Vítová

Dr. Andrew Palmer

Farmakoeconomika a modelování se začaly rozvíjet v Austrálii, kde byly také na začátku devadesátých let vydány první závažné pokyny pro tuto disciplínu. Následovala Kanada, USA a nyní se přidává i mnoho jiných zemí. Slibně se tato oblast začíná rozvíjet i v České republice a na Slovensku. Je třeba říci, že v mnoha zemích není modelování

primárně požadováno (například ve Švýcarsku), ale tam, kde si lidé uvědomují potřebu farmakoeconomiky, vystává i přirozená potřeba modelování a důležitost výpočtu QALY."

Jana Kurková

Metabolický syndróm.

Úvod do problematiky a definice.

Prevalenci metabolického syndromu je fažsí celkom presne stanoví pre rozdielnosť kritérií v definiciach, ale v populácii USA je prítomná u 22,8 % mužov a 22,8 % u žien. Sú zjavne aj výrazné rozdiely v prevalencii tohto syndromu medzi rôznymi etnickými skupinami a geografickými oblasťami, ale i v krajinách strednej Európy. Akolové však, pre bežnú dennú diagnostiku vo všetkých krajinách súva sa doporučujú celkom jednoduché merania: obvod pasa, vyšetrenie lipidov a glykémie a meranie krvného tlaku.

Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.

Kardiovaskulárne komplikácie metabolického syndrómu

U pacientov s DM súme sa domedávna tradične „venovali“ hlavne liečbu hyperglykémie, ale dnes vieme, že treba liečiť súčasne ďalšie prítomné rizikové faktory, tj. dyslipidémiu, hypertenziu aj obezitu. Nakolko osoby s MS majú zvýšené riziko vzniku KVO dávno pred objavením sa porušenej glukózovej tolerancie/diabetu 2. typu, tak sa metabolický syndróm samotný stal terčom primárnej prevencie makrovaskulárneho ochorenia.

Prof. MUDr. Ján Murin, CSc.

AIP

Není pochyb, že zvládnutí metabolického syndromu představuje komplexní medicínský problém a specifický ekonomický problém pro jakýkoli zdravotní systém (podporovaný více nebo méně ze státních prostředků). Proto by měla být věnována maximální pozornost výzkumu parametrů, kterých by mělo být při léčbě metabolického syndromu dosaženo. V současné době je v popředí zájmu aterogenní profil plazmy jako zásadní prediktor rizika, který je podmíněn velikostí subpopulací jednotlivých lipoproteinů. S ohledem na komplexnost problému byla na základě epidemiologických studií zkonztruována řada algoritmů a indexů, které se snaží kvantifikovat hlavní KV rizika. S výjimkou poměru celkového a HDL cholesterolu jsou však algoritmy poměrně komplikované a nesnadno použitelné v praxi. A poměr TC/HDL-C se týká koncentrace cholesterolu v plazmě a s rozložením subpopulací jednotlivých lipoproteinů souvisí jen vzdáleně.

Index, který pro sledování velikosti subpopulací jednotlivých lipoproteinů a tím pro sledování KV rizika využívá nejlépe, je logaritmicky transformovaný molární poměr triglyceridů a HDL cholesterolu /Log(TG/HDL-C), tzv. aterogenní index plazmy – AIP.

RNDr. Milada Dobíšová

Pozdní komplikace diabetu

Prof. MUDr. VLADIMÍR BARTOŠ, DrSc.

Centrum diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny Praha

Klíčová slova: diabetes – vaskulární komplikace – ateroskleróza – prevence

NEUMM 2006; 1^o 6-11

Abstrakt

V přehledném článku zaměřeném na pozdní vaskulární komplikace diabetu jsou stručně uvedeny patogenetické mechanismy diabetické mikroangiopatie a rizikové faktory aterosklerózy, která je základním klinickým projevem makroangiopatie. Vzhledem k výrazné vyšší prevalence diabetiků typu 2 je pozornost zaměřena především na problematiku chronických komplikací u tohoto typu diabetu. Je zdůrazněna důležitost časné prevence této komplikaci, která se v podstatě kryje s eliminací rizikových faktorů aterosklerózy. Mezi ně patří vedle známých komponent metabolického syndromu mikroalbuminurie a zejména progredující diabetická nefropatie. Z klinických projevů jsou připomenuty ischemická choroba srdeční, cerebrovaskulární příhody a erektilní dysfunkce. Při stále rostoucím počtu diabetiků na světě je nutné vyvinout důsledná preventivní opatření, založená na včasné diagnóze diabetu typu 2, a tím i na včasné prevenci vaskulárních komplikací.

Diabetes mellitus tvoří skupinu metabolických onemocnění, charakterizovaných hyperglykémií v důsledku relativní nebo absolutní nedostatečnosti sekrece inzulínu, resistencí na účinek inzulínu nebo obojího. Chronická hyperglykémie agravuje oba defekty svou glukózovou toxicitou¹. S progressivní hyperglykémií se inzulinová sekrece i senzitivita sníží, při kompenzaci glykémie je tomu naopak. Při stálém pokoru v metodách monitorování glykémie, v technice aplikace inzulínu i při stále účinnějších perorálních antidiabetických by neměl být pro edukovaného pacienta problém udržovat euglykémii. I když diabetes patří mezi metabolické choroby s iniciální poruchou metabolismu uhlovodanů, tuků a bílkovin, jsou pro pacienty největšími riziky poruchy vaskularizace. S dobou trvání diabetu a chronické hyperglykémie jsou diabetici stále více ohrožováni funkčními i morfologickými změnami orgánů, které mnohdy spějí až k selhání. Nejčastěji jsou postiženy v důsledku poškození arterií a kapilár očí, ledvin a nervy, v důsledku poškození středních a velkých tepen srdece, mozek a dolní končetiny. Vaskulární patologie je dvojího typu: mikroangiopatie s postižením kapilár, jejichž bazální membrána se ztloušťuje a způsobuje poruchu permeability, jak to známe v glomerulech ledvin a v sítnici a makroangiopatie s postižením středních a velkých tepen aterosklerotickými změnami. Z hlediska prevalence převažují mikroangiopatické změny u diabetiků typu 1 a makroangiopatické změny u diabetiků typu 2, ale zdaleka to není pravidlo a v pokročilejších stádiích choroby se najdou obě vaskulární formy u obou typů diabetu.

V etiopatogenezi vaskulárních komplikací jsou mezi oběma typy diabetu genetické rozdíly; také metabolické a environmentální mechanismy nejsou identické, avšak spo-

lečným faktorem je chronická hyperglykémie, která určuje vývoj patogenetických cest. Nesporný vliv má neenzymatická glykace proteinů², která vede ke vzniku pokročilých produktů glykace (AGE), způsobujících ve tkáních řadu funkčních i strukturálních změn. Reaktivní dikarbonyly v tomto procesu působi jako prekurzory pro AGE a mají na tkáň toxicický efekt³. Glukózou indukovaná aktivace protein kinázy C (PKC) zvyšuje hladinu diacylglycerolu ve tkáních s důsledkem zvýšení produkce extracelulárních hmot, cytokinů, růstových faktorů a proliferace buněk cévní stěny. Hyperglykémie zvyšuje rizika vaskulárních změn působením na agregaci desítček, snižováním fibrinolytické aktivity a zvyšováním aktivátoru inhibitoru plasminogenu (PAI-1)⁴. Pseudohypoxie tkání v důsledku polyolové cesty⁵ vychází ze zjištění, že glukóza se konvertuje na sorbitol účinkem aldózo-reduktázy a dále na fruktózu účinkem sorbitoldehydrogenázy s konečným efektem alterace redox potenciálu a vaskulární dysfunkci. Všechny tyto mechanismy a řada dalších vedou k akceleraci aterosklerózy u nemocných s diabetem. Ateroskleróza je důsledek komplexních interakcí mezi genetickými, metabolickými a environmentálními faktory. Je řada důkazů, že v procesu vzniku vaskulárních komplikací diabetu hraje důležitou roli geny⁶ a hledají se, které z nich mohou mít větší význam pro susceptibilitu k angiopatiím a které naopak mohou patogenetický proces potlačovat. Z metabolických faktorů není pochyb o vlivu dyslipidémie a přibývají doklady o významném vlivu postprandiální glykémie⁷. Z pragmatických hledisek má u diabetiků největší význam způsob stravování a fyzická aktivity, které musíme zahrnovat mezi nejdůležitější environmentální faktory. Velká pozornost se věnuje metabolickému syndromu, a to nejen v souvislosti s diabetem typu 2 a s aterosklerózou, ale v poslední době i s řadou dalších chorob, např. kolorektálním karcinomem. Problematice metabolického syndromu je věnováno samostatný dodatek, nebudu zde proto tuto velmi důležitou problematiku probírat.

Vaskulární komplikace diabetu

Je sporné, zda přívlastek pozdní pro označení chronických komplikací vystihuje adekvátně hlavní rizika diabetu, protože by mohl zavádět lečáře i pacienty k domněnce, že na jejich řešení je dost času až v pozdním průběhu diabetu. Je však prokázáno, že výše uvedené patogenetické faktory probíhají většinou už od počátku choroby, působí latentně a ty metabolické a exogenní můžeme včas eliminovat nebo alespoň omezovat. V tomto směru má určitou výhodu diabetes 1. typu, kdy je diagnóza evidentní už od prvních klinických projevů choroby, i když tomu tak není v době inzulity, kdy nemoc už latentně probíhá, ale zatím nemá metabolické defekty. O diabetu 2. typu je dobré známo, že uplyne poměrně dlouhá doba – někdy 7 až 10 let – od začátku onemocnění, tj. od začátku relativního nedostatku inzulínu k prvním klinickým projevům choroby. V této době už působí metabolické patogenetické faktory vaskulárních lézí, aniž je to patrné, a tedy aniž se proti tomu může intervenovat. Je dobré známo, že pacienti dobře snášejí hyperglykémii do poměrně dost vysoké hodnoty. Jsou zprávy o tom, že v době diagnózy

diabetu typu 2 se zjišťují klinické projevy makroangiopatie ve 40 % a hypertenze a dyslipoproteinémie až v 50 % případů. Není výjimkou, že se diagnóza diabetu typu 2 stanoví až po odeslání pacienta k léčení umělou ledvinou.

K hlavním cílům terapie diabetu patří prevence chronických komplikací. Z tohoto hlediska jsou na tom lépe diabetici 1. typu, protože inzulinoterapie vyžaduje pravidelné lékařské kontroly včetně základních preventivních vyšetření. Mezi ně už dnes běžně patří časné oftalmologické vyšetření, při kterém se včas rozpoznává lehká neprilisné retinopatie⁸. Může se tak v pravou chvíli dospět k laserové fotoangiografaci sítnice, která je jedinou prokazatelnou prevencí ztráty zraku. Podobně pravidelným sledováním mikroalbuminurie lze brzo rozpoznat incipientní nefropatiu a intenzifikovanými léčebnými opatřeními zabránit progresi dalšího postižení ledvin. Méně běžným z triády mikroangiopatie je časná diagnóza diabetické neuropatie, i když její nejčastější senzorickou formu může znít každý ambulantní diabetolog nebo praktický lékař. Tento problematika bude v tomto časopisu věnována větší pozornost v článcu o syndromu diabetické nohy. Obtížnějším problémem prevence chronických komplikací je diabetes 2. typu, protože jeho předpokladem je včasná diagnóza a správná klasifikace. Řešením by bylo vyšetřování glykémie u všech osob starších 40 let a u mladších s hypertenzí, dyslipidémií, obezitou a rizikovou rodinnou anamnézou⁹. Preventivní opatření se v podstatě kryje s prevencí atherosklerózy, kterou jsou ohroženi diabetici obou typů, ale vzhledem k převaze počtu diabetiků typu 2 a jejich vyššímu věku se zdravotnický problém týká nejvíce jich. Jde tedy o eliminaci rizikových faktorů atherosklerózy, která by měla být organizována systematicky už od diagnózy diabetu bez ohledu na věk pacienta.

Diabetes mellitus jako významný rizikový faktor atherosklerózy

Atheroskleróza se u diabetiků liší od osob bez diabetu v několika skutečnostech: vykypuje se 2× až 4× častěji, ženy jsou postiženy stejně často jako muži – v tomto směru diabetická žena ztrácí výhodu, že je žena – atheroskleróza vzniká v mladém věku, rychleji postupuje a postižení je dílnější včetně lokalizace v menších tepnách. Premenopauzální diabetická žena ztrácí veškerou ochranu před atherosklerózou, kterou ji jinak poskytují ženské pohlavní hormony. Společným mechanismem diabetu typu 2 a atherosklerózy je syndrom inzulinové rezistence, jehož známé a v tomto časopisu podrobněji popisované klinické projevy se většinou sdružují i představují v celku i nezávisle na sobě rizikové faktory atherosklerózy.

U diabetiků má pochopitelně centrální úlohu porucha metabolismu glukózy. Existuje řada multicentrických studií, dokazujících nezávislý vztah mezi kardiovaskulární mortalitou a kontrolou glykémie u diabetiků 2. typu. Například observační verze známé UKPDS prospektivní diabetické studie¹⁰ ukázala, že na každé zvýšení glykohemoglobinu o 1 % připadá přibližně 10% zvýšení rizika ischemické choroby srdeční. V jiné studii¹¹ u téměř 12 000 nediabetických probandů, sledovaných v průměru 7,7 roku, činila kardiovaskulární mortalita při normoglykémii 14,3 % a při iniciální glykémii nad 7,0 mmol/l 24,3 %, což byl statisticky významný rozdíl. Větší význam než glykémii nalačno se připisuje postprandiální

glykémii, respektive hodnotě glukózy v krvi za 2 hodiny při orálním glukózovém tolerančním testu¹², který by se neměl zatracovat a který má značnou prediktivní hodnotu pro kardiovaskulární komplikace. Jsou informace i o průvodní postprandiální hyperlipidémii¹³, která zvyšuje validitu kardiovaskulárního rizika.

Podle britských údajů¹⁴ mají dospělí diabetici roční mortalitu kolem 5,4 % - dvojnásobnou než nediabetici – a jejich životní šance jsou v průměru o 5 až 10 letů menší. Riziko morbiditě bez ohledu na typ diabetu ukazuje tabulka. Pro diabetiky 2. typu mají hlavní zdravotnický význam infarkt srdece a aterotromboembolizace mozku, první tři se týkají hlavně problematiky diabetu typu 1.

Tabulka 1. Riziko morbidity diabetiků v porovnání s nediabeticky

Komplikace	Relativní riziko
Slepota	20
Selhání ledvin	25
Amputace	40
Infarkt myokardu	2-5
Iktus	2-3

Hypertenze patří k rizikovým faktorům komplikací diabetu stejně jako hyperglykémie a měla by se pravidelně sledovat a důsledně korigovat. Požadavky na optimální krevní tlak jsou u diabetiků přísně, nejlépe pod 120/80 mmHg. Připisuje se význam i izolované systolické hypertenze. V již zmíněné studii UKPDS byla prokázána spojitost systolické hypertenze se všemi komplikacemi diabetu 2. typu s výjimkou katarakt. Každý pokles systolického tlaku o 10 mmHg znamenal snížení rizika smrti o 15 % a infarktu myokardu o 11 %. Užitečný pohled o stavu komplikací diabetu v České republice přinesla nedávná epidemiologická studie¹⁵, jejíž součástí bylo i zjištění, že u diabetiků 2. typu se hypertenze vyskytovala v 76 % případů, ale asi 7 % z nich nebylo dostačeně léčeno.

K bezpečně prokázaným rizikům atherosklerózy u diabetiků patří proteinurie a mikroalbuminurie, která neznamená jen riziko progrese nefropatie, ale u diabetiků 2. typu je i obecným signálem dysfunkce endotelu, tedy ukazatelem systémového poškození cévní stěny. Přítomnost mikroalbuminurie u osob s metabolickým syndromem je spojena s vyšším rizikem výskytu ischemické choroby srdeční a také vyšším výskytem kardiální smrti. Mezi průběhem diabetické nefropatie od stadia persistentní mikroalbuminurie až po stadium selhání ledvin nacházíme přímý vztah s kardiovaskulární morbiditou i mortalitou. V době stále se zlepšujících výsledků hemodialýzy a transplantace ledvin neumírají diabetici v důsledku nefropatie, nýbrž v důsledku kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací.

Erektilní dysfunkce se u diabetiků většinou pokládá za důsledek autonomní neuropatie, i když příslušná porucha vaskularizace může mít i organický podklad a může být časným projevem atherosklerózy. V nedávné studii 21 221 mužů průměrného věku 58,6 let, u kterých byla indikována

nukleární perfuze myokardu, byla zjištěna erektile dysfunkce u 54,8 % případů. Koronární onemocnění bylo závažnější a ejekční frakce levé komory srdeční byla statisticky významně nižší než u osob bez erektile dysfunkce. Multivariantní analýza prokázala, že erektile dysfunkce u diabetiků je nezávislým prediktorem těžké koronární léze¹⁶.

Z makrovaskulárních komplikací diabetu se věnuje nejvíce pozornosti ischemické chorobě srdeční a jejím projevům. Je známou klinickou zkušeností, že kardiovaskulární onemocnění u diabetiků probíhá často „němě“ bez zřetelných příznaků. Někdy nestačí k průkazu ischemických koronárních lézí ani pravidelné elektrokardiografické vyšetření, které zejména u diabetiků 2. typu pokládáme za důležité pro sekundární prevenci. Pokročení pro zlepšení diagnózy atherosklerotických změn jsou moderní kardiovaskulární zobrazovací metody¹⁷, které se mohou uplatnit v preklinických stádiích. Patří k nim už osvědčené ultrasonografické měření tloušťky stěny zevní karotidy a další nukleární a echokardiografické metody, které umožňují precizní poznání změn v koronárních tepnách a v myokardu. Z praktického hlediska mají velký význam běžně prokazatelné změny, na jejichž podkladě lze stanovovat prognózu kardiovaskulárních komplikací diabetu. Ve výše citované britské studii¹⁴ je citovaná tabulka o predikci kardiovaskulární smrti diabetiků.

Tabulka 2. Predikční faktory kardiovaskulární mortality

Diabetes 1. typu	Diabetes 2. typu
Manifestní nefropatie	Průkaz koronární choroby
Hypertenze	Proteinurie
Kouření	Glykovaný hemoglobin
Mikroalbuminurie	Hypertenze

Je zřejmé, že názory se liší podle jednotlivých studií a sledovaných populací a jejich stylu života.

Nemenším problémem jsou cerebrovaskulární komplikace. Diabetes je po hypertenzi druhým nejčastějším etiologickým faktorem nemehemoragičkého ischemického iktu¹⁸ a jejich kombinace zvyšuje incidenci a mortalitu drasticky¹⁹. Větší kauzální vliv než trvání diabetu má glykémie na láčno, a to nezávisle na ostatních známých rizikových faktorech. Implikuje to postulát intenzifikované kontroly glykémie i u diabetiků typu 2, i když je nutno brát zřetel na rizika hypoglykémie zejména u starších osob. Odhaduje se, že 85 % akutních cévních mozkových příhod má aterotrombotický původ a zbytek jsou ikty hemoragičké, častěji intracerebrální než subarachnoideální. Riziko vzniku aterotrombotického iktu je u diabetiků 2× až 3× vyšší než u nediabetiků, ale hemoragičký iktus a tranzitorní ischemická ataka mají stejný výskyt jako nediabetická populace. Pacienti s diabetem mají větší sklon k irreverzibilnímu poškození mozků, drobné lákunární infarkty jsou běžné. U diabetiků je vyšší mortalita, jsou častěji recidivy, závažnější neurologické nálezy a větší invalidita. Za hlavní opatření pro prevenci dalšího iktu se pokládá důsledná anti-hypertenzivní léčba, která je důležitější než udržování euglykémie. V UKPDS studii měl každý diabetik se systolickým tlakem krve mezi 125 a 142 mmHg dvakrát větší riziko iktu než osoba s nižším tlakem krve²⁰. Když se ovšem po letech

hodnotili potomci účastníků známé Framinghamské studie obráceně, z pohledu incidence iktu bylo zjištěno, že metabolický syndrom je více prevalentní a je více významný nezávislým faktorem pro iktus než diabetes 2. typu²¹.

Protože aterotrombóza je globální příčinou kardiovaskulární morbidity a mortality, vzniká otázka, zda se rizikové faktory a způsoby léčení v jednotlivých zemích světa liší. K nalezení odpovědi se spojili pracovníci z USA, Japonska, Francie, Německa a Taiwanu k ziskání dat od praktických lékařů ze 44 zemí o pacientech s prokázanými a dobré definovanými atherosklerotickými chorobami²². Od 67 888 osob starších 45 let ziskali údaje o rizikových faktorech a jejich prevenci. Profil rizikových faktorů byl v jednotlivých zemích podobný a celkově činil: hypertenze 81,8 %, hypercholesterolémie 72,4 %, diabetes 44,3 %, nadváha 39,8 %, obezita: 26,6 %, morbidní obezita 3,6 %. Kouření bylo zjištěno ve 14,4 %, nedostatečné léčení hypertenze v 50 % a nepoznána hyperglykémie u 4,9 %. U osob, které neměly diabetes, byla nalezena zvýšená glykémie na láčno v 36,5 %. Tato velká mezinárodní studie konstatovala, že klasické kardiovaskulární rizikové faktory jsou běžné ve všech regionech a jsou většinou nedostatečně léčené a kontrolované.

Diabetes mellitus, a to převážně typu 2, postihuje v současné době na světě téměř 140 milionů lidí; odhaduje se, že v roce 2025 dosáhne počtu 300 milionů²³. Sedavý životní styl, obezita a zvyšující se věk populace mají v rozvinutých zemích na této eskalaci pravděpodobně hlavní vinu a předznamenávají svými pozdními komplikacemi i eskalaci sociálních a zdravotnických problémů. Už v současné době konzumují pacienti s diabetem dvojnásobné náklady k veřejných zdravotnických prostředků a dvakrát více využívají kapacity ambulantních i nemocničních poskytovatelů léčebné péče než pacienti bez diabetu²⁴. Je naléhavé nutné vypracovat systémový screening a systémovou prevenci diabetu a jeho komplikací na celém světě.

Tohoto problému si byli vědomi diabetologové už v roce 1989, kdy iniciovali setkání zástupců relevantních vládních organizací v Evropě se zástupci organizací diabetických pacientů a dalších významných institucí a formulovali tzv. Saint-Vincentskou deklaraci (SVD), která se má stát nosným programem péče o diabetiky v zemích EU při formování státní zdravotní politiky. Výbor pro realizaci SVD v ČR společně s výborem České diabetologické společnosti garantují v naší zemi realizaci záměru SVD včetně strategie screeningu a prevence diabetu a jeho komplikací. Konkrétním výrazem plnění tohoto záměru bylo vypracování Standardů péče o diabetiky včetně doporučení k edukaci diabetika, které byly publikovány v odborných časopisech a jsou veřejně přístupné v internetu na adresě www.diab.cz. Velmi významnou roli v tom hráje edukace, která je nezbytnou a nenahraditelnou součástí úspěšného léčení nemocného s diabetem a hlavní zbraní v prevenci pozdních komplikací. Cíle edukace mohou přinášet užitek jen tehdy, budou-li do její činnosti zapojeni všichni lékaři, kteří přicházejí do styku s diabetiky, tedy nejen diabetologové, ale i praktičtí lékaři a odborníci z dalších oborů. V Centru diabetologie působí odborné edukační pracovnice, které vedle pomoci pacientům jsou schopny instruovat o optimálních formách edukace i sestry a lékaře z první linie. V Centru diabetologie IKEM například dvě erudované edu-

→ dynamická
→ spolehlivá
→ profesionální



Outsourcing léčivých přípravků

www.axonia.cz

kační sestry poradí za týden 40 diabetikům, jak se vyrovnat s diabetem nejen dietou, ale také moderní léčbou inzulinem, sebekontrolou a správnou péčí o nohy. Spádová oblast edukační poradny s adekvátním personálním – 2 edukační diabetologické sestry, 1 edukační dietní sestra – a technickým vybavením by měla být ideálně pro 200 000 obyvatel. V praxi tomu tak zatím není ani v centrech diabetologie.

Prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc.

Jana Zajice 17, 170 00 Praha 7
Telefon: 724028964
e-mail: vlba@medicon.cz

LITERATURA

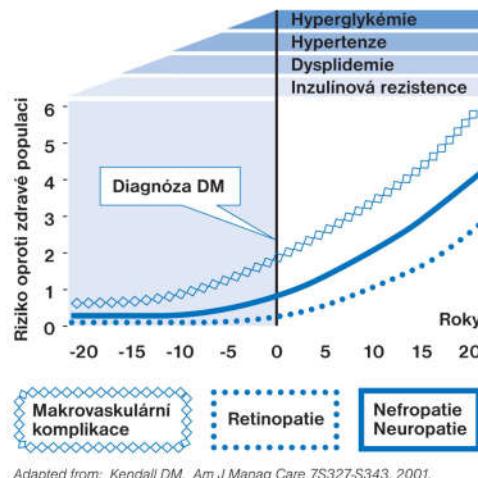
1. Yoki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocrine Rev* 1992; 13: 415.
2. Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia* 2001; 44: 129-46.
3. Chellam P, Nagaraj RH. Protein crosslinking by the Maillard reaction: Dicarbonyl-derived imidazolium crosslinking in aging and diabetes. *Arch Biochem Biophys* 1999; 368: 98-104.
4. Vinik AI, Erban T, Park TS et al. Platelet dysfunction in type II diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1476-85.
5. Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF et al. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *New Engl J Med* 1987; 316: 599-606.
6. Rogus JJ, Warram JH, Krolewski AJ. Genetic studies of late diabetic complications. *Diabetes* 2002; 51: 1655-62.
7. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA1c interrelationship in type 2 diabetes. Implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 2023-9.
8. Sosna T, Bouček P, Fišer I. Diabetická retinopatie. Diagnostika, prevence a léčba. Jiří Cendelin 2001.
9. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu. Česká diabetologická společnost www.diab.cz
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J* 2000; 321: 405-12.
11. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A et al. Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: a marker for a worse prognosis. *Am Heart J* 2001; 141: 485-90.
12. Heneefeld M, Koehler C, Schaper F et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in nondiabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999; 144: 229-35.
13. Kuizon D, Gordon SM, Dolmatch BL et al. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
14. Donnelly R, Emsley-Smith AM, Gardner ID et al. Vascular complications of diabetes. *Brit Med J* 2000; 320: 1062-66.
15. Škrha J za výbor České diabetologické společnosti: *Diabetes mellitus 2002 v České republice – epidemiologická studie*. *Diab Metab Endokrinol Výž* 2005; 8: 5-12.
16. Min JK, Williams KA, Okwuosa TM et al. Prediction of coronary heart disease by erectile dysfunction in men referred for nuclear stress test. *Arch Intern Med* 2006; 166: 201-5.
17. Maggi P, Bellasi A, Ratti C. Ischemia imaging and plaque imaging in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2787-94.
18. Bartoš V. Diabetes a iktus. *Diab Metab Endokrinol Výž* 2000; 3:227-232.
19. Hu G, Sarti C, Jousilahti P et al. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke* 2005; 36: 2538-43.
20. Davis TME, Millns H, Stratton IM et al. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus. UKPDS 29. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1097-103.
21. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB et al. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *Arch Intern Med* 2006; 166: 106-11.
22. Bhatt DL, Steg G, Ohman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *J Am Med Ass* 2006; 295: 180-9.
23. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
24. Beckman TJ. Regular screening in type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2004; 115:19 – 27.



Komplikace DM 2. typu

Profesor Bartoš se ve svém příspěvku věnoval především patogenezi makrovasculárních komplikací diabetu a zdůraznil význam jejich intenzivní léčby vzhledem k tomu, že jsou nejčastější příčinou zvýšené morbidity mortality pacientů s diabetem 2. typu. Prof. Bartoš dále uvádí, že v době diagnózy diabetu má až 40 % pacientů rozvinutou makroangiopatiю. Agresivní léčbou těchto komplikací statiny, antihypertenzivy typu inhibitorů ACE, úpravou životního stylu, pohybového režimu a stravovacích návyků lze jejich děsivou bilanci úspěšně vylepšit.

V následujícím přehledu mikrovasculárních komplikací z pera autorů interní kliniky FN Motol docenta Kvapila se diskutuje o významu léčby diabetické neuropatie, nefropatie a retinopatie. Bylo prokázáno, že důslednou korekcí hyperglykémie lze rozvoj těchto komplikací zabránit. Vzhledem k tomu, že v patogenezi diabetu 2. typu se objevuje ve vysokém procentu kombinace inzulinové rezistence a deficience, chtěli bychom upozornit na atraktivní, ale pořád málo využívanou možnost kombinace metforminu s derivátem sulfonylurey (např. glimepiridu).



Makrovaskulární komplikace diabetes mellitus (makroangiopatie)

MUDr. PAVLÍNA PIŤHOVÁ

Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

NEUMM 2006; 1st 12-13

Jako diabetickou makroangiopatiю označujeme aterosklerotické projevy na velkých (elastických a muskulárních) tepnách diabetiků. Jejich důsledky jsou nejčastější příčinou zvýšené úmrtnosti, nemocnosti a zhoršené kvality života těchto pacientů. Příčinou jsou změny průsvitu až uzávěry tepen, k nimž vedou tukové, vazivové a trombotické změny v tunica media a tunica intima cévní stěny.

Projevy aterosklerotického postižení tepen u diabetiků se zásadním způsobem neliší od nediabetiků kvalitativně, ale odlišují se kvantitativně – u pacientů s diabetes mellitus se vyskytují zhruba 2x až 4x častěji, ženy jsou postiženy stejně často jako muži, makroangiopatie vzniká v mladším věku a rychleji progrese, postižení je difúznější a týká se i menších cév (až v 80 % případů jsou postiženy tepny dolních končetin distálně od arteria poplitea; v případě koronárních tepen je postižení difuzní a multisegmentární – tzv. choroba tří tepen). Obecně platí, že incidence aterosklerózy u diabetiků je vyšší a klinická manifestace časnější než u nediabetiků.

Etiopatogeneze urychlené aterosklerózy u diabetiků není dosud plně objasněna. Kromě obecných rizikových faktorů

rů aterosklerózy je třeba počítat s dalšími přidatnými riziky, u diabetes mellitus se uplatňuje především kumulace rizik jako je inzulinová rezistence, hyperinsulinémie, hypertenze, dyslipidémie, poruchy fibrinolýzy a hyperglykémie. Nicméně hyperglykémie zhoršuje funkci endotelu, usnadňuje průnik monocytů přes endotel, způsobuje glykaci částic LDL-cholesterolu a kolagenu, usnadňuje oxidaci částic LDL-cholesterolu, a tím i jejich vstup do makrofágů scavengerovými receptory, což vede k „usnadnění“ vzniku aterosklerotických plátů.



O závažnosti problému aterosklerózy u diabetiků svědčí skutečnost, že až 75 % nemocných s diabetes mellitus umírá na komplikace kardiovaskulární a cerebrovaskulární

Mezi klinické manifestace diabetické makroangiopatie patří ischemická choroba tepen dolních končetin, ischemická choroba srdeční a ischemická choroba mozkových tepen.

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je akutní nebo chronická porucha srdeční funkce, vzniklá na podkladě nedostatečného krevního zásobení myokardu při ateroskleróze věnčitých tepen. Mortalita na ICHS je u diabetiků 2x až 3x vyšší než u nediabetiků. Postižení věnčitých tepen u diabetiků bývá difuzní, multisegmentální, typická je tzv. choroba tří tepen. Diabetici mají též vyšší potřebu revaskularizačních výkonů (tj. balónkových angioplastik, stentů a by-passů) než nediabetici, infarkt myokardu míívá u nich častěji nebolelivý průběh a úmrtnost na něj je 2x vyšší než u nediabetiků. Klinický obraz ICHS je modifikován větším rozsahem a progresí aterosklerotických lází, výšším rizikem srdečního selhání a současnou neuropatií, která postihuje vegetativní systém (a známky nebolelivého průběhu infarktu). Prognóza nemocného ovšem často nekoreluje jen s rozsahem aterosklerotických lází, ale je ovlivněna také kvalitou plátů (na chronických, stenozačujících plátech, které mají silnou fibrinovou vrstvu, vznikají trombotické komplikace méně často než na nestabilních plátech), funkci endotelu a hemookagulačními změnami. Po ischemické chorobě srdeční jsou druhou nejčasnejší příčinou smrti cévní příhody mozkové (CMP). U osob s diabetes mellitus je prevalence CMP trojnásobná proti nediabetické populaci. U 13 % osob s diabetem ve věku nad 65 let se vynese CMP. Riziko recidivy CMP je u diabetu dvojnásobné. Paradoxně je incidence transiente ischemického příhod u pacientů s diabetem nižší proti nediabetikům, což je vysvětlováno vyšší tendencí k dokonání příhody.

Ischemická choroba tepen dolních končetin (ICH DK) je u diabetiků častá. Typické je zejména difuzní postižení běrových tepen, které je velmi obtížně přístupné revaskularizačním výkonům. Intermittentní klaudiace, jako typický projev ICH DK u nediabetiků, nebývá často vzhledem k neuropatií u diabetiků přítomno. Vzhledem k periferní lokalizaci uzávěrů mohou být i obtíže velmi atypické, klaudiaci bolesti mohou vznikat v oblasti prstů či nártů. ICH DK u diabetiků se často projeví přímo až syndromem diabetické nohy ischemické etiologie s defekty a často i gangrénami.

Léčba diabetické makroangiopatie spočívá především v úpravě rizikových faktorů, tj. hyperglykémie, hypertenze, obezity, dyslipidémie a prokoagulačního stavu (kyselina acetyllosalicylová). Samozřejmostí je úprava „ovlivnitelných“ rizikových faktorů, tj. zákaz kouření a dodržování diabetické a antisklerotické diety. Důležitou součástí prevence i intervence diabetické makroangiopatie je tedy i důsledná a opakovaná edukace pacientů.

MUDr. Pavlína Piťhová
Interní klinika UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
pavlapithova@mediclub.cz

Diabetická retinopatie

DENISA JANÍČKOVÁ ŽDÁRSKÁ, MICHALA PELIKÁNOVÁ, MILAN KVAPIL
Diabetologické centrum Fakultní Nemocnice v Motole

Klíčová slova: retinopatie, endoteliální dysfunkce, exsudace, neovaskularizace, IRMA

NEUMM 2006; 1st 13-14

Diabetická retinopatie je závažnou chronickou mikroangiopatickou komplikací, která je nejčastější příčinou ztráty zraku u dospělých.

U diabetiků s délkou trvání choroby nad 30 let je prevalence až 90 % postižení sítnice. Z toho asi 50 % nemocných má známky proliferativní diabetické retinopatie. Ke dni 31. 12. 2000 bylo v České republice registrováno 11,3 % diabetiků s DR, z toho 2,5 % pacientů s proliferativní DR a 0,3 % nemocných s jednostrannou či oboustrannou amauražou v důsledku DR. Bohužel, tato čísla se stále zvyšují. Právě retinopatie a její klinická manifestace s postupným zhoršováním visu je pacienty s diabetes mellitus často hodnocena jako nejzávažnější a nejvíce limitující postižení organismu.

Vznik a progrese závisí na délce trvání diabetu, jeho metabolické kompenzaci, hodnotách krevního tlaku a lipogramu. Hyperglykemie je zodpovědná za tvorbu pozdních produktů glykace, tvorbu vazooktivních faktorů, za hemoreologické změny (vyšší viskozita krve), za hyperosmotické přetížení oka v důsledku sorbitolu, ztrátu pericytů kapilár sítnice. Dlouhodobá hyperglykemie vede především k poruše mikrocirkulace ve smyslu zvýšeného průtoku a ke kapilární hyperpermeabilitě. Vyšší propustnost kapilár vede k průniku plazmatických proteinů a lipidů do sítnice se vznikem typických exsudátů na očním pozadí. Díky snížené fibrinolytické a antitrombinové aktivitě cévní stěny při přítomné endotelální dysfunkci, dochází k tvorbě mikrotrombů vedoucích k cévním uzávěrům a vzniku ischemických ložisek. Postupně dochází k dilataci kapilár se vznikem mikroaneuryzmat, urychlený průtok krve kapilárami vede ke snížené oxigenaci tkáně spolupodlející se na progresi diabetické retinopatie. Aktivované růstové faktory (IGF-1-insulin growth factor, sítnicový angogenní růstový faktor,...) vedou k novotvorbě cév a proliferaci vaziva, nejzávažnější abnormalitě diabetické sítnice. Tahem vaziva je zapříčineno odchlepni sítnice, novotvorené cévy jsou fragilní a snadno krvácí. Krvácení do sklivce (hemofthalmus) je častou bezprostřední příčinou ztráty zraku.

Diabetickou retinopatiю dělíme na nonproliferativní (NPDR) a proliferativní (PDR). Klasifikace umožňuje hodnotit dynamiku progrese DR, indikovat léčbu a frekvenci kontrol. Charakteristika DR jsou uvedeny v následující tabulce.

Při **NPDR** jsou zrakové funkce jsou ovlivněny dvěma mechanismy: různým stupněm uzávěru kapilárního řečiště s následnou ischemií makulární krajiny (ischemická makulopatie) nebo zvýšením vaskulární permeability vedoucí k edému (exsudativní makulopatie). Prosakováním extravasátu do sítnice dochází k hromadění žlutých lipoproteinových depozit ve vnější vrstvě sítnice, kde vytváří obraz tvrdých ložisek většinou kolem mikroaneuryzmat. Intraretinální hemoragie jsou dle lokalizace a velikosti děleny na tečkovité, čárkovité a plošné. Často jsou přítomny intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA). Při okluzi kapiláry ve vrstvě nervových vláken dochází k ischemii s následným porušením axoplasmatického toku vytvářejícím bělavé vatovité ložisko. Vény nepravidelného kalibru vytvářejí obraz podobný korálkům.

PDR je charakterizována tvorbou neovaskularizací. Obvykle prorůstají do sklivcového prostoru nebo subretinálně a stávají se zdrojem rozsáhlých hemoragií se všemi důsledky. Závažnost novotvořených cév je dána jejich velikosti, lokalizaci, kalibrem a množstvím doprovodné fibrózni tkáně.

Tabulka 1. Klasifikace diabetické retinopatie

Stádium	Nález na očním pozadí
Nonproliferativní DR	
počínající a středně pokročilá	tvrdé exsudáty mikroaneuryzma mikrohemoragie intraretinální hemoragie cévní změny v oblasti makuly
pokročilá	vatovité exsudáty venózní abnormality intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA) ischémie sítnice
Proliferativní DR	neovaskularizace na sítici a/nebo papile trakční amoce sítnice intravitreální krvácení

Diabetická retinopatie je nejčastější formou diabetické oftalmopatie, avšak **oko může být u diabetiků postiženo i jiným způsobem**. Dříve a častěji se objevuje glaukom, kataraka, může dojít k rozvoji parézy III., IV., VI. hlavového nervu, závažnou komplikací je neuropatie optického nervu vedoucí k náhlému poklesu zraku.

Diagnostiku provádí oftalmolog na základě biomikroskopického a oftalmoskopického vyšetření v uměla navozené mydiráze. Doplňujícím vyšetřením může být fluorescenční angiografie, která posoudí funkční stav cév. Vyšetření oftalmologické musí podstoupit každý nemocný s recentní diagnózou DM, při negativním nálezu se vyšetření opakuje každoročně, při patologickém nálezu se opakuje po 6 měsících a častěji. Cílem screeningu je pravidelné vyšetřování pacientů s DM a zachycení počátečních projevů DR, sledování vývoje onemocnění a včasně zasáhnutí vhodnými terapeutickými metodami v případě vývoje DR nebo komplikací,



vznikajících v souvislosti s DM (šedý zákal, neovaskulární glaukom).

Terapie je svizelná, nicméně ústředním bodem je ovlivnění rizikových faktorů, tj. dosažení těsné kompenzace, normalizace krevního tlaku, zákaz kouření, úprava lipidogramu, velmi důležitá je laserová fotoagulace. Studiem prokázaný je efekt identifikovaného inzulinového režimu, popisována je i terapeutická účinnost některých perorálních antidiabetik (gliclazid). Z chirurgických intervencí se nabízí vitrectomie, která může zlepšit význam u nemocných s hemoptalmem.

Diabetická retinopatie představuje **závažnou orgáno-vou komplikaci** diabetes mellitus, která může vést i v dnešní době k nevratnému postižení zraku. Léčba je obtížná a nekauzální, proto je stěžejní ve snížení prevalence a progrese účinná prevence, kterou je výborná metabolická kompenzace diabetu.

Citace:

- Bartoš, V., Pelikánová, T. a kolektiv: Praktická diabetologie, Praha: Maxdorf Jesenius, 2000.
Pelikánová Terezie: Diabetologie a vybrané kapitoly s metabolismem, Praha: Triton, 2003.
Perušičová Jindra a kolektiv: Trendy soudobé diabetologie, svazek 3, Galén, 1999.

Zkratky:

- DR diabetická retinopatie
NPDR nonproliferativní diabetická retinopatie
PDR proliferativní diabetická retinopatie
IRMA intraretinální mikrovaskulární abnormality
HbA_{1c} glykovaný hemoglobin

Abstrakta studií

Sekundární prevence makrovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu v PROactive studii

(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): randomizovaná, placebem kontrolovaná studie.

MUDr. JANA LUPÍNKOVÁ, CSc.

Centrum diabetologie IKEM, Praha

NEUMM 2006; 1st 16

Úvod

Pacienti s diabetem 2. typu mají vysoké kardiovaskulární riziko. Thiazolidindiony, vazbu na receptor v aktivující proliferaci peroxisomů (PPAR γ), zajišťují trvalé zlepšení kontroly glykémie, a přímo tak zlepšují inzulinovou senzitivitu. Přímé inzulínsenzitizující působení thiazolidindionů může snižovat kardiovaskulární riziko pomocí řady mechanismů, nezávislých na účinku snížení koncentrace glukózy v krvi (jejich protizánětlivý účinek postihuje ústřední mechanismus ate-rosklerózy). Thiazolidindiony přímo snižují inzulinovou rezistence, a vedou tak k úpravě řady klinických, biochemických a humorálních projevů metabolického syndromu.

Cíl studie

Cílem studie PROactive bylo zjistit, zda pioglitazon redukuje makrovaskulární morbiditu a mortalitu u vysoce rizikových nemocných s diabetem 2. typu.

Metodika

Do randomizované multicentrické (321 center v 19 zemích Evropy) 34,5 měsíců trvající studie kontrolované placebem bylo zařazeno 5 238 pacientů s diabetem 2. typu s již prokázaným kardiovaskulárním onemocněním. Tito nemocní byli randomizováni do skupiny léčené pioglitazonem v dávce od 15 mg do 45 mg (n = 2605) nebo placebem (n = 2633) v kombinaci s jejich současnou léčbou (s hypoglykemizujícími léky a kardiovaskulární terapií). Průměrný věk pacientů

byl $61,8 \pm 7,7$ let, trvání diabetu 4 až 14 let. Primárním sledovaným ukazatelem byla doba mezi počátkem léčby a prvním výskytem úmrtí z jakékoli příčiny, nefatálního infarktu myokardu (vč. němého infarktu myokardu), cévní mozkové příhody, akutního koronárního syndromu, revaskularizace koronárních tepen nebo tepen dolních končetin a amputace nad kotníkem. Sekundárním sledovaným ukazatelem byla doba do výskytu úmrtí z jakékoli příčiny, nefatálního infarktu myokardu (kromě němého infarktu myokardu) a cévní mozkové příhody.

Výsledky

Nejméně jednu příhodu z primárního cíle mělo 514 z 2605 pacientů v pioglitazonové skupině a 572 z 2 633 pacientů v placebové skupině (HR 0,90, 95% CI 0,80-1,02, p = 0,095). Sekundární cíl dosáhlo 301 pacientů v pioglitazonové skupině a 358 v placebové skupině (HR 0,84, 95% CI 0,72-0,98, p = 0,027), jak ukazuje obrázek 1. Srdeční selhání bylo důvodem k hospitalizaci 6 % (149 z 2 065) pacientů v pioglitazonové a 4 % (108 z 2 633) v placebové skupině. Mortalita na srdeční selhání se mezi skupinami nelišila.

Závěr

U pacientů s diabetem 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem pioglitazon statisticky významně snížil kombinovaný ukazatel celkové mortality, nefatálního infarktu myokardu a cévních mozkových příhod (o 16 %). Thiazolidindiony se jeví jako bezpečné léky a jsou obecně dobře tolerovány. Přírůstek váhy a retence tekutin spolu s rostoucím rizikem edémů jsou nejproblematičtějšími vedlejšími účinky terapie thiazolidindiony.

LITERATURA

- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, on behalf of 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: 1279-89.



STUDIE FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)

MUDr. JANA LUPÍNKOVÁ, CSc.

Centrum diabetologie IKEM, Praha

NEUMM 2006; 1st 17

Úvod

Fibráty upravují typické poruchy lipidů u diabetes mellitus 2. typu, doposud však nebyla navržena žádná studie specificky uspořádaná tak, aby u tohoto onemocnění zhodnotila úlohu fibrátů v prevenci kardiovaskulárních příhod.

Cíl studie

Cílem studie FIELD bylo poskytnout randomizované důkazy o tom, zda výrazné účinky fenofibrátů na diabetický typ poruchy lipidů znamenají nezávislý klinický přínos z hlediska kardiovaskulárních příhod.

Tabulka 1: Výsledky studie FIELD

Příhoda	Placebo (n = 4900)		Fenofibrát (n = 4895)		p
	Počet (%)	Počet na 1000 paciento-roků	Počet (%)	Počet na 1000 paciento-roků	
Primární cíl					
Koronární příhody	288 (6 %)	11,7	25 (5 %)	10,4	0,16
Koronární úmrtí	93 (2 %)	3,7	110 (2 %)	4,4	0,22
Nefatální IM	207 (4 %)	8,4	158 (3 %)	6,4	0,010
Sekundární cíl					
Kardiovaskulární příhody	683 (14 %)	29,0	612 (13 %)	25,8	0,035
Kardiovaskulární mortalita	127 (3 %)	5,1	140 (3 %)	5,6	0,41
Celková mortalita	323 (7 %)	12,9	356 (7 %)	14,2	0,18
Všechny cévní mozkové příhody	175 (4 %)	7,1	158 (3 %)	6,4	0,36
Koronární revaskularizace	364 (7 %)	15,0	290 (6 %)	11,9	0,003
Všechny revaskularizace	471 (10 %)	19,7	380 (8 %)	15,8	0,001

Převzato z Lancet 2005; 366: 1849-61

Závěr

Studie FIELD neprokázala snížení celkové ani kardiovaskulární mortality u diabetiků pomocí léčby fenofibrátem. Léčba fibráty je velmi bezpečná, počet nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem, nenahrazuje však léčbu statiny. Budeme-li na diabetiky pohlížet jako na nemocné v sekundární prevenci nebo alespoň jako na nemocné s vysokým kardiovaskulárním rizikem, pak by mělo být základem léčby dosažení cílových hodnot cholesterolu přede vším pomocí statinu. Ke statinu pravděpodobně budeme do kombinace moci přidat i fibrát, mortalitní údaje o této kombinaci jsou očekávány v roce 2009, kdy bude ukončena studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes).

Metodika

Ve studii FIELD bylo randomizováno 9 795 diabetiků (ve věku 50 až 75 let) s cholesterolom 3,0 až 6,5 mmol/l a s triglyceridy 1,0 až 5,0 mmol/l na léčbu mikronizovaným fenofibrátem (200 mg) nebo placebem. Trvání studie od randomizace bylo průměrně 5 let.

Výsledky

Studie prokázala snížení kardiovaskulárních příhod (p = 0,035), ale při současném statisticky nevýznamném vzestupu celkové mortality (p = 0,18) i zvýšení kardiovaskulární mortality (p = 0,41). Při retrospektivní analýze dospěli autoři k závěru, že hlavní příčinou byl téměř dvojnásobný počet nemocných léčených statinem v průběhu studie (v placebové věti) oproti věti s aktivní léčbou. Proto také rozdíly v lipidovém spektru, které byly významné po prvních čtyřech měsících léčby, byly na konci studie poměrně malé. Při analýze podskupin byl větší účinek fenofibrátu na primární cíl pozorován u nemocných bez známé ischemické choroby srdeční a u nemocných s nízkým HDL-cholesterolom. Výsledky studie FIELD ukazuje tabulka 1.

LITERATURA

- The FIELD study investigators: Effects 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: 1849-61.



www.neumm.cz

New EU MAGAZINE of MEDICINE



**Zaregistrujte si Vaši
adresu pro bezplatné
zasílání časopisu
NEUMM!**

www.neumm.cz

*Inzulin zlepšuje koronární perfúzi
u diabetiků s ischemickou chorobou
srdeční – možné důsledky pro praxi*

MUDr. PETR WOHL

Centrum diabetologie IKEM

NEUMM 2006; 1st 19.

Nemocni s diabetes mellitus 2. typu jsou ve vysokém riziku kardiovaskulárních příhod. Studie autorů Lautamäki a spol. publikovaná počátkem roku v časopise Diabetes hodnotila vliv inzulinu na myokardiální perfúzi u 43 diabetiků 2. typu s rozvinutou formou ischemické choroby srdeční. U zdravých jedinců zlepšuje podání inzulinu průtok koronárním řečištěm, ale u diabetiků 2. typu tento jev dosud nebyl popsán. Průměrný věk nemocných byl (63 ± 7 let), metabolická kompenzace diabetu hodnocena hladinou glykovaného hemoglobinu ($7,1 \pm 0,9$ %). Průtok krve myokardem byl hodnocen za klidových podmínek a během zátěže metodou SPECT (single-photon emission-computed tomography), echokardiografii a selektivní koronarografii. Měření myokardiálního průtoku bylo provedeno za lačných podmínek a během inzulin stimulovaných podmínek v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu ($n=43$) a dále během adenosinem ($140 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ po dobu 7 min.) indukované hyperémie ($n=6$) s použitím PET (positron emission tomography) a ^{15}O – značené H_2O . Myokardiální průtok byl statisticky významně snížen v ischemických oblastech ve srovnání s neischemickými částmi myokardu ($p < 0,0001$) a po aplikaci inzulinu došlo k vzestupu průtoku ve srovnání s klidovou hodnotou ($p < 0,0001$). Inzulin zvýšil myokardiální průtok o 13 % v ischemických oblastech a o 22 % v neischemických oblastech. Inzulin tedy zlepšuje koronární perfúzi, a to jak v ischemic-

kých, tak v neischemických oblastech myokardu u diabetiků 2. typu s ischemickou chorobou srdeční. Tyto výsledky by mohly částečně podporovat pozitivní výsledky aplikace inzulinu u akutních koronárních syndromů klinických studiích.

Jaký by mohl být význam výsledků této studie pro praxi?

Intenzivní inzulinová léčba a léčba hyperglykémie je v současné době velmi studována u diabetiků i nediabetiků. Diabetici jsou ve stejně rizikové skupině ICHS jako nediabetici po prodělaném koronárním příhodě. Hyperglykémie je prokázáným nezávislým prediktorem mortality. DIGAMI-1 studie (Diabetes mellitus insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction) prokázala snížení mortality a morbidity v intenzivní léčbě skupině inzulinem-glukózou-kaliem (GIK) infuze. Studie, která podpořila výsledky DIGAMI -1, byla CREATE-ECLA, ve které byla snížena rekurence ischémie u skupiny léčené GIK infuzí. DIGAMI-2 však nepotvrdila vliv léčby inzulinem na zlepšení dlouhodobé prognózy diabetiků s ICHS, účinek této infuze byl hodnocen jako neutrální. V studii Lautamäkoho a spol. byl navíc efekt inzulinu na myokardiální průtok krve aditivní i přes současně aplikovanou interferující medikaci (betablokátory). Z praktického hlediska je kontrola glykémie a léčba inzulinem u akutních koronárních syndromů stále jedním ze základních postupů, které se mohou podílet na zlepšení prognostických ukazatelů.

LITERATURA

1. Riika Lautamäki at al. Insulin improves myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 55: 511-516, 2006

*Inzulinová rezistence a blokátory
angiotensin II typ 1 receptoru
(potenciální metabolické účinky)*

MUDr. PETR WOHL

Centrum diabetologie IKEM

NEUMM 2006; 1st 19-23.

Inzulinová rezistence (IR) hraje zásadní roli v progresi atherosklerózy a je spojena s vyšší kardiovaskulární mortalitou a morbiditou (Haffner at al. 1998, Laakso at al. 1997). IR v metabolismu glukózy je běžným nálezem u diabetiků 2. typu a u oběžních jedinců. IR je pravděpodobně základní z řady klinických, biochemických a humorálních odchylek, které souhrnně označujeme jako metabolický syndrom, do kterého zahrnujeme esenciální hypertenze, dyslipoproteinémii, viscerální obezitu, endotelovou dysfunkci a další odchylky (Reaven at al. 1988). V roce 2005 byla vypracována nová klasifikace metabolického syndromu, kdy byl dán zájem na abdominální obezitu a poruchy glukózové homeostázy. Nově byla upravena hodnota lačné glykémie, která byla snížena na 5,6 mmol/l z původních 6,1 mmol/l (IDF 2005). Velmi významnou součástí je hypertenze, která je v současné době

intenzivně studována s ohledem na patogenetické mechanismy inzulinové rezistence, diabetes mellitus a kardiovaskulární choroby a jejich vzájemné vztahy.

Studie s inhibitory angiotenzinového systému inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory) a blokátory angiotenzin II typ 1 receptoru (ABR blokátory) z posledního období prokázaly snížení incidence diabetes mellitus 2. typu (Grassi at al 2002, Linholm at al. 2003, Dahlöf at al 2002, Kurtz at al 2005). Mechanismus, který vede ke snížení výskytu diabetes mellitus 2. typu v těchto studiích, není v současné době znám. Potenciálním mechanismem se jeví parciální agonistická aktivita PPAR-gamma, některých ABR inhibitorů, která by mohla příznivě ovlivnit inzulinovou rezistenci, hladiny lipidů a některé další metabolické pochody zodpovědné za vznik cévních komplikací (Pershadsingh at al 2005, Benson at al. 2004). Zuhodnocení vlivu léčby ACE a ABR blokátorů na zlepšení inzulinové rezistence je literárně kontroverzní, v různých studiích jsou použity odlišné metody verifikace inzulinové rezistence, ale použití hyperinzulinového euglykemického clampu jako zlatého standardu není běžné (Grassi at al 2003, Linholm at al 2003, Deroza at al 2004, Vitale at al 2005 , Pershadsingh at al 2005 Fogari at al. 1998, Fogari at al 2001, Paolisso at al. 1997). Experimentální studie s ACE

a ABR blokátorů poukázaly na možné ovlivnění metabolických pochodů cestou PPAR-gamma. Význam těchto dat je v současné době velmi důležitý, protože bude-li dokázán jejich potenciální metabolický účinek, bude nutné změnit strategii léčby diabetu, hypertenze i metabolického syndromu.

ABR ovlivnění PPAR-gamma receptorů

PPAR-gamma jsou nukleární receptory, které mají vliv na genovou expresi v metabolismu lipidů a glukózy, v současné době jsou již prokázány účinky tzv. thiazolidindionů (TZD). Studie s TZD prokázaly, že podání těchto preparátů může vést ke snížení míry inzulinové rezistence a zlepšení metabolické kompenzace diabetu u nemocných s diabetes mellitus 2. typu. Nevýhodou TZD je častý vzestup hmotnosti po zahájení léčby, sklon k retenci tekutin a tvorbu otoků (Schupp at al 2005). Aktivace syntetických agonistů PPAR-gamma TZD vedla ke zřetelnému zlepšení inzulinové sensitivity, poklesu lačné glykémie, lačné insulinémie a hladiny sérových triacylglycerolů (Staels at al 2005). Rozdíl úplních agonistů PPAR-gamma TZD a ABR je dán i tím, že parciální agonismus PPAR-gamma je spojen se snížením celkové genové exprese; je tedy ovlivněn menší počtem cílových genů regulovaných PPAR-gamma. (Benson at al 2004). Přesné mechanismy, experimentálně zodpovědné za metabolické účinky parciálních agonistů PPAR-gamma, nejsou známy.

V posledním období bylo publikováno, že některé ABR blokátorы (telmisartan, irbesartan, losartan) mohou mít podobnou strukturální homologii s PPAR-gamma ligandem pioglitazonem, a tím mohou aktivovat tyto nukleární receptory (Benson at al 2004).

V experimentálních studiích s ABR blokátory bylo prokázáno, že parciální aktivace PPAR-gamma je nezávislá na jejich blokující aktivitě k angiotenzinu typu 1 receptoru. PPAR-gamma funguje jako transkripční regulátor v tukovém tkáni, kde reguluje četné geny zahrnuté do metabolismu lipidů a glukózy (Schupp at al. 2006).

Potencionální mechanismy, kterými by mohly být ABR zodpovědné za antiaterosklerotický účinek, jsou:

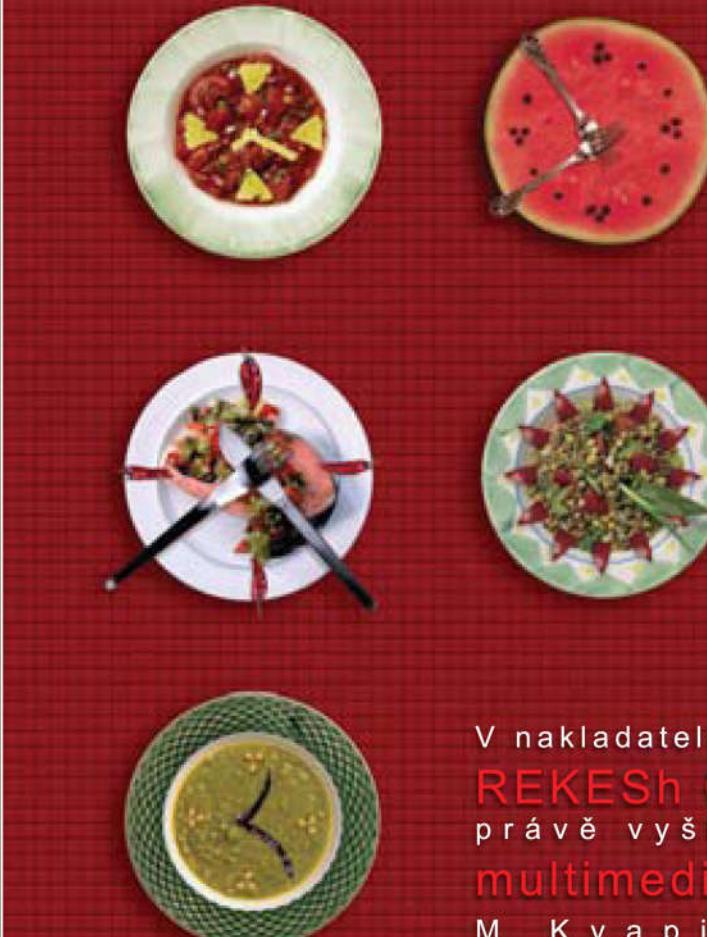
1. Vliv na inzulinovou signální kaskádu, zlepšení inzulinové sensitivity.
 2. Vliv na zlepšení průtoku krve tkánem.
 3. Snižení oxidačního stresu a protizánětlivé účinky.
 4. Snižení sympathetických aktivit.
 5. Vliv na adipogenezu, snížení hladiny mastných kyselin a triacylglycerolů, zvýšení inverzního transportu cholesterolu, snížení HDL cholesterolu.
 6. Snižení krevního tlaku.
- (Kurtz at al. 2004)

Vliv ABR na poruchy substrátové utilizace při inzulinové rezistenci nebyl klinicky ani experimentálně dosud zhodnocen.

Telmisartan se jeví jako nejúčinnější agonista PPAR-gamma, ze skupiny ABR (Benson at al 2004). Výhodou je, že tento účinek je zprostředkován již běžnými terapeutickými dávkami oproti losartanu (Kurtz at al 2004, Schupp at al. 2006). Experimentální studie s inzulin-resistentními jedinci,

obezitou, diabetes mellitus 2. typu identifikovaly defekt mitochondriální oxidativní fosforylace, která je asociovaná se zvýšenou akumulací lipidů a triacyglycerolů ve svalovém tkáni (Kelly at al. 2002). Ze skupiny ABR je telmisartan schopen zvýšit expresi PKC 1 genu, který kóduje fosfoenolpyruvatkarboxikinázu (PEPCK-C). PEPCK-C je zodpovědná za snížení hladiny mastných kyselin mechanismem zvýšení syntézy glycerolu a opětovné esterifikace mastných kyselin cestou aktivace PPAR-gamma (Tordjaman at al 2003, Benson at al 2004). Navíc je popsáno, že telmisartan snižuje o 60 až 70 % expresi acetyl-CoA-karboxylázy 2 (ACC2); tato inhibice vede k současnemu snížení syntézy mastných kyselin a ke zvýšení jejich oxidace (Kelly at al 2002, Tordjaman at al. 2003). Právě ACC2 je jedním z hlavních regulátorů metabolismu mastných kyselin ve svalu, tento enzym zvyšuje koncentraci malonyl CoA, který je inhibitorem karitin palmitoyltransferázy, klíčového enzymu regulujícího vstup mastných kyselin do mitochondrie a jejich využití. Zajímavým nálezem je, že pioglitazon ani irbesartan neměl vliv na ACC2 ve srovnání s telmisartanem. (Benson at al 2004). Efekt telmisartantu byl však prokázán ve skupině potkanů dietně intervenovaných dietou s vysokým obsahem tuku a sacharidů, ale nikoliv ve skupině myší typu Zucker, tedy u geneticky determinovaného modelu mutace leptinového receptoru. Zde se nabízí hypotéza, zda by mohl být benefit léčby telmisartantu závislý na intaktním leptinovém signálnizačním systému (Benson at al 2004). In vivo ale chybí dosud jasné důkazy o účinku telmisartantu na inzulinovou sensitivitu, metabolismus glukózy a lipidů. Zatím bylo publikováno několik málo studií, ve kterých se zlepšily parametry lipidového metabolismu, kdy došlo k poklesu sérových hladin lipidů (Derosa at al 2004, Benson at al 2004, Vitale at al 2005). V jiné studii došlo k signifikantnímu poklesu glykovaného hemoglobinu (HbA1c) při použití relativně nízké dávky telmisartantu (20 nebo 40 mg/den) ve srovnání s candesartanem (8 mg/den); rovněž byl signifikantní pokles lačné insulinémie u diabetiků 2. typu (Honjo at al 2005). Studie na 18 nemocných s diabetes mellitus 2. typu léčených deriváty sulfonilurey a hypertenzí prokázala vzestup hladiny adiponectinu, pokles hs-CRP, lačné insulinémie a lipidů ve skupině telmisartantu (40 mg/den) oproti skupině léčených valsartanem (80 mg/den) a candesartanem (8 mg/den) (Miura at al 2005).

Losartan je dalším ze skupiny ABR, u kterých je prokázána agonistická aktivita PPAR-gamma (Schupp at al 2004, Benson at al 2004). Z velké randomizované a multicentrické studie LIFE vychází snížení výskytu diabetes mellitus o 25 %, ale v této studii byl současně použit betablokátor se suspektním prodiabetickým účinkem (Dalhof at al 2002). Mechanismus, kterým dochází ke snížení výskytu diabetes mellitus, není dosud znám, ale právě potencionální ovlivnění PPAR-gamma se jeví jako možný mechanismus. Zajímavým nálezem bylo zjištění, že losartan, který je aktivně metabolizován v játrech cestou cytochrom P450 (isoenzym CYP2C9), se rozpadá na dva základní metabolity – EXP3174 a EXP3179. EXP3174 má až desetinásobnou afinitu k AT1 receptoru ve srovnání s vlastním losartanem, ale EXP3179 tuto vlastnost postrádá. Soudí se, že právě EXP3179 může mít pleiotropní účinky a parciální agonistickou aktivitu PPAR-gamma. EXP3179 je dále molekulárně podobný indometacincu (inhibitor cyklooxygenázy-COX), který je rovněž aktivátorem PPAR-gamma (Schupp at al 2006). Losartan rovněž zvyšuje hladinu



DIABETES MELLITUS

V nakladatelství
REKESh Comp
právě vyšlo nové
multimediální CD
M K v a p i l
Diabetes mellitus
ve schématech a obrazech
cardio3@diabetes v.1.0.
další informace
www.cardio3.cz

ve schématech a obrazech

sérového adiponectinu u nemocných s esenciální hypertenzi a tímto možným mechanismem vede ke zlepšení inzulinové rezistence (Koh at al. 2004). Studie hodnotící vliv losartanu na zlepšení inzulinové sensitivity jsou ale dosud kontraverzní (Fogari at al. 1998, Fogari at al 2001, Paolisso at al. 1997). Z klinického hlediska je důležité, že v případě losartanu je dosaženo aktivace PPAR-gamma jen ve vysokých koncentracích, proto se jeví tato hypotéza v případě losartanu nejistá v otázce snížení výskytu diabetu, ale tato problematika není dořešena (Schupp at al 2006, Dahlöf at al 2002, Scheen 2004, Schupp at al 2004).

Irbesartan v experimentálním modelu je spojen se zlepšením některých metabolických parametrů, které nacházíme u inzulin-resistentních stavů, a to zejména snížení plazmatické hladiny inzulinu a zvýšení hladiny adiponectinu (Clasen at al 2005), ale nebyl pozorován efekt na hladiny plazmatických lipidů (Henriksen at al 2001). Zlepšení účinku inzulinu se projevilo zvýšením aktivity glukózového transportéru GLUT-4 (Henriksen at al 2001), a jsou další data, která prokázala zlepšení celotělového účinku inzulinu i účinku inzulinu na úrovni kosterního svalu (Sloniger JA at al. 2005). Klinické důkazy účinku irbesartanu dosud chybí.

Candesartan není rovněž dosud z hlediska metabolických účinků experimentálně ani klinicky plně zhodnocen. Studie ALPINE A CROSS hodnotily neprimo vliv candesartanu na inzulinovou sensitivitu. Ve studii CROSS bylo naznačeno zlepšení inzulinové sensitivity, v ALPINE byl naznamenán signifikantní pokles výskytu diabetes mellitus u nemocných s hypertenzi, ale nebyl prokázán vliv na inzulinovou sensitivitu. V žádné dosud publikované studii chybí nebyl použit hyperinzulínový euglykémický clamp k objektivnímu zhodnocení vlivu candesartanu na tlži inzulinové rezistence, ale byl aplikován HOMA model, ve kterém došlo ke zlepšení parametrů (Grassi at al.2003, Lindholm at al 2003). Candesartan po přidání k fenofibrátu snižuje endotelální dysfunkci, zánětlivé markery a hladinu triacylglycerolů u nemocných s hypertenzi (Koh at al 2006).

Valsartan je další ze skupiny, u kterého byl prokázán vliv na snížení incidence diabetes mellitus. Studie VALUE srovnávala valsartan proti amlopodipinu, který je obecně považován za metabolicky neutrální (Kjeldsen at al 2004). Kontraverzní je skutečnost, že ani ve studii LIFE, ani ve studii VALUE nebyla zahrnuta intervenovaná skupina s placebem. Stále není jisté, jestli je snížení incidence diabetu způsobeno per se blokádou renin-angiotensinového systému nebo zda je způsobeno opožděným nástupem diabetes mellitus. Studie NAVIGATOR by měla mít jako primární cíl hodnotit vliv valsartanu nebo nateglinidu na výskyt diabetes mellitus u nemocných s porušenou glukózovou tolerancí.

Závěr

„Metabolická léčba“ hypertenze je velmi slibnou strategii v léčbě metabolického syndromu, diabetes mellitus a arterosklerózy. Nelze vyloučit, že právě účinek přes nukleární receptory PPAR-gamma je spojen se snížením závažných kardiovaskulárních ukazatelů ve velkých klinických studiích. Aktivace PPAR-gamma není klinicky zřejmě spojena jen

s antidiabetickými účinky, ale jsou prokázány i protizánětlivé účinky. Nelze tedy vyloučit, že ovlivnění metabolických a klinických parametrů by mohlo být spojeno s jiným mechanismem než přes PPAR-gamma (Zingarelli B). Podobně nelze konstatovat, který efekt ABR je spojen se snížením incidence diabetes mellitus. Další otázkou, která se nabízí, je možnost protichůdné kompetice mezi TZD a ABR. Hypoteticky možný aditivní efekt TZD a ABR by měl být do budoucna zhodnocen. Z dosavadních publikovaných dat vyplývá, že je nutné dalších dlouhodobých experimentálních a klinických studií (např.: NAVIGATOR, ONTARGET). Výhodou ABR jako metabolických modulátorů by mohla být i skutečnost, že tato parciální agonistická aktivita ABR není spojena s nežádoucími účinky, které mají TZD, mezi které již řadíme retenci tekutin a sklon k edémům.

LITERATURA

- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart diseases in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
- Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5: 294-315.
- Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ;37:1595-1607.
- IDF, 2005 International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 14 April 2005: www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf.
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, Facchini A, Mancia G. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens.* 2003; 21: 1761-1769.
- Lindholm LH, Persson M, Alaušovici P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens.* 2003; 21: 1563-1574.
- Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system Drugs Volume 64, Issue 22, 2004, Pages 2537-2565.
- Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol.* 2005 Apr;42 Suppl 1:S9-16.
- Pershadsingh HA, Kurtz TW. Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2005 Feb;28(2):498.
- Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension.* 2004 May;43(5):993-1002. Epub 2004 Mar 8.
- Schupp M, Clemenz M, Gineste R, Witt H, Janke J, Heleloid S, Hennuyer N, Ruiz P, Unger T, Staels B, Kintscher U. Molecular Characterization of New Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (gamma) Modulators With Angiotensin Receptor Blocking Activity. *Diabetes.* 2005 Dec;54(12):3442-52.
- Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation.* 2004 May 4;109(17):2054-7. Epub 2004 Apr 26.
- Staels B, Fruchart JC: Therapeutic role of peroxisome proliferation-activated receptor agonist. *Diabetes.* 2005 May; 54, 2460-2470.
- Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs.* 2004;64(22):2537-65.
- Kurtz TW, Pravenc M, antidiabetic mechanism of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist: betone the renin-angiotensin. *J Hypertension* 22: 2253-2261, 2004.
- Yamagishi S, Takenaka K, Inoue H. Role of insulin-sensitizing property of telmisartan, a commercially available angiotensin II type 1 receptor blocker in preventing the development of atrial fibrillation. *Med Hypotheses.* 2006;66(1):118-20. Epub 2005 Sep 12.
- D.E. Kelley, J. He, E.V. Menshikova and V.B. Ritov, Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 51 (2002), pp. 2944-2950.
- Tordjman, G. Chauvet, J. Quette, E.G. Beale, C. Forest and B. Antoine, Thiazolidinediones block fatty acid release by inducing glyceroneogenesis in fat cells, *Journal of Biological Chemistry* 278 (2003), pp. 18785-18790.
- Pershadsingh HA, Kurtz TW: Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implication for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease (Letter). *Diabetes Care.* 27:1015, 2004.
- Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, Taguchi S, Eguchi Y, Ozaki N, Oiso Y. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care.* 2005 Mar;28(3):757-8.
- Honjo S, Nishi Y, Wada Y, Hamamoto Y, Koshiyama H: Possible beneficial effect of telmisartan on glycemic control in diabetic subjects (Letter). *Diabetes Care.* 28:498, 2005.
- Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari B. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res.* 2004 Jul;27(7):457-64.
- G. Derosa, A.F. Cicero, G. Bertone, M.N. Piccinni, E. Fogari and L. Ciccarelli et al., Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: A 12-month, randomized, double-blind study, *Clinical Therapeutics* 26 (2004), pp. 1228-1236.
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2005 May 15;4:6.
- Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, Kang MH, Ahn TH, Choi IS, Shin EK. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation.* 2004;110:3687-3692.
- Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P. Comparative effects of lisinopril and losartan on insulin sensitivity in the treatment of non diabetic hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Nov;46(5):467-71.
- Fogari R, Zoppi A, Preti P, Fogari E, Malamani G, Mugellini A. Differential effects of ACE-inhibition and angiotensin II antagonism on fibrinolysis and insulin sensitivity in hypertension postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 2001 Sep;14(9 Pt 1):921-6.
- Paolisso G, Tagliamonte MR, Gambardella A, Manzella D, Gualdiero P, Varicchio G, Verza M, Varicchio M. Losartan mediated improvement in insulin action is mainly due to an increase in non-oxidative glucose metabolism and blood flow in insulin-resistant hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 1997 May;11(5):307-12.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, Sprang C, Clemenz M, Krikov M, Thone-Reineke C, Unger T, Kintscher U. PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension.* 2005 Jul;46(1):137-43. Epub 2005 Jun 6.
- Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Teachey MK, Krekler M. Selective angiotensin II receptor antagonist reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension.* 2001;38:884-890.
- Sloniger JA, Saengsirisuwan V, Diehl CJ, Kim JS, Henriksen EJ. Selective angiotensin II receptor antagonism enhances whole-body insulin sensitivity and muscle glucose transport in hypertensive TG(mREN2)27 rats. *Metabolism.* 2005 Dec;54(12):1659-68.
- Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Kim JA, Lee Y, Shin EK. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with candesartan in the treatment of hypertriglyceridemic hypertensive patients. *Diabetes Care.* 2006 Feb;29(2):195-201.
- Kjeldsen JS, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L at al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan and amlopodipine. *Lancet* 2004;363: 2022-2031.
- Zingarelli B, Cook JA: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a new therapeutic target in sepsis and inflammation. *Shock* 2005; 23(5):393-9.
- Bernobich E, de Angelis L, Lerin C, Bellini G. The role of the angiotensin system in cardiac glucose homeostasis: therapeutic implications. *Drugs.* 2002; 62: 1295-1314.

Potřebujeme k léčbě diabetiků 80 mg atorvastatinu v jedné tabletě?

Atorvastatin se používá v klinické praxi v České republice již několik let. Je indikován k léčbě izolované i smišené hyperlipoproteinémie s převahou zvýšení cholesterolu. Atorvastatin je navíc jako jediný statín indikován u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolémii.

V současné době přichází na trh 80 mg atorvastatinu v jedné tabletě. Jaké bude jeho využití u diabetiků? Podívejme se nejprve na přehled použití atorvastatingu u diabetických pacientů.

Ve studii AVERT¹ s 341 pacienty se stabilní ICHS a prokázanou významnou koronární stenózou bylo 16 % diabetiků. Pacienti byli léčeni atorvastatinem 80 mg denně anebo angioplastikou a jinou hypolipidemickou léčbou. Hladina LDL-cholesterolu byla ve skupině léčené atorvastatinem 80 mg snížena na hodnotu 2 mmol/l, tj. o 46 % proti výchozím hodnotám. Studie prokázala pokles výskytu ischemických příhod v atorvastatinové skupině oproti skupině léčené revascularizací o 36 % (p = 0,048). Bezpečnost léčby byla srovnatelná v obou skupinách.

Studie ASAP² zařadila 325 nemocných familiární hypercholesterolémii. Hladina LDL-cholesterolu ve skupině léčené atorvastatinem 80 mg poklesla o 51 % proti výchozím hodnotám, triglyceridy o 29 %, apolipoprotein B o 44 % a hladina HDL-cholesterolu stoupala o 13 %. Tato agresivní léčba vedla k regresi tloušťky intimy karotid.

Klinická studie MIRACL³ s 3086 pacienty randomizovala 715 diabetických pacientů s nestabilní anginou pectoris nebo non-Q infarktem myokardu. Pacienti dostali časnou léčbu atorvastatinem 80 mg denně nebo obvyklou léčbu. Hladina LDL-cholesterolu klesla ve skupině léčené atorvastatinem 80 mg o 40 % na hodnotu 1,9 mmol/l. Atorvastatin 80 mg

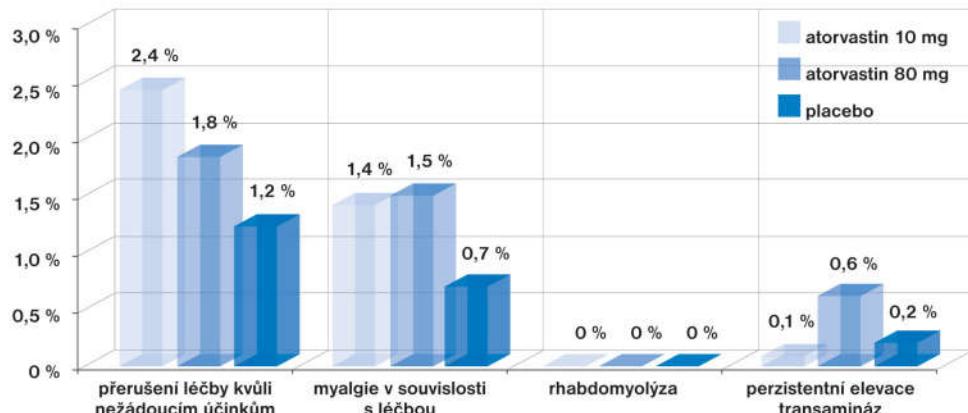
snižil denně recidivy výskytu ischemických příhod o 16 % (p = 0,048).

Ve studii GREACE⁴ byla hodnocena účinnost atorvastatingu u 1600 pacientů, z toho 313 diabetiků s ICHS v běžné klinické praxi. Atorvastatin byl titrován od 10 mg do 80 mg denně v závislosti na dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu (2,6 mmol/l). Po titraci dávky bylo léčeno denní dávkou atorvastatingu 10 mg 4 % pacientů, 20 mg 82 % pacientů, 40 mg 11 % a 80 mg 3 % pacientů. Oproti běžné léčbě snížil atorvastatin výskyt všech příhod o 51 % (p < 0,0001), u diabetiků o 58 % (p < 0,0001).

Výsledky studie CARDS⁵ prokázaly u 2 838 diabetiků v primární prevenci snížení výskytu závažných kardiovaskulárních příhod o 37 % (p = 0,0001) léčbou atorvastatinem v dávce 10 mg denně.

Srovnávací studie TNT⁶ hodnotila účinnost a bezpečnost atorvastatingu 80 mg denně oproti atorvastatingu 10 mg denně u 10 001 pacienta se stabilní ICHS, z čehož bylo 1501 diabetiků. Průměrné hodnoty LDL-cholesterolu ve skupině léčené atorvastatinem 80 mg byly 1,9 mmol/l, ve skupině léčené atorvastatinem 10 mg byly 2,6 mmol/l. Intenzivnější snížení cholesterolu atorvastatinem 80 mg denně přineslo 22% (p < 0,001) redukci primárního cíle – výskytu všech kardiovaskulárních příhod oproti méně intenzivní terapii 10 mg atorvastatinem denně. Nežádoucí účinky se vyskytly u 8,1 % pacientů na 80 mg a u 5,8 % pacientů na 10 mg atorvastatingu. Perzistentní elevace transamináz se vyskytuje u 1,2 % pacientů na 80 mg a u 0,2 % pacientů na 10 mg atorvastatingu. Metaanalýza hodnotící bezpečnost atorvastatingu 80 mg oproti 10 mg ze 49 studií s 14 236 pacienty⁷ prokázala srovnatelnou bezpečnost atorvastatingu 80 mg, atorvastatingu 10 mg a placebo (obr. 1).

Obr. 1: Bezpečnost léčby atorvastatinem 80 mg. Výskyt nežádoucích účinků (%).



Primárním cílem u vysokorizikových pacientů s diabetem zůstává dosažení cílové hladiny LDL-cholesterolu pod 2 mmol/l. Ačkoliv diabetiky v běžné praxi považujeme za správně léčené, nejsme schopni u nich této nízké cílové hladiny dosáhnout nedostatečně účinnými dávkami statinů či fibrátů. Intenzivní snížení LDL-cholesterolu atorvastatinem 80 mg denně až ke hladině 1,9 mmol/l přináší diabetikům prokazatelný významný klinický benefit ve smyslu snížení kardiovaskulárního rizika. Dávka 80 mg v jedné tabletě jim navíc přináší výhodu vyšší compliance při zachování vysoké bezpečnosti terapie.

LITERATURA:

1. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341(2):70-76.
2. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001 Feb 24;357(9256):577-81.
3. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 4;285(13):1711-8.
4. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(4):220-8.
5. 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; the CARDS Investigators. *Lancet* 2004; 364:685-696.
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
7. Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol*. 2006 Jan 1;97(1):61-7. Epub 2005 Nov 15.



Revoluce v aplikaci inzulinu: **inhalační a transdermální formy**

K tradiční injekční subkutánní formě aplikace inzulinu přibudou zřejmě v blízké době dvě revoluční novinky:

1. inhalacní aplikaci forma v ČR zaregistrovaná pod názvem Exubera
 2. transdermální forma U-strip™

Pulmonální forma: Exubera

V případě Exubery jde o novinku nejen v léčbě diabetu, ale jedná se i o první aplikaci léčiva, určeného k systémové aplikaci, inhalacní cestou. Tato novinka by mohla otevřít další možnosti využití inhalacní aplikace v medicíně, například v léčbě roztroušené sklerózy, infekcí aj.

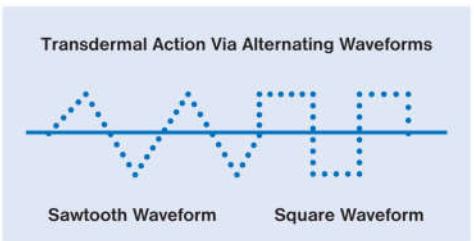
Významným přínosem nové formy bude jistě lepší snášenlivost nebolestivé aplikace ze strany pacientů, kteří jsou odkázáni na dozvotní suplementaci inzulinem. Lepší toleranci se by mohla odrazit ve zlepšení kontroly diabetu.

Nová aplikáční forma musí v klinické praxi prokázat stabilitu dávkování i při opakovém podávání. Pacienti se budou muset naučit upravovat dávky při některých afekcích dýchacích cest. Vzhledem k tomu, že inhalačním podáním se do plicních alveol nedostane 100 % podané dávky, je třeba při přechodu k inhalační formě podat dávky vyšší, než při dosavadním subkutálním podávání. Další otázkou je reakce plicní tkáně i celého organizmu na dlouhodobé podávání proteinu typu inzulinu.

Přes některá výše uvedená omezení věříme, že Exubera přinese pacientům zlepšení kvality života i lepší kontrolu glykémie.

Transdermální forma: II-Strip™

Kůže člověka je za normálních okolností prostupná pro malé molekuly (např. nikotin, hormony, analgetika, nitráty), ale pro velké molekuly představuje neprostupnou bariéru. Proto je třeba kůži pro aplikaci inzulinu náležitě připravit. Společnost Dermionics a Encapsulation Systems (www.dermionics.com) vynutily nový transdermální systém Li-Strip™, jenž



Zařízení U-Strip™ je možné naprogramovat na několik dnů dopředu k aplikacím přesně definovaných dávek v určeném režimu a lze jej využít i k aplikaci dalších asi 175 léků.

Biologická dostupnost takto podaného inzulinu je podle několika experimentálních studií cca 6,5 %.

V dalších fázích bude zkoumán vliv ultrazvuku na stabilitu molekuly inzulinu (Humulin, Eli Lilly) a výskyt nežádoucích účinků. Na malém pilotním vzorku dobrovolníků byl již systém testován s velice povzbudivými výsledky. Ukázalo se, že až na mírné a přechodné zčervenání kůže se žádné jiné nežádoucí reakce neuvedly.





OK AGENCY Enjoy your education

Standardy pro léčbu diabetické nohy (Péče o pacienta se syndromem diabetické nohy z pohledu lékařů první linie)

MUDr. ANDREA VÍTOVÁ

Diabetologická ambulance Slunečná 2101/2, 100 00 Praha 10

Klíčová slova: diabetes mellitus, syndrom diabetické nohy, léčba, guidelines

NEUMM 2006; 1st 28-31

Souhrn:

Diabetická noha je jednou z nejzávažnějších pozdních a ekonomicky nejnáročnějších komplikací diabetes mellitus. Vzniká v terénu neuropatie a ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), přičemž na rychlém rozvoji a komplikacích se často podílí infekce. Léčba je komplexní, je nutné přísně kompenzovat diabetes a ostatní metabolické poruchy. Nezbytnou součástí terapie je lokální léčba spočívající v opakování čítání defektu, odstranění hyperkeratóz, podpoře granulace a epitelizace a při infekci dlouhodobá a účinná antibiotická terapie. Léčby se účastní diabetolog, pracovníci podiatrické ambulance, praktický lékař, cévni chirurg, chirurg, intervenční radiolog, případně ortoped. Vyčerpají-li se všechny možnosti konzervativního postupu, je řešením amputace, její rozsah by měl být co nejméně. Hlavní roli v léčbě diabetiků hraje preventce a opakována edukace.

Úvod:

V České republice bylo v roce 2004 léčeno 712 079 diabetiků. Všichni tito pacienti jsou ohroženi vznikem syndromu diabetické nohy. Počet postižených každý rok roste. V roce 2004 bylo se syndromem diabetické nohy léčeno celkem 39 753 pacientů. V porovnání s rokem 2000 se zvýšil počet o 27 %.¹ Onemocnění je zřejmě nedostatečně diagnostikováno a reálný počet může až dvojnásobný.² Syndrom diabetické nohy je jednou z nejdražších pozdních komplikací diabetes.³ Navzdory tomu je však problematika diabetické nohy podceňována. Ačkoliv se v průběhu posledních let zásadně změnil pohled na terapii diabetu a s ním spojených komplikací, současně doporučené postupy a novinky často bohužel zůstávají pouze v povědomí diabetologů a mimo oblast specializace pronikají zvolna. Cílem tohoto sdělení je seznámit širší lékařskou a ošetřovatelskou veřejnost se současnými doporučeními a postupy a zhodnotit roli jednotlivých medicínských oborů k prevenci a péči o pacienta postiženého syndromem diabetické nohy.

Definice syndromu diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy je definován jako ulcerace nebo destrukce tkání na nohou diabetiků lokalizovaná distálně od kotníku, který je spojen s infekcí, neuropatií a s různým stupněm ICHDK.³ Se syndromem diabetické nohy se setkáváme i u pacientů po amputaci. V terénu neuropatie, ICHDK

nebo smlíčeném terénu rychle vzniká z drobného poranění chronický vřed. Závažnými následky diabetické nohy je gangréna (20× častější než u nediabetiků) a amputace (10× častější než u nediabetiků).

Patofyziologie a rizikové faktory vzniku syndromu diabetické nohy

Za hlavní patogenetické faktory pro vznik diabetické nohy jsou považovány: diabetická neuropatie – periferní i autonomin forma, ICHDK a koufení. Periferní neuropatií je stíženo více než 50 % starších diabetiků typu 2. Dalšími riziky jsou přítomné deformity měkkých tkání a kostí včetně Charcotovy osteoartropatie, edémy a poruchy kloubní pohyblivosti. Vlivem neuropatie dochází ke změně biomechanismu chodidla, ke zvýšení plantárního tlaku a fírecí sil (erytému, hyperkeratózu – kalus, hemorragie pod kalusem), k poruše kapilárního průtoku, snižuje se prokrovni a oxygenace a vzniká vřed. Ze zevních vlivů je nejčastější příčinou syndromu diabetické nohy nevhodná obuv^{4,5} způsobující otaky⁶, drobná traumata⁵, neoborná pedikúra, plísňové infekce, ragády a panaricia. Ve vyšším riziku jsou pacienti, u kterých trvá diabetes déle než 10 let, pacienti se špatnou chronickou kompenzací, pacienti s přítomnými reálnými nebo kardiovaskulárními komplikacemi a s retinopatií, osoby mužského pohlaví a kuřáci.⁶

Klinický obraz

Nejrozšířenější klinickou klasifikaci diabetické nohy je rozdelení dle Wagnera^{6,7}, které je založeno na posouzení hloubky ulcerace a přítomnosti infekce.

Stupeň 0: nálezy svědčící pro vyšší riziko ulcerací: kládivkové prsty, prominující hlavičky metatarzál, kostní deformity a deformace (Charcotova osteoartropatie, haluces valgi), zvýšená citlivost při neuropatií, suchá kůže, známky ischemie, ulcerace a amputace v anamnéze.

Stupeň 1: povrchová ulcerace (zasahuje pouze dermis).

Stupeň 2: hlubší ulcerace (subkutální tkáně), většinou přítomna infekce.

Stupeň 3: hluboká ulcerace pod plantární aponeurozou spojená se závažnou infekcí (flegmóna, absces, osteomyelida, artritida, tendinitida).

Stupeň 4: lokalizovaná gangréna (např. prsty, pata).

Stupeň 5: gangréna celé nohy.

Dle převládajícího patogenetického mechanismu rozdělujeme klinicky diabetickou nohu na:⁷

1. neuropatickou,
2. angiopatickou,
3. neuroischemickou (smlíčenou).

Guidelines Mezinárodní diabetologické asociace (IDF) dělí při vyšetření nohy diabetika do 5 skupin. Dělení zohledňuje přítomná rizika, anamnézu a klinický obraz:⁸

1. Noha bez přídavných rizik: jedná se o končetinu se zachovalým čítím, bez známek ICHDK a bez jiných rizik.
2. Riziková noha: je přítomna neuropatie nebo jednotlivé rizikové faktory.
3. Vysoko riziková noha: v terénu snížené citlivosti je přítomena deformace nebo klinické známky ICHDK.
4. Velmi vysoko riziková noha: noha stížená ulceracemi nebo amputacemi v minulosti.
5. Ulcerace nebo infekce nohy.

Léčba

1) Lokální léčba

Spočívá v lokálném vyčištění rány a v mechanickém odstranění nekróz a hyperkeratot, které brání hojení a vedou mechanickou traumaturu k rozšíření defektu. Ránu je možné zvlhct fyziologickým roztokem, dezinfikovat nedráždivými prostředky a krát suchým sterilním krytem. K podpoře epitelizace a granulace je možné užít spongiózní nebo koloidní krytí. Při angiopatickém defektu usilujeme o vyušení a spontánní odložení nekróz. Povrchový defekt (Wagner 1) může zůstat v péči praktického lékaře. V případě prohloubení nálezu nebo při recidivě je pacient odeslán k diabetologovi, chirurgovi nebo nejlépe do specializované podiatrické ambulance. Převezly mezi kontrolami v podiatrické poradně provádí opět dle dohody praktický lékař, spádová chirurgická ambulance, po edukaci i sám pacient a jeho blízcí. K odlehčení postižené dolní končetiny, kterým je dosaženo snížení tlaku působícího na defekt a usnadněno hojení, je vhodný klid na lůžku, pojízdné křeslo, berle, speciální kontaktní sádro nebo sádrová bota, terapeutická obuv – polobota, ortéza.

2) Terapie infekce

Antibiotická terapie se podává systémově a je dlouhodobá. Při celkových známkách zánětu, osteomyelitidě, flegmóně a patogenně neaktivních k perorálním preparátům se antibiotika aplikují parenterálně, při lehčích formách infekce a při doložení se podávají perorálně. Celková doba antibiotické léčby je minimálně 2 až 3 měsíce. Volba preparátu je podřízena výšetření citlivosti, doporučovány jsou širokospektrální peniciliny, peniciliny s klavulanátem, cefalosporiny, chinolony, linkosaminy, makrolidy a metronidazol.^{6,7,8} Podávání lokálních preparátů s antibiotickými účinky je s ohledem na rozsah a hloubku postižení spíše sporné a doporučení České diabetologické společnosti (ČDS) i Americké diabetologické asociace (ADA) je nezmíňuje.^{6,7}

3) Zlepšení prokrvení

Představuje cévní rekonstrukce (by-pass) nebo perkutánní transluminální angioplastika (PTA). Pacient musí přestat kouřit. Někteří pacienti profitují z oxigenační terapie.

4) Zlepšení metabolické kompenzace

Lze ji dosáhnout intenzivní léčbou diabetu, korekcí hypertenze, hyperlipidémie a zlepšením nutričního stavu diabetika (korekce hypabuminémie). Cílová hodnota glykovaného hemoglobinu HbA1c je nižší než 6 % dle IFCC, uspokojivá kompenzace se pohybuje v rozmezí 4,5 až 6 %.⁷ Syndrom diabetické nohy je indikací k zahájení inzulinoterapie u pacientů s uspokojivým hodnotami dlouhodobé kompenzace, kteří byli dosud léčeni dietou nebo perorálními antidiabetiky. Není prokázáno, že by inzulin usnadnil hojení, ale intenzifikovaná inzulinová terapie je nasazena s cílem dosáhnout co nejvíce rizik kompenzace. Po vylečení defektu je někdy možné se k původní léčbě vrátit.

5) Amputace

K amputaci by mělo dojít až po vyčerpání všech konzervativních řešení. Rozsah by měl být minimální s cílem zachovat co nejvíce funkční část končetiny.^{6,7,8} V žádném případě by neměla amputace proběhnout bez vyšetření cévního řečiště. (Případně tepenné obliterace znemožňuje hojení

amputačního pahýlu.) Amputace je na místě v případě, že pacient má velké klidové ischemické bolesti nezvládnutelné analgetiky nebo revaskularizací, v případě progrese gangrény a při antibiotiky nezvládnutelné infekci ohrožující život pacienta (sepse).^{6, 7, 8}

6) Speciální problematiku tvoří terapie Charcotovy osteoartrózy, kterou zde zmíníme jen okrajově. V akutní fázi je nutná absolutní imobilizace končetiny speciální kontaktní sádrovou nebo ortézou a klid na lůžku, aby se zabránilo vzniku nevratných deformací a zborcení klenby. Při osteoporóze a osteolýze se podává rekalcifikační terapie. V chronickém stadiu brání vzniku ulceraci zvýšená preventivní péče, speciální ortopedické boty s pružnou vložkou a případná ortopedická korekce deformit.

Prognóza

Zatímco dříve byla amputace prakticky nevyhnutelným zakončením, dnes je díky včasné diagnostice a správné péči možné zabránit 43 až 85 % amputací.⁹ U pacienta s amputací pod kotníkem je pouze snížena pracovní schopnost, vyšší amputace vede k trvalé invaliditě. U pacienta se zhoršeným defektem dochází až v 50 % k opětovné ulceraci do 1 roku. Pacient po amputaci má velmi nepříznivou prognózu, 5 let přežívá po větších amputacích pouze 40 % diabetiků, často dochází znova k amputaci nebo k amputaci druhé končetiny.^{5, 8}

Prevence

Prevence je nejdůležitějším krokem v léčbě syndromu diabetické nohy. Po detekci rizikových pacientů je nutná pravidelná kontrola nohou i obuvi lékařem. U pacientů s nízkým rizikem se kontrola provádí alespoň jedenkrát ročně, u ostatních častěji v intervalech 1 až 6 měsíců - viz tabulka. Pacient musí být ještě před vznikem komplikace od počátku svého onemocnění opakově poučen diabetologem, praktickým lékařem i ostatními ošetřujícími lékaři o rizicích vzniku syndromu diabetické nohy. Jedná-li se o kuřáka, je nutné jej poučit o přínosu zanechání koufení včetně poskytnutí dalších možností psychologické a medikamentózní podpory odvýkání kouření.

Dolní končetiny musí pacient s přítomnou diabetickou neuropatií prohlížet denně. V případě, že toho není sám schopen, je nutná inspekce končetin pomocí zrcadla. V případě snížení zrakové ostrosti je vhodné zajistit prohlížení dolních končetin třetí osobou. Pacient musí být seznámen se zásadami správné péče o dolní končetiny a odborně prováděné pedikúry. Je nutné včasné a důsledné ošetření mykóz, drobných poranění a infekčních ložisek. Snesení hyperkeratóz provádí skalpellem osoba, která má zkušenosť s ošetřováním diabetické nohy. Rizikové faktory se snažíme ovlivňovat kauzálně, deformity odstranit nebo ortopedicky korigovat.

Důraz klademe na správný výběr obuvi, při rizikové noze s neuropatií je nejhodnější obuv diabetická nebo atletická. U pacientů se zvýšeným plantárním tlakem je doporučena obuv rozkládající tlak plosky na podložku. Při kostních deformitách (kladivkové prsty, halux apod.) je pro diabetiky nutné vybírat širokou obuv. Jsou-li přítomny výrazné kostní deformity, je na místě výroba speciální individuální obuvi.

Péče o diabetickou nohu v Čechách

Péče o pacienty s diabetickou nohou se v Čechách řídí Standardy léčby pacientů se syndromem diabetické nohy České diabetologické společnosti,⁷ které jsou zpracovány v souladu s nejnovějším poznáním a doporučením Mezinárodního konsensu Mezinárodní pracovní skupiny pro diabetickou nohu.^{3, 9}

Léčba diabetického vředu je komplexním a multidisciplinárním problémem. Léčby se účastní praktický lékař, spádový diabetolog, podiatrická sestra, všeobecný chirurg, podiatrické pracoviště, protetik, ortoped, cévní chirurg, intervenční radiolog a rehabilitační pracovník. Praktický lékař se podílí na péči o diabetika screeningem rizikových nemocných, jejich dispersenací, jednoduché defekty přímo ošetřuje. V případě rozsáhlejších, komplikovaných a nehojících se defektů (od Wagner III) odesílá ke specializované péči do diabetologické ambulance a do podiatrické poradny. Po stabilizaci a vylečení defektu přebírá pacienta zpět. Mezistupněm péče jsou spádové nemocnice, které se podílí na léčbě dle svých zkušenosť a možnosti.^{5, 8}

Ekonomické aspekty léčby diabetické nohy

Finanční náklady na léčbu syndromu diabetické nohy jsou velké. Onemocnění je jedním z nejčastějších důvodů hospitalizace u diabetiků. Bohužel u velké části lékařů nadále přetrvává mytus, že nejrychlejší, nejlevnější a definitivní řešení je amputace a že navzdory vynaložené péči každý defekt na noze diabetického pacienta stejně amputaci skončí. Studie však prokazují, že náklady na následnou sociální péči pacienta po vysoké amputaci představují značnou ekonomickou zátěž a mnohonásobně převyšují náklady na primární preventii.^{11, 12}

Závěr

Doporučení České diabetologické společnosti jsou v souladu s doporučením Mezinárodního konsensu, se stanovisky ADA i IDF. Prvotní kontakt pacienta bývá velmi často nikoli s diabetologem, ale s ošetřujícím praktickým lékařem, chirurgem nebo kožním lékařem. Proto je velmi důležitá široká osvěta v této problematice.

Pacient se syndromem diabetické nohy je v péči spádového diabetologa, který vede léčbu diabetu s cílem dosažení co nejčasnější kompenzace, předává pacienta podiatrickému centru a po doléčení jej přebírá zpět do své péče. Role praktického lékaře spočívá zejména ve vyhledávání rizik a prvotní diagnostice, u pacientů s těžkým defektem kontroly praktický lékař lokální nálezy v meziobdobí mezi návštěvami v podiatrickém centru a provádí rutinní převazy. Není-li možné zvládnout nálezy konzervativními postupy, přichází na řadu chirurgická péče či rekonstrukční výkony na cévním řečišti. Role všech zúčastněných ošetřujících však nespočívá pouze v léčbě již vzniklého defektu. Úsilí se maximálně přesouvá ve prospěch prevence a edukace pacienta. Správné prevenci vzniku syndromu diabetické nohy je nutné věnovat čas nejen u spádového diabetologa, ale hlavně u praktického lékaře,

se kterým je pacient většinou v nejtěsnějším a nejčastějším kontaktu. Problémem není vůle lékaře, ale hlavně časové možnosti. Potom se zřejmě podaří naplnit cíl Saint-Vincentské deklarace a díky zlepšení prevence, diagnostiky a terapie syndromu diabetické nohy dojde ke snížení amputací o 50 %.

Tabulka: Četnost kontrol dolních končetin u pacientů dle stupně rizika:^{3, 9}

Kategorie	Stupeň rizika	Četnost kontrol
0	bez senzorické neuropatie	jedenkrát ročně
1	senzorická neuropatie	každých 6 měsíců
2	senzorická neuropatie a známky ICHDK a/nebo deformity nohou	Každé 3 měsíce
3	předchozí ulcerace	každé 1–3 měsíce

LITERATURA

1. Dadíková B, Aktuální informace ÚZIS ČR, 2005;19:1-4.
2. Jirkovská A, Diagnostika a terapie syndromu diabetické nohy. *Remedia* 1996; 6: 127-132.
3. Bakker K., Apelqvist J., Boulton A.J.M et al: Syndrom diabetické nohy. Mezinárodní konsensus vypracovaný Mezinárodní skupinou pro syndrom diabetické nohy. Praha. Galén 2000;26.
4. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM: Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13:513-521.
5. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJ: Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two-settings. *Diabetes Care* 1999; 22: 157- 162.
6. American Diabetes Association ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29:S4-S42.
7. Česká diabetologická společnost ČDS: Standardy léčby pacientů se syndromem diabetické nohy. DMEV 2004;1: 39-42.
8. International Diabetes Federation IDF: Global guideline for type 2 diabetes. 2005; Chapter15 Foot Care: 59-62.
9. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH,Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC, for the International Working Group on the Diabetic Foot: International consensus and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16:S84-S92.
10. WHO, IDF: Diabetes care and research in Europe. The St.Vincent Declaration. *Diabet Med* 1990, 7: 360.
11. Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G., Larsson J.: Long term cost for foot ulcer in diabetic patients in a multidisciplinary setting. *Foot & Ankle International* 1995; 16: 388-394.
12. Brunerová L, Anděl M. Kalkulace nákladů na léky, zdravotní materiál, některé vybrané léčebné výkony a služby sociální oblasti u pacientů se syndromem diabetická noha. *Vnitřní lékařství* 2003; 49:457-464.



Farmakoeconomické aspekty léčby diabetu

MUDr. TOMÁŠ DOLEŽAL

Ústav farmakologie 3. LF UK, Česká farmakoeconomická společnost

NEUMM 2006; 1st 32-35

Úvod

Farmakoeconomika je interdisciplinární obor, který spojuje metody farmakologické, klinické, ekonomické a epidemiologické a má za cíl připravit podmínky pro nejracionalnější využití přirozeně omezených zdrojů ve zdravotnictví a zejména v lékové politice. Farmakoeconomika bývá někdy mylně považována za metodu, která vede ke krátkokdobým úspůrám výdajů na léky, ale takový cíl je nereálný ve většině zdravotních systémů. Primárním cílem je alokace zdrojů takovým směrem, kde je zaručena jejich návratnost nebo úspora v dlouhodobých ukazatelích.

Farmakoeconomika rozlišuje tzv. přímé výdaje (výdaje na zdravotní péči – léky, hospitalizace, ambulantní péče, laboratorní a přístrojové vyšetření apod.) a nepřímé výdaje – ztráta produktivity, pracovní neschopnost, invalidizace, ošetřovatelská péče apod. Farmakoeconomika klade také důraz na kvalitu života (každé onemocnění různě postihuje kvalitu života) a metodologicky je schopna s touto hodnotou počítat (QALY – quality adjusted life years). Celá řada zemí (např. Austrálie, Kanada, Holandsko, Belgie) pořaduje farmakoeconomické zhodnocení pro všechny nové léky, které vstupují na trh.

Náklady na léčbu diabetu

Diabetes je možné považovat za model chronického celozivotního onemocnění, u kterého se postupně vyvíjejí komplikace (kardiovaskulární onemocnění, ledvinové, nervové či oční komplikace). Farmakoeconomika nabízí komplexní pohled na diabetes v dlouhodobém časovém horizontu a je schopna spočítat ekonomický dopad léčebních a preventivních postupů v dlouhodobém horizontu (desítky let).

Výskyt diabetu má vzestupnou tendenci – v roce 2025 bude podle odhadů celosvětově na 333 milionů diabetiků, v České republice se počet diabetiků blíží číslu 700 000. Cílem terapie je dostatečnou kompenzací krátkodobých parametrů (hodnota glykémie, glykovaného hemoglobinu) zabránit vzniku dlouhodobých komplikací. Např. v USA je na léčbu diabetu a jeho komplikací vynaložených na zdravotní péči; ve Velké Británii do této diagnózy směřuje 4 až 5 % zdravotních výdajů¹.

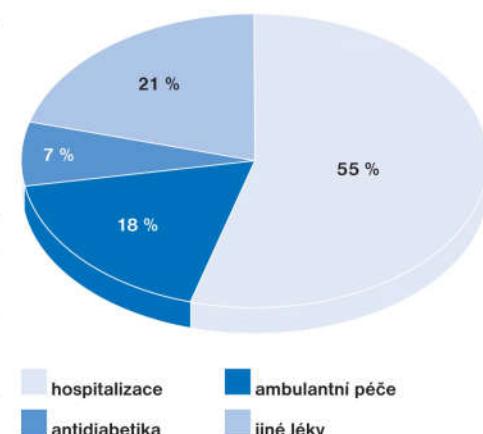
Prvním krokem ve farmakoeconomické analýze je kalkulace přímých a nepřímých zdravotních nákladů v daném zdravotním systému. Tyto náklady jsou obtížně přenositelné mezi jednotlivými zeměmi, protože finanční toky, hodnota práce a vztah mezi zdravotním a sociálním systémem jsou odlišně nastaveny. Celá řada zahraničních studií ukazuje, že léčba komplikací diabetu převyšuje 50 % nákladů na léčbu

této diagnózy (v USA asi 60 %, ve Švédsku 58 %, v UK 60 % apod.). To znamená, že nedostatečná kompenzace/léčba diabetu přinese v budoucnu značný nárůst nákladů na léčbu dlouhodobých komplikací a naopak nové léčebné metody a účinnější léky mohou přes svou výši cen přinést úspory v budoucnosti.

Z komplikací diabetu je nejnákladnější terapie kardiovaskulárních chorob. Jedna z analýz ukázala, že náklady na léčbu diabetika 2. typu vzrostou o 50 % v okamžiku diagnózy kardiovaskulární choroby a vystoupají až na 360 %, když se objeví závažná kardiovaskulární příhoda². Porucha renálních funkcí zvyšuje náklady o 65 %, terminální stadium renálního selhání zvýší náklady na 771 % výchozí hodnoty¹. V České republice³ činí odhad celkových nákladů na léčbu diabetu 8,35 miliardy korun a léčba komplikací diabetu 5,164 miliard korun. To znamená asi 11 % příjmu zdravotních pojišoven.

V roce 2002 byla publikována farmakoeconomická studie typu „cost of illness“, která sledovala přímé náklady na léčbu diabetu v 8 evropských zemích – Belgii, Francii, Německu, Itálii, Holandsku, Španělsku, Švédsku a Velké Británii – studie CODE-2⁴. Studie zahrnula údaje od 7000 pacientů s diabetem 2. typu. V cenách roku 1999 byly celkové náklady na roční léčbu diabetika 2. typu odhadnutý na 29 miliard EUR. Průměrné roční náklady na pacienta byly 2834 eur/rok. Největší podíl činily náklady na hospitalizaci (55 %). Během 6měsíčního období bylo 13 % pacientů s touto diagnózou hospitalizováno, předpokládaný průměrný počet dnů v nemocnici za jeden rok byl 23 (tabulka 1). Oproti tomu náklady na léky včetně inzulinu činily pouze 7 % celkových nákladů (obr. 1).

Obr. 1. Struktura nákladů na terapii DM



Tabulka 1. Výsledky studie CODE-2

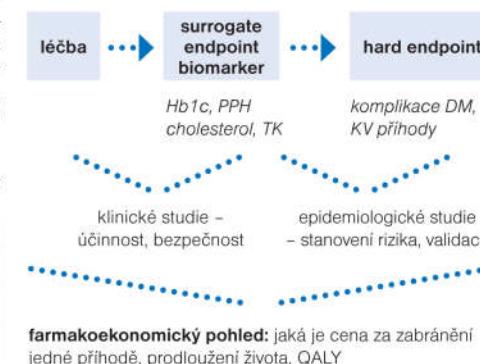
	Pacientů ve studii	Počet pacientů s DM 2. typu	Průměrná doba hospitalizace [dny]	Roční náklady na 1 pacienta [eur]
Belgie	735	332 000	20	3,295
Francie	751	1 300 000	9	3,064
Německo	809	3 500 000	18	3,576
Itálie	1263	1 700 000	13	2,991
Holandsko	909	235 000	12	1,827
Španělsko	1004	1 500 000	8	1,305
Švédsko	773	325 000	7	2,630
Velká Británie	756	1 200 000	7	2,214
CODE-2	7000	> 10 000 000	13	2,834

Projekt CODE-2 se také snažil vyčíslet náklady na léčbu komplikací diabetu 2. typu⁵. Celkem 72 % pacientů mělo alespoň jednu mikrovaskulární nebo makrovaskulární komplikaci. Podle předpokladů měl výskyt komplikací zásadní vliv na výši výdajů na léčbu (tabulka 2). Mikrovaskulární komplikace zvýšily průměrné náklady na léčbu jednoho pacienta o 70 %, makrovaskulární o 100 % a přítomnost obou typů potom dokonce o 250 % ve srovnání s pacientem bez komplikací.

Tabulka 2. Náklady na léčbu pacienta s DM 2. typu ve studii CODE-2

Bez komplikací	1 505 eur
Mikrovaskulární komplikace	2 563 eur
Makrovaskulární komplikace	3 148 eur
Mikro- a makrovaskulární komplikace	5 226 eur

Modelování ve farmakoeconomice



Farmakoeconomické modely diabetu

Farmakoeconomické modely umožňují dlouhodobou predikci dopadů léčebních postupů na základě výsledků krátkodobých klinických studií. Dávají nám tedy možnost předpovědět, jaký bude ekonomický dopad zavedení nových léků a preventivních postupů na zdravotní systém v řádu desítek let. Modelování ve farmakoeconomice také připojuje, že přímo vyžaduje kombinaci dat z různých zdrojů (randomizovaně-kontrolované klinické studie, retrospektivní, observační analýzy, epidemiologická data apod.). Lze dosazovat variabilní nákladové položky a také modifikovat rizikový profil studované populace. Zatímco nemáme k dispozici dostatek přímých (tzv. head-to-head) srovnání dvou alternativních terapeutických postupů z klinických studií, farmakoeconomické modely nabízejí možnost modelovat léčebné dopady dvou léčebních režimů v různém časovém horizontu. Farmakoeconomické modely používají jako metodiku nejčastěji tzv. rozhodovací algoritmy („decision tree“) nebo Markovovy modely, které vystihují všechny možné klinické stavy v rámci dané diagnózy⁶.

Tento model byl validován s celkem 66 klinickými studiemi v oblasti diabetu a ve výsledcích se významně shoduje s daty z reálného klinického prostředí (korelační koeficient R = 0,9224). Makrovaskulární komplikace byly validovány pomocí studie UKPDS a mikrovaskulární především proti studii DCCT a WESDR (retinopatie).

Vstupními daty do modelu jsou definice kohorty pacientů (věk, doba trvání diabetu, míra kompenzace, jiné rizikové faktory, apod.) a také náklady pro daný zdravotní systém (cena farmakologické léčby, cena vyšetření, cena komplikací diabetu apod.). Výstupem modelu jsou např. roční náklady na léčbu jednoho diabetika, kumulativní náklady na léčbu jednoho pacienta do konce života, očekávaná délka života, QALY, cena za QALY nebo výstup ve formě „budget impact“ analýzy.

Tabulka 3. Kvalita různých farmakoekonomických modelů diabetu

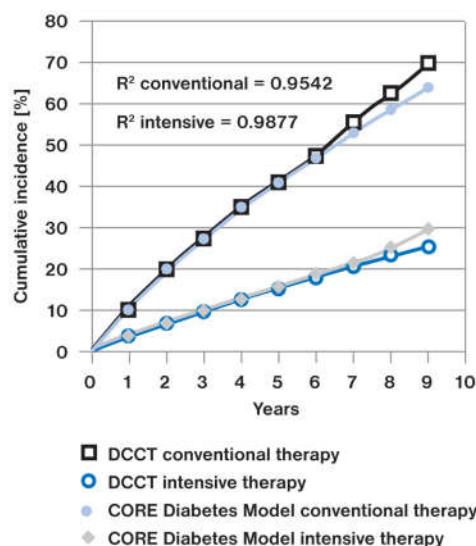
	IMIB (Palmer et al., 2000) ⁸	Global diabetes (Brown et al., 2000) ⁹	Eastman (Eastman et al., 1997) ¹⁰	Vijan (Vijan et al., 1997) ¹¹	DCCT (1996) ¹²
MIKRO					
nefropatie	+	+	+	+	+
retinopatie	+	+	+	+	+
Diabetická noha, PVD	+	+	+	-	+
MAKRO					
ICHs	+	+	+	-	-
CMP	+	+	-	-	-
Komplikace léčby					
Laktátová acidóza	+	-	-	+	-
hypoglykémie	+	-	-	-	-

IMIB – Institute for Medical Information and Biostatistics

DCCT – Diabetes Control and Complications

Vstupními daty do modelu jsou definice kohorty pacientů (věk, doba trvání diabetu, míra kompenzace, jiné rizikové faktory, apod.) a také náklady pro daný zdravotní systém (cena farmakologické léčby, cena vyšetření, cena komplikací diabetu apod.). Výstupem modelu jsou např. roční náklady na léčbu jednoho diabetika, kumulativní náklady na léčbu jednoho pacienta do konce života, očekávaná délka života, QALY, cena za QALY nebo výstup ve formě „budget impact“ analýzy.

Obr 2. Incidence neuropatie publikovaná ve studii DCCT a odhad podle simulace na 5 000 pacientech v modelu CORE



Příklad aplikace modelu CORE

Příkladem může být zvyšování kvality inzulinové léčby. Z velkých studií (např. DCCT, UKPDS) víme, že zlepšení kompenzace diabetu o 1 % tzv. glykovaného hemoglobinu vede ke snížení komplikací minimálně o jednu třetinu. Farmakoekonomické modely na základě této studie předpovídají dopad zavedení nových inzulinů (tzv. inzulinových analog) na výdaje zdravotního systému.

Nedávno (ISPOR 2005 – Florencie) byla prezentována práce porovnávající dlouhodobý analog inzulin detemir s NPH inzulinem u pacientů s diabetem 1. typu v podmínkách Německa. Farmakoekonomický model CORE vycházel ze srovnávací klinické studie, která ukázala, že při nevýznamném rozdílu v hodnotách glykovaného hemoglobinu HbA1c byla léčba inzulinem detemir spojena s významně nižším výskytem hypoglykémie (o 22%; $p = 0,029$) a poklesem tělesné hmotnosti (o 0,98 kg; $p < 0,001$) (14). Jako krátkodobý inzulin byl uvažován rychlý analog inzulin aspart.

Tabulka 4. Farmakoeconomika inzulinu detemir vs. inzulinu NPH pro Německo u diabetu 1. typu.

	Inzulin detemir/ inzulin aspart	Inzulin NPH/ inzulin aspart
Průměrné náklady na jednoho diabetika tzv. „lifetime cost“	78,957 eur	77,603 eur
Rozdíl v nákladech	1,354 eur	
ICER na rok ziskaného života	13,648 eur	
ICER na jedno ziskané QALY	8,571 eur	
ICER – incremental cost-effectiveness ratio		

Na tomto případu je zřejmé, že léčba, která je dražší v nákladech na insulinoterapii, se v dlouhodobém horizontu ukáže velmi přijatelnou cenou za rok ziskaného života a QALY hluboko pod široce akceptovatelnou hranicí asi 50 000 eur/QALY.

Závěr

Diabetes je příkladem celoživotního onemocnění, jehož náklady zvyšuje především léčba dlouhodobých komplikací; náklady na farmakoterapii jsou takřka marginální. Léčebné strategie, které snižují výskyt mikrovaskulárních a především makrovaskulárních komplikací, se ukazují jako nákladově efektivní. Ve farmakoeconomice diabetu se pro jeho dlouhodobou povahu uplatňují farmakoekonomické modely.

LITERATURA

1. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 809A-809F.
2. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1873-80.
3. Bartášková D, Kožnarová R, Kvapil M. Analýza farmakoekonomických aspektů léčby diabetes mellitus v České republice. *Remedia* 2004; 14: 377-84.
4. Jonsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45: S5-S12.
5. Williams R. Assessing the impact of complications on the costs of type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: S13-S17.
6. Raikou M, McGuire A. The economics of screening and treatment in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 543-64.
7. Coyle D, Lee KM, O'Brien BJ. The role of models within economic analysis: focus on type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (Suppl 1):11-9.
8. Palmer AJ, Weiss C, Sendi PP et al. The cost-effectiveness of different management strategies for type I diabetes: a Swiss perspective. *Diabetologia* 2000; 43:13-26.
9. Brown JB, Russell A, Chan W, Pedula K, Aickin M. The global diabetes model: user friendly version 3.0. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50 (Suppl 3): S15-S46.
10. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH et al. Model of complications of NIDDM. I. Model construction and assumptions. *Diabetes Care* 1997; 20: 725-34.
11. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1997; 127: 788-95.
12. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. JAMA* 1996; 276: 1409-15.
13. Palmer AJ. The CORE diabetes model: projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: S5-S26.
14. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Li et al. Inzulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH inzulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal inzulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590-6.



NEU
MM: www.neumm.cz

Právo pozůstalých na opis zdravotnické dokumentace zemřelého

Mgr. FRANTIŠEK MÉSZÁROS

advokát; Vladyka & Kubica, advokátní kancelář

NEUMM 2006; 1* 36-37

V rámci lékařské praxe se téměř všichni lékaři setkávají s požadavky pacientů či jejich příbuzných na poskytnutí nejrůznějších informací. Ve většině případů se jejich poskytnutí děje bezproblémově, když se ve své podstatě jedná o nedilnou součást vztahu mezi lékařem a pacientem. Jsou však i případy, kdy je – at již oprávněně či nikoli – poskytnutí informací odůvodněno či poskytnuté informace nejsou přesné nebo úplné. Mezi právo na informace o zdravotním stavu a možnost nahlížení do zdravotní dokumentace patří nepochyběně i právo žádat opis ze zdravotnické dokumentace.

Ústřední právní normou v oblasti zdravotnického práva je zákon č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, ve znění předpisů jej měnících a doplňujících (dále jen „zákon o péči o zdraví lidu“). Tento na svou dobu velmi pokrokový zákon prošel po roce 1990 několika významnými novelizacemi. Vedle takových hlavních zásad, jakými jsou právo na svobodnou volbu lékaře či zdravotnického zařízení, zásada poskytování zdravotnické péče v souladu se současnými dostupnými poznatky lékařské vědy či nutnosti poučení a souhlasu pacienta při vyšetřovacích či léčebných výkonech, upravuje jeho ust. § 67b problematicu zdravotnické dokumentace, která s právem pacientů či jejich příbuzných na informace již bezprostředně souvisí.

Jako hlavní zásada platí, že všechna zdravotnická zařízení jsou povinna vést zdravotnickou dokumentaci. Zdravotnickou dokumentaci se přitom rozumí v listinné či elektronické podobě zaznamenané informace o zdravotním stavu pacienta, jeho onemocněních, průběžích a výsledcích vyšetření, léčení jakož i informace o dalších významných okolnostech souvisejících se zdravotním stavem pacienta a postupem při poskytování zdravotní péče.

Ustanovení § 67b odst. 10 zákona o péči o zdraví lidu stanoví výčet osob, jež mohou v rozsahu nezbytně nutném pro splnění konkrétního úkolu v rozsahu své kompetence nahlížet do zdravotnické dokumentace. Jsou jimi vedle lékařů; zdravotních sester; rehabilitačních pracovníků; lékárníků; klinických psychologů a klinických logopedů i pověření členové příslušné komory, pokud šetří případy podléhající disciplinární pravomoci příslušné komory; revizní lékaři zdravotních pojíšoven; soudní znalcí v oboru zdravotnictví v rozsahu nezbytném pro vypracování znaleckého posudu k zadanému orgánu činnými v trestním řízení nebo soudy; lékaři správních úřadů ve zdravotnictví pověření vyřizováním konkrétních stížností, návrhů na přezkoumání a podnětů ve správním řízení, a to v rozsahu vyplývajícím ze stížnosti, návrhů na přezkoumání nebo podnětu ve správním řízení; lékaři pověření krajem k vypracování odborného stanoviska k vyřizování konkrétních stížností, návrhů na přezkoumání a podnětů ve správním řízení, a to v rozsahu vyplývajícím ze

stížnosti, návrhů na přezkoumání nebo podnětu ve správním řízení; lékaři Státního úřadu pro jadernou bezpečnost v rozsahu vyplývajícím ze zvláštěho právního předpisu; členové znaleckých komisí; pověření zdravotníci pracovníci orgánu veřejného zdraví; lékaři orgánu sociálního zabezpečení při posuzování zdravotního stavu a pracovní schopnosti pro účely dávek a služeb sociálního a důchodového pojištění; lékaři úřadů práce; zaměstnanci státu ve zdravotnických zařízeních, zaměstnanci příspěvkových organizací, které jsou zdravotnickými zařízeními a zaměstnanci zdravotnických zařízení zabezpečující pro tato zařízení zpracování osobních údajů při vedení a nakládání se zdravotnickou dokumentací nebo sledování vyhodnocování kvality poskytované zdravotní péče; zaměstnanci státu v organizační složce státu, která zajišťuje plnění úkolu NZIS; zaměstnanci stanoveného zpracovatele, kteří zabezpečují zpracování osobních údajů a informaci o zdravotním stavu obyvatelstva; pověřená zdravotnická zařízení v rozsahu stanoveném zvláštěm právním předpisem a veřejný ochránce práv v souvislosti s šetřením podle zvláštěho zákona. Vedle toho pod dalšími písmeny uvedeného ustanovení jsou uvedeny osoby získávající způsobilost k výkonu zdravotnického povolání a v neposlední řadě i pacient.

Podle ust. § 67b odst. 12 zákona o péči o zdraví lidu má pacient právo na poskytnutí veškerých informací shromážděných ve zdravotnické dokumentaci vedené o jeho osobě a v jiných zápisech, které se vztahují k jeho zdravotnímu stavu. U pacientů mladších 18 let a osob zavábených způsobilosti k právním úkonům mají práva na informace jejich zákonní zástupci. Neoddělitelnou součástí tohoto práva je i právo na vydání opisu ze zdravotnické dokumentace, protože pouze opis je zcela uceleným souhrnem veškerých informací obsažených ve zdravotnické dokumentaci.

Příbuzní ani rodinní příslušníci mezi dotyčnými osobami uvedeni nejsou; zákon o péči o zdraví lidu o nich v souvislosti s právem na informace nehozí ani na jiném místě. *Znamená však absence uvedení této skupiny osob, že práva na informace o pacientu (svém příbuzném), včetně práva na její opis, nemají?*

Ačkoli by se tedy takový závěr dal na první pohled z uvedeného právního předpisu dovodit (a rovněž se jedná o názor některých zdravotnických zařízení), není dle mého názoru správný. Právě argumentace v podobě výčtu určité skupiny osob a absenze skupiny jiné je hlavní důvodem nesprávného postupu některých zdravotnických zařízení. Jako další důvod je pak zastánci uvedeného výkladu uváděna i povinnost mlčenílivosť, již jsou ve smyslu ust. § 55 odst. 2 písm. d) zákona o péči o zdraví lidu zdravotníci pracovníci povinni zachovávat ve vztahu k informacím tvořícím obsah zdravotnické dokumentace, tj. ve vztahu ke skutečnosti, o nichž se dozvíděli v souvislosti s výkonem svého povolání, s výjimkou případů, kdy skutečnosti sdělují se souhlasem oseřívané osoby nebo kdy byly této povinnosti zprostřeni nadřízeným orgánem v důležitěm státním zájmu.

Izolovaným výkladem výše uvedených ustanovení zákona o péči o zdraví lidu se na první pohled může takový závěr zdát správný a opodstatněný, právní normy a zejména pak z nich vyplývající práva a povinnosti pro jejich adresáty však takto izolovaně vesměs vykládat nelze a nejinak je tomu i v tomto případě.

Je pravda, že současná platná a účinná právní úprava, tj. zákon o péči o zdraví lidu, neřeší situaci, která nastává ohledně práva pacienta na informace související s jeho smrtí, ač je zřejmé, že se jedná o situaci, která má se zdravotním stavem pacienta mnoho společného. Jde totiž o situaci, kdy zesnulý pacient sám není schopen dotázat se na svůj zdravotní stav. Při absenci výslovné právní úpravy je dle mého názoru nezbytné použít právě obecné právní úpravy dané zákonem č. 40/1964 Sb., občanský zákoník v platném znění (dále jen „občanský zákoník“). Tato nejobecnější norma civilního práva upravuje v ust. § 11 a násled. právo na ochranu osobnosti.

Podle ust. § 15 občanského zákoníku přísluší po smrti fyzické osoby uplatňovat právo na ochranu její osobnosti manželu a dětem, a není-li jich, pak jejím rodičům. Za života rozhoduje, s výjimkami výše zmíněnými, o realizaci práva na informace o zdravotním stavu sám pacient.

Smrt fyzické osoby zaniká nejen schopnost fyzické osoby starat se o svá osobnostní práva, ale zaniká i subjekt těchto práv sám o sobě a v podstatě zanikají i osobnostní práva sama o sobě, neboť neexistuje právo samo o sobě bez oprávněné osoby. Naproti tomu i po smrti fyzické osoby zpravidla přetrvávají niterně, často velmi silně a intimní vztahy blízkých osob k zemřelému, přičemž tyto osoby vnímají uvedené vztahy jako součást svého soukromí. Zásahelem třetích osob do bývalých osobních práv zemřelého, do jeho cti, dobré pověsti, jména apod., v situaci, kdy zemřelý sám již není schopen hájit tato osobnostní práva, dochází i k narušení soukromí pozůstalých osob. Ust. § 15 občanského zákoníku svěřuje ochranu osobnostních práv pozůstalému blízkým osobám právě proto, že ochrana osobních práv zemřelého je již zpravidla rovněž ochranou osobních práv pozůstalých. Za situace, kdy panují pochybnosti blízkých osob o zdravotním stavu zemřelého před smrtí nebo o příčinách smrti, v situaci, kdy zemřelý pacient není sám schopen uplatňovat své právo na informace o zdravotním stavu ani udělit souhlas s poskytnutím těchto informací, je i odpirání poskytnutí informací o zdravotním stavu zemřelého pacienta ze strany zdravotnického zařízení závažným zásahem do soukromí pozůstalých. Odmitání poskytnutí informací o zdravotním stavu zemřelého pacienta pozůstalým by tak bylo přípustné výlučně v případě, pokud by pacient ještě před svou smrtí vyjádřil jednoznačný nesouhlas s poskytnutím informací o svém zdravotním stavu pozůstalým.

Ve vztahu k právu pozůstalých či příbuzných na informace o zdravotním stavu pacienta se lze setkat poměrně často i s názorem zastánců názoru o neexistenci práva příbuzných či pozůstalých na informace o zdravotním stavu zemřelého pacienta s poukazem na možnost dosáhnout kontroly v případě pochybností o poskytnuté zdravotní péči skrze orgány činné v trestním řízení, případně kárnou cestou pro soudce České lékařské komory. Takový názor však není opodstatněný a postrádá logiku, neboť by mělo být bez znalosti

informací, resp. konkrétních zjištění ze zdravotnické dokumentace, poukazováno na nesprávnost postupů, o nichž stěžovatel často vůbec neví. Oba výše uvedené postupy nejsou určeny primárně k tomu, aby byly pro příbuzné či pacienty prostředkem ke zjištění informací.

V rámci platného právního rádu České republiky existují pak i jiné, „běžný“ zákonům nadřízené předpisy, která zakotvují základní práva každého člověka. Jsou jimi vedle Ústavního zákona č. 1/1993 Sb. v platném znění (dále jen „Ústava“) i Ústavní zákon č. 2/1993 Sb., v platném znění (dále jen „Listina základních práv a svobod“). V kontextu těchto je postup zdravotnických zařízení spočívající v odpírání práva příbuzných a pozůstalých na informace o zdravotním stavu zemřelého pacienta porušením tam uváděných práv.

Právo příbuzných na informaci o zdravotním stavu zemřelého jakož i možnost kontroly připadněho postupu lékařů při terapii, jež předcházela smrti, je součástí základního lidského práva na informace a práva na soukromí, jak tyto zaručují čl. 7 a čl. 17 Listiny základních práv a svobod.

Právě Listina základních práv a svobod zakotuje jako jedno ze základních lidských práv právo na informace a právo na soukromí. Součástí soukromí člověka jsou pak nepochoyběně i vztahy k nejbližším osobám, především příbuzným. Odpírání možnosti ověření takové závažné skutečnosti, jakou je smrt blízkého příbuzného či to, zda léčba zemřulého probíhala lege artis, je z tohoto pohledu jednoznačným porušením práva na soukromí.

Součástí platného právního rádu České republiky jsou i ratifikované a vyhlášené mezinárodní smlouvy, mj. i Mezinárodní úmluva o lidských právech a biomedicíně, která ve svém čl. 10 rovněž zakotuje právo každého na informace o svém zdravotním stavu.

I kdybychom připustily nesprávnost mnou výše uvedených úvah, zejména s poukazem na povinnost mlčenílivosť zdravotnických pracovníků, je toto odpírání jednoznačným porušením práva příbuzných zemřulého pacienta na informace o jeho zdravotním stavu za situace, kdy ještě během života později zemřulého pacienta byly příbuzným informace o jeho zdravotním stavu ze strany zdravotnického zařízení poskytovány vzhledem k existenci souhlasu takového pacienta, ale po jeho smrti je toto poskytnutí informací odpíráno s poukazem právě na povinnost mlčenílivosť. Smyslem povinnosti mlčenílivosť je především ochrana pacienta. V žádném případě nebylo úmyslem zákonodárce právo pacienta jakkoli omezovat či krátit.

Ačkoli mi dosud není známo žádné rozhodnutí některého z vyšších soudů, které by řešilo výše popsanou problematiku, věřím, že případ v současnosti řešený naší advokátní kanceláří, kterým se má zabývat v dohledné době Ústavní soud České republiky, dá mnou výše zastávanému právnímu názoru za pravdu a potvrdí, že **ze současně právní úpravy nelze dovodit, že by existovalo striktní omezení práva příbuzných a pozůstalých na informace o zdravotním stavu zemřelého pacienta, včetně práva na vydání opisu ze zdravotnické dokumentace.**

Role atorvastatinu v léčbě hypercholesterolémie – monoterapie nebo kombinace?

MUDr. ANDREA VÍTOVÁ

Diabetologická ambulance Slunečná 2101/2, 100 00 Praha 10

Klíčová slova: hypolipidemická léčba, cholesterol, guidelines, atorvastatin, kombinovaná terapie, Lipid lowering therapy

NEUMM 2006; 1st 38-39

Souhrn

V souladu s myšlenkou medicíny založené na důkazech byly na základě rozsáhlých randomizovaných prospektivních studií definovány cílové hodnoty koncentrace plazmatického LDL-cholesterolu, odpovídající jednotlivým rizikovým skupinám kardiovaskulárního onemocnění. Pro vysoké riziko je doporučena hladina LDL-cholesterolu 2,5 mmol/l, pro velmi vysoké rizikové pacienty je ještě nižší (<2,0 mmol/l). Do skupiny osob s vysokým nebo velmi vysokým rizikem (nad 5 nebo 10 %) náleží pacienti s přítomnou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) nebo pacienti s diabetem mellitus typu 2 (DM2). Lékem volby u hypercholesterolémie nebo smíšené hyperlipidémie je po režimových a dietních opatřeních statin. Atorvastatin v dávce 80 mg nabízí výhodný poměr mezi náklady na léčbu a přínosem pro pacienta. Dobře ovlivňuje i další rizikové faktory, například koncentraci triacylglycerolů (TAG) a C-reaktivního proteinu (CRP). U pacientů léčených atorvastatinem v dávce 80 mg bylo zaznamenáno zastavení progrese ateromového plátu. Při dlouhodobém podávání dosahuje cílových hodnot LDL-cholesterolu až 97 % pacientů. V případě selhání monoterapie přistupujeme ke kombinované terapii. Pro skupinu pacientů s velmi vysokým rizikem či rezistencej je vhodná ekonomicky vysoká nákladná kombinace s novými hypolipidemiky – selektivními inhibitory absorpce cholesterolu. Dodržíme-li kontraindikační kritéria, pak se dlouhodobě podávání maximálních dávek i kombinační terapie jeví jako bezpečné.

Úvod

Česká, evropská i americká doporučení dělají cílové hodnoty plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu do skupin dle individuálního kardiovaskulárního rizika.^{1,2,3} Pacienti s přítomnou ICHS, pacienti s přidruženými chorobami u hyperatenze a pacienti s DM2 patří do skupiny osob s vysokým nebo velmi vysokým rizikem (nad 5 nebo 10 %, tj. pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech je > 5 %, respektive > 10 %).¹ Není-li možné dosáhnout doporučených koncentrací režimem a dietou, pak je lékem volby statin. V praxi při léčbě statinem dosahuje cílových hodnot jen malá část léčených pacientů. Terapie je často nasazena v počáteční dávce a dále již není titrována zřejmě ze strachu z nežádoucích účinků, ačkoliv u statinu s rostoucí dávkou nežádoucí účinky příliš nestoupají. Výběr statinu by se měl řídit jeho účinností, bezpečností a schopností zasáhnout více rizikových faktorů – cholesterol, triacylglyceroly (TAG) i další rizika. Uvedená kritéria dobré splňuje atorvastatin. V následujícím článku se pokusíme zhodnotit přínos a riziko intenzivní terapie hypercholesterolémie atorvastatinem v dávce 80 mg a porovnat ji

s kombinovanou léčbou včetně kombinace se selektivními inhibitory absorpce cholesterolu.

Cílové hodnoty u vysoko rizikových pacientů

U pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a u diabetiků je cílová koncentrace LDL-cholesterolu 2,5 mmol/l.^{1,2,3} Pro osoby s velmi vysokým rizikem je doporučena koncentrace LDL-cholesterolu dokonce nižší než 2 mmol/l (např. pacienti současně postižení manifestní ICHS a diabetem).¹ Zatím nebyly prokázány původně předpokládané negativní účinky nízkých koncentrací cholesterolu na zdravotní stav pacienta.^{1,4}

Jak dosáhnout cílových hodnot

Česká, evropská i americká guidelines prakticky jednotně doporučují intenzivní nefarmakologickou intervenci zahrnující režimovou opatření a dietu (včetně konzumace fytoosterolu).¹ Je-li konzervativní postup neúspěšný, pak je u hypercholesterolémie i smíšené hyperlipidémie (TAG < 4 mmol/l) lékem první volby statin. Kromě volby vhodného preparátu je důležitá titrace dávky. Nejsou-li při monoterapii dosaženy cílové hodnoty, je indikována kombinace s ostatními hypolipidemiky (fibráty, deriváty kyselin nikotinové, sekvěstrant žlučových kyselin, selektivní inhibitor absorpcie cholesterolu).^{1,2,3}

Účinnost a úspěšnost atorvastatinu v dávce 80 mg/den: Atorvastatin jako statin 2. generace je účinné a dobře tolerované hypolipidemikum. Je vhodný pro léčbu izolované hypercholesterolémie i pro léčbu smíšené hyperlipidémie (TAG < 4 mmol/l).

Studie PROVE IT TIMI 22⁴ sledovala po dobu 24 měsíců 4 126 pacientů hospitalizovaných s akutním koronárním syndromem. Pacienti byli rozděleni do skupiny intenzivní hypolipidemické léčby (80 mg atorvastatinu) a skupiny méně intenzivní léčené (40 mg pravastatinu). Ve skupině léčené atorvastatinem bylo o 16 % nižší relativní riziko závažných kardiovaskulárních příhod (akutní infarkt myokardu, revaskularizace, nestabilní angina pectoris). Celková a kardiální mortalita byla srovnatelná u obou skupin. Výsledně průměrné hodnoty LDL-cholesterolu byly 1,6 mmol/l u skupiny atorvastatinu v porovnání s 2,46 mmol/l u pravastatinu ($p < 0,001$). Vlivem intenzivní terapie hypercholesterolémie u 502 pacientů se stabilní formou ICHS se zabývala studie REVERSAL⁵. Hypolipidemická léčba – 80 mg atorvastatinu nebo 40 mg pravastatinu – byla podávaná průměrně po dobu 18 měsíců. Ve skupině atorvastatinu došlo k zastavení progrese ateromového plátu měřeného intravaskulární sonografií, ve skupině pravastatinu byla pozorována progrese nálezu. CRP pokleslo u atorvastatinu o 36 % (u pravastatinu o 5 %, $p < 0,001$). Ve skupině atorvastatinu dosáhlo cílových koncentrací LDL-cholesterolu (2,6 mmol/l) 97 % pacientů (u pravastatinu 65 %), dosažená průměrná koncentrace LDL-cholesterolu byla 2,05 mmol/l (pravastatin 2,86 mmol/l, $p < 0,001$).

TNT⁶ studie léčila 10 101 pacienta se stabilní anginou pectoris atorvastatinem v dávce 10 nebo 80 mg. V intenzivně

léčené skupině bylo o 22 % nižší relativní riziko závažných koronárních příhod. Mortalitní parametry obou skupin se nelišily. Po 80 mg atorvastatinu byly průměrné koncentrace LDL-cholesterolu 2,0 mmol/l v porovnání s 2,6 mmol/l po 10 mg atorvastatinu.

V rámci studie ALLIANCE⁷ dosáhlo cílovou hodnotu LDL-cholesterolu 2,6 mmol/l 72,4 % z 1 217 pacientů léčených atorvastatinem, ale pouze 40 % z 1 225 pacientů léčených běžnou léčbou statiny. Ve studii STELLAR⁸ dosáhlo 85 % pacientů léčených 80 mg atorvastatinu cílových hodnot v porovnání s 69 % pacientů léčených dávkou 10 mg. Studie NASDAC⁹ zaznamenala průměrný pokles LDL-cholesterolu u pacientů léčených 80 mg o 52,2 % v porovnání s poklesem 35,7 % při dávce 10 mg. Cílových hodnot dosáhlo 85,2 % pacientů ve skupině 80 mg.

Výše uvedené studie ověřily bezpečnost maximální dávky atorvastatinu, ale i cílových hodnot LDL-cholesterolu, kterých dosáhlo 75 až 97 % pacientů.^{5,7,8,9} Hypolipidemické účinky nejsou ovlivněny věkem ani pohlavím.

Bezpečnost

Díky cerivastatinové aféře proběhlo velké množství studií zaměřených na bezpečnost statinů, jejichž závěry byly zpracovány několika meta-analyzami. Poslední z nich zhodnotila výsledky 14 236 pacientů zařazených do 49 klinických studií léčených po průměrnou dobu 2 týdnů až 58 měsíců.¹⁰ Ve skupině 80 mg atorvastatinu, 10 mg atorvastatinu a placebo skupině došlo k vysazení léčby následkem nežádoucích účinků terapie u 1,8 % (80 mg!), 2,4 % (10 mg!) a 1,2 % (placebo), myalgie byla sledována u 1,5 % (80 mg!), 1,4 % (10 mg!) a 0,7 % (placebo) pacientů, přetrvávající elevate transamináz nad trojnásobek normy byla u 0,6% (80 mg!), 0,1 % (10 mg!) a 0,2 % (placebo!). Incidence nežádoucích účinků byla prakticky srovnatelná ve všech třech skupinách. O 3 roky dříve zpracovaná meta-analyza zahrnující studie o celkovém počtu 16 495 pacientů, kteří byli léčeni atorvastatinem v dávce 10 až 80 mg, placebem nebo jiným statinem, přinesla obdobně výsledky¹¹ a také potvrdila, že nežádoucí účinky léčby nerostou se zvyšující se dávkou atorvastatinu. V žádné meta-analyze nebyla zachycena rhabdomyolyza nebo těžká myopatie.

Kombinovaná terapie

Studii, které by hodnotily účinnost kombinované terapie atorvastatinu s fibráty u izolované hypercholesterolémie nebo u smíšené hyperlipidémie, je velmi málo. Při kombinaci atorvastatinu s fibrátem dochází k dalšímu poklesu LDL-cholesterolu i TAG a je dosaženo lepšího lipidového profilu než při monoterapii představované samotným statinem nebo fibrátem.¹² Fibráty příznivě ovlivňují HDL-cholesterol. Kombinovaná terapie je limitována častější přítomností nežádoucích účinků včetně těžké myopatie a rhabdomyolyzy.¹³

V poslední době je velká pozornost věnována selektivním inhibitorům absorpce cholesterolu, které podobně jako více než 50 let používané fytosteroly zabraňují vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě. Léčba ezetimibem v dávce 10 mg je spjata s poklesem LDL-cholesterolu o 16 až 19 %.¹⁴ Kombinace 10 mg ezetimibu a 10 mg nebo 20 mg atorvastatinu má srovnatelnou účinnost s léčbou atorvastatinem v dávce 80 mg.¹⁵ Ujívech tří léčebných postupů poklesy LDL-cholesterolu asi o 54 %, v účinnosti nebyl zaznamenán statisticky významný

rozdíl.¹⁵ Kombinovaná terapie má srovnatelné riziko nežádoucích účinků, je však neporovnatelně dražší. Ekonomické náklady spolu s preskripčním omezením rezervují tuto léčbu pro velmi vysoce rizikovou nebo rezistentní skupinu pacientů.

Závěr

Pro pacienty s hypercholesterolémií se jeví agresivní léčba atorvastatinem účinná a bezpečná v porovnání s léčbou statiny v běžných dávkách. Atorvastatin dobře ovlivňuje i ostatní rizika aterosklerózy. V dávce 80 mg výrazně snižuje relativní riziko závažných kardiovaskulárních příhod a zastavuje progresi ateromového plátu u pacientů s ICHS. Při nedostatečném efektu režimových opatření a monoterapie zahajujeme kombinovanou léčbu. Kombinovaná terapie atorvastatinu se selektivními inhibitory absorpcie cholesterolu by měla být prozatím vyhrazena pro pacienty s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem či rezistencí zejména s ohledem na ekonomickou náročnost.

LITERATURA

- 1) Čípková R, Býma S, Češka R, Horký K, Karen I, Kunešová M, Králíková E, Rosolová H, Roztoček J, Soška V, Škrha J: Prevence kardiovaskulární onemocnění v dospělém věku. *Cor Vasa* 2005;47:S3-S1.
- 2) Grundy SM, Cleeman JL, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Huntingake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ: Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
- 3) Grundy SM, Cleeman JL, Daniell KE, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F: Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
- 4) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill BA, Pfeffer MA, Skene AM: Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes: the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 22 Investigators. *N Engl J Med* 2004; 350:15-24.
- 5) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenberger P B, Brown G, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial; the REVERSAL Investigators. *JAMA* 2004; 291(9):1071-1080.
- 6) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JPJ, Shepherd J, Wenger NK: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
- 7) Koren MJ, Huntingake DB: Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1772-9.
- 8) Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blaseth JW: Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160.
- 9) Jones PH, McKenney JM, Karalis DG, Downey J: Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2005;149:e1-e8.
- 10) Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E: Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14,236 Patients. *Am J Cardiol* 2006;97:61-67.
- 11) Newman CB, Palmer G, Silberschatz H, Szarek M: Safety of Atorvastatin Derived From Analysis of 44 Completed Trials in 9,416 Patients. *Am J Cardiol* 2003;92:670-676.
- 12) Kortiots DN, Millionis H, Bairaktari E, Elisaf MS: Efficacy of combination of atorvastatin and micronised fenofibrate in the treatment of severe mixed hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 631-635.
- 13) Incidence of Hospitalized Rhabdomyolysis in Patients Treated With Lipid-Lowering Drugs.
- 14) David J, Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan A, Goodman MJ, Platt R. *JAMA*: 2004;292:2585-2590.
- 15) Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP: Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2003;107:2409-2415.

Andrew Palmer: Cílem je zjistit, která terapie je nejkvalitnější a zároveň nejlevnější

Andrew Palmer byl nedávno zařazen prezidentem Mezinárodní organizace pro farmakoeconomiku a výzkum výsledků (ISPOR - The International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research) mezi deset nejvlivnějších lidí v oblasti farmakoeconomiky. Tento charismatický Australan, který nyní žije v Basileji, přijal pozvání České farmakoekonomické společnosti (ČFES) a Slovenské společnosti pro farmakoeconomiku (SSFE) na seminář, který se konal dne 28. března 2006 v Lékařském domě v Praze. Tématem semináře bylo modelování ve farmakoeconomice a metoda stanovení QALY.

„Pane Palmere, jste jedna z klíčových osobností, které udávají směr ve farmakoeconomice a v souvisejícím modelování. Můžete nám prosím přiblížit, co Vás vedlo k tomu, abyste se věnoval práci v této oblasti?“

Pocházím z Austrálie, kde jsem také vykonával svoji lékařskou praxi. Po odchodu do Evropy jsem se rozhodl pro farmakoeconomiku, protože tento obor může přinášet velice zajímavé výsledky. V Austrálii byla tato oblast již rozvinutá, zatímco v mnoha evropských zemích na svůj boom teprve čekala. Zabýval jsem se studiem farmakoeconomiky v Nizozemí, poté jsem ve Švýcarsku pracoval jako ředitel Institutu pro lékařské informace a biostatistiku. V roce 2002 jsem se svým kolegou založil Centrum pro výzkum výsledků (CORE), které se posléze stalo součástí společnosti IMS, kde nyní veda oblast farmakoeconomiky a výzkumu výsledků.

„Můžete nám prosím říci něco o historii farmakoeconomiky a modelování? Kudy se tato disciplina ubírá? Jak bude podle Vás vypadat nejbližší budoucnost?“

Farmakoeconomika a modelování se začaly rozvíjet v Austrálii, kde byly také na začátku devadesátých let vydány první závazné pokyny pro tuto disciplínu. Následovala Kanada, USA a nyní se přidává i mnoho jiných zemí. Slibně se tato oblast začíná rozvíjet i v České republice a na Slovensku. Je třeba říci, že v mnoha zemích není modelování primárně požadované (například ve Švýcarsku), ale tam, kde si lidé uvědomují potřebu farmakoeconomiky, vyvstává i přirozená potřeba modelování a důležitost výpočtu QALY. V mnoha



zemích náklady na léčbu neodpovídají vždy realitě a to se musí změnit! Celosvětově se na farmakoekonomických projektech podílí tisíce lidí. Jenom v IMS jich v současné době pracuje asi šest set. Na projektu, který se týká diabetu, je to kolem deseti.

„Proč si myslíte, že má modelování ve farmakoeconomice takový úspěch ve světě?“

Vždy záleží na kvalitě. Například naše společnost CORE má velmi vysoký standard, což se týká zejména vyspělé technologie při sbírání dat. Důležitá je také snaha o objektivitu a nezávislost, která se projevuje při zpracovávání informací. Ideálně by bylo získávat informace přímo od pacientů a jejich lékařů, mít přehled o laboratorních výsledcích, o tom, co se ve skutečnosti děje – například jak pacienti přijímají léky a zda je užívají pravidelně.

V neposlední řadě je to naše vysoká motivace – vyvijíme něco pro nás samé, pro naši společnost.

„Na jakých projektech nyní pracujete?“

Soustředí jsem se na diabetes mellitus. Je to v podstatě biochemická diagnóza; dá se říci, že definice diabetu se změnila v průběhu let velice dramaticky. Člověk, který je nyní nazýván diabetikem, by jím nebyl nazýván před dvaceti lety. Cukrovka se stává globálním problémem, a proto je související ekonomická otázka tak důležitá.

Velice zajímavá práce je na projektu určování pravidel

v modelování diabetu. V současnosti existuje mnoho různých modelů, které se týkají této oblasti. Jen v Basileji jich bylo v roce 2004 představeno sedm. Je zajímavé, že pokud se do téhoto modelů zadají stejná data, mohou být výsledky a předpovědi velice odlišné. Jsem rád, že náš model nejvíce odpovídá skutečnosti.

Zajímavá práce je také v oblasti modelování onemocnění kardiovaskulárního systému a poruch lipidů. Úzká spolupráce existuje v prevenci a lečbě ledvinových onemocnění. Pracujeme i na projektech, které se týkají endokrinologie, osteoporózy, onkologie, závislosti na alkoholu a drogách a infekce HIV.

„V České republice existuje projekt elektronických zdravotních knížek, který by mohl pomoci sbírat informace, jež jsou tak důležité pro farmakoeconomii. Podobný softwarový projekt pro sbírání dat je i na Slovensku. Jaké máte zkušenosti se sběrem dat?“

IMS jsou známí svým aktivním přístupem získávání informací přímo od lékařů. CORE využívá podobný software, který se týká modelovacích technik pro širokou oblast nemoci. Tento software může být přístupný přes internet. Bohužel zatím ještě nebyl použit v praxi. Pro lékaře podobné aktivity zabírají poměrně mnoho času a je k tomu samozřejmě potřeba i finanční odměna. V Austrálii je podobný elektronický systém, který je pro lékaře finančně motivující a který jim zároveň posílá v případě potřeby upomínky, že je třeba udělat nový záznam o pacientovi.

„Jaká je úroveň farmakoeconomiky a modelování v zemích EU? Jak a kdo může využívat jejich doporučení? Byl Váš model již někdy použit v EU nebo v USA?“

Náš model je univerzální, můžeme ho použít bez problémů v jakékoli zemi. Modelování jako takové není v zemích Evropské unie většinou povinný požadavek. Výjimku tvoří Německo a především Holandsko, které je velice striktní. V každé zemi se v oblasti farmakoeconomiky musí přistupovat individuálně. Je naprostě nepřijatelné vzít čísla z jiných zemí, například z USA, a jen přepočítat dolary vůči méně dané zemi! Nejvíce rozvinuté země v oblasti modelování jsou Kanada, Nový Zéland, Nizozemí a USA. Ale i v menších zemích, jako je například Česká republika nebo Slovensko, má modelování budoucnost. Samozřejmě že požadavky na modelování jsou různě požadavky farmakoeconomiky a ekonomie obecně. Čím více se budou nové země EU ekonomicky rozvíjet, tím větší bude potřeba farmakoeconomiky.

Výsledky modelování jsou důležité v mnoha oblastech: jsou důležité pro lékaře, farmaceuty, pojišťovny a v konečném důsledku i pro politiky. Obecně platí, že na začátku každého procesu je nejdůležitější zajistit co nejpřesnější klinické údaje – to, jak se nemoc vyvíjí, všechny komplikace i rizikové faktory. A samozřejmě také nesmíme opomenout obchodní a ekonomický aspekt. Kvalita života lidí ve 21. století je lepší a můžeme očekávat, že se dožijeme i vyššího věku, se kterým souvisejí problematika chronických onemocnění. A to je další důvod proč modelování a farmakoeconomika obecně nabývají na důležitosti.

Jana Kurková



New EU
MAGAZINE
of
MEDICINE



1/2

"NEU\$
MM"

Odborný časopis o evropské medicíně

Využijte novou efektivní formu inzerce – aktivní inzerát ADVERT
KVÍZ: duplicitní obrazový podklad se zakomponovanými rozdíly, které má čtenář identifikovat.

Tim se delší dobu koncentruje na obsah inzerce a vizuálně pracuje s grafickými prvky inzerční strany. Tak se zvýší vliv grafické „brand image“ propagovaného produktu ve srovnání s klasickou inzercí.



1/2

"NEU\$
MM"

Odborný časopis o evropské medicíně



informační
revoluce
V ČESKÉ MEDICÍNĚ

www.mednews.cz | lékařský portál
www.pharmnews.cz | lékárnický portál



ODBORNÉ ZDROJE / VZDĚLÁNÍ / STÁT A PRÁVO / INSTITUCE / UDÁLOSTI / KARIÉRA / VĚDA A VÝzkUM / LÉČIVA / POJIŠŤOVNY / KONFERENCE / KAZUISTIKY



New EU
MAGAZINE
of
MEDICINE 
plus

suplementum • ročník 1 • 1/2 • 2006

Téma:

**Metabolický
syndrom**



**"NEU
MM"**
Odborný časopis o evropské medicíně

1/2

Metabolický syndróm:

Úvod do problematiky a definície

Prof. MUDr. ANDREJ DUKÁT, CSc.
II. interná klinika LFUK a FN pracovisko Staré Mesto Mickiewicza 13,
813 69 Bratislava, SR

Kľúčové slová: Metabolický syndróm, definicie, epidemiológia, prístupy v liečbe, Metabolic syndrome, definitions, epidemiology, approaches to the therapy terapie, Lipid lowering therapy

NEUMM 2006; 1st 46-51

Súhrn

Metabolický syndróm predstavuje veľmi často diskutovanú problematiku. Názory naň sa veľmi líšia: od úplného odmietania jeho existencie až po predstavy o jednom z najzávažnejších problémov medicíny v súčasnosti. Akokolvek, toto nahromadenie rizikových faktorov u daného pacienta sa celkom iste podielá na veľmi vysokej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite vo všetkých krajinách sveta. Jeho liečba a významné ovplyvnenie jeho prevalencie bude zrejme zaoberať v budúnosti zdravotnické systémy vo všetkých industrializovaných krajinách sveta.

Summary

Metabolic syndrome represents often discussed problem nowadays. Views to this problem differ significantly from simple restriction of its existence, up to those representing one of the most important medical problems at present. However, clustering of risk factors in a patient certainly contributes to the high cardiovascular morbidity and mortality in all countries in the world. Its therapy and significant change of its prevalence will be of importance in the future in medical systems of industrialised countries all over the world.

Úvod

Viacero rokov sa v odbornej literatúre diskutuje o problematike metabolického syndrómu a možnostiach jeho ovplyvnenia v súčasnosti. Názory naň sa veľmi líšia: od odmietania jeho existencie či veľkého preceňovania jeho významu^{1,2}. Akokolvek však prevencia nadvähy, obezity a diabetu mellitu narastá hrozivo, s týmto rizikami je veľmi úzko spojený proces urýchlenia aterosklerózy a jej závažných systémových komplikácií. Môžeme ho však predsa len zaradiť medzi subklinické manifestácie aterosklerózy a neskoré komplikácie aterosklerózy, ako sú ischemická choroba srdca, infarkt myokardu či náhlá mozgovo-cievna prihoda. Predstavuje nahromadenie a združenie závažných faktorov, keď riziko urýchlenia procesu aterogenézy s ich vzájomnými kombináciami sa jednoducho nesčítava, ale znásobuje^{3,4}.

Definície a identifikovanie pacientov s metabolickým syndrómom.

Koncepcia metabolického syndrómu nie je nová. V r. 1923 Kylin prvýkrát prezentoval názor o „clustri“ viacerých riziko-

vých faktorov, ktoré predisponujú k ischemickej chorobe srdca a diabetu mellitu. Túto ideu rozvíjal ďalej Vague medzi 40.-50. rokmi. V r. 1967 potom Avogaro a Crepaldi. Ale až v r. 1988 po Bantigovej prednáške Reavenom sa tento syndróm stal všeobecne akceptovaným. Reaven vo svojom navrhovanom „Syndróme X“ uviedol šesť faktorov: inzulinovú rezistenciu, poruchu tolerancie glukózy, hyperinzulinémiu, zvýšenie hladín triacylglycerolov, zniženie hladín HDL-cholesterolu a hypertenziu⁵. Napriek tomu však chýbala jednotná definícia, preto v r. 1999 WHO túto navrhla a jej obsah je znázornený v tabuľke č. 1. Pracovná skupina, ktorá vypracovala WHO definíciu, pozostávala predovšetkým z diabetológov a kládala dôraz na diabetes mellitus 2. typu / poruchu glukózovej tolerancie / inzulinovú rezistenciu ako kľúčové komponenty tohto syndrómu⁶.

O 2 roky neskôr NCEP (Národný Cholesterolový Edukačný Program) v Paneli III (Adult Treatment Panel III) pripravil druhú definíciu, ktorej obsah je znázornený v tabuľke č. 2. Definícia sa podobala na WHO, okrem faktu, že diabetes mellitus 2. typu / porucha glukózovej tolerancie / inzulinová rezistencia sa viac nevyžadovali ako potrebné pre definíciu. Revízia odporúčaní nasledovala v r. 2004^{7,8}.

Tretia definícia metabolického syndrómu bola vypracovaná EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) a jej obsah je znázornený v tabuľke č. 3. Opäť je veľmi podobná s už uvedenými definíciami, ale viac berie do úvahy európsku populáciu, kde hranice pre obvod pásu sú nižšie^{9,10}.

Existencia viacerých definícií viedla k určitým problémom a treba povedať aj zrátkom, zvlášť pri epidemiologických štúdiach. Preto t.r. IDF (International Diabetic Federation) navrhla zjednotenie v tejto otázke (ako pre klinických, tak aj laboratórnych pracovníkov)¹¹. Obsah tej definície je znázornený v tabuľke č. 4.

Je mnoho odlišných názorov týkajúcich sa obvodu pásu. Zvlášť sa to týka toho, či je vôbec kľúčovým komponentom a tiež ktoré meranie znamená centrálnu obezitu. Dnes sa väčšina už prikláňa k názoru, že je tzv. „sine qua non“ a že je špecifická pre rôzne etniká (pozri tab. č. 4). Zjednotenie odporúčaní tým ulahčuje vedenie epidemiologických sledovaní pri metabolickom syndróme.

Sú známe značné regionálne a geografické rozdiely v prevalencií, kardiovaskulárnej morbidite i mortalite v rôznych krajinách sveta¹¹. Tieto sú napokon opísané aj v našej oblasti Slovenska^{12,13,14}. Spomenné majú svoj odraz v odporúčaných etnickejmi špecifických hodnotách aj pre obvod pásu, ako vidieť z tabuľky č. 4. Pre africké populácie pod Saharou, východné oblasti okolia Stredozemného mora a stredný východ (arabské populácie) sa odporúčajú použiť hodnoty pre Europidov, pre etniká juhu a centrálnej Ameriky zasa hodnoty ako pre južnú Áziu⁷.

New EU MAGAZINE of MEDICINE

Zaregistrujte si Vaši
adresu pro bezplatné
zasílání časopisu
NEUMM!

www.neumm.cz

V súčasnosti sa uznáva šesť základných súčasti metabolického syndrómu, ktoré majú dokážateľný a príčinny vzťah k ischemickej chorobe srdca. Sú to: abdominálna obezita, aterogénna dyslipidémia, zvýšený krvný tlak, inzulinová rezistencia ± porucha tolerancie glukózy, prozápalový a protrombotický stav. Sú to všetko hlavné a hrozacie rizikové stavby. Podporné a vyvolávajúce stavby pre vznik a vývoj ischemickej choroby srdca sú obezita (zvlášť abdominálna obezita), fyzická inaktivita, aterogénna diéta a hlavné rizikové faktory sú fajčenie, hypertenzia, zvýšenie hladín LDL-cholesterolu, nízka hladina HDL-cholesterolu, rodinná anamnéza predčasného výskytu ischemickej choroby srdca a vek. Medzi hrozacie rizikové faktory patria zvýšené hladiny triacylglycerolov, zvýšenie hladín malých hustých (denznych) LDL častic, inzulinová rezistencia, porucha tolerancie glukózy, prozápalový stav a protrombotický stav. Pre potreby kliníkov posledných päť uvedených faktorov sa označuje ako metabolické rizikové faktory^{15, 16, 17}. Pre potreby bežnej terénnnej klinickej praxe sa zaviedol ako najjednoduchší ukazovateľ tzv. hypertriglyceridický pás^{12, 16}.

AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) v r. 2003 navrhla klinické kritériá pre syndróm inzulinovej rezistencie. Tieto klinické kritériá sú znázornené v tabuľke č. 5. Ak sa u daného pacienta objavi kategória diabetu, termín syndróm inzulinovej rezistencie sa daľej neuplatní. U pacientov bez poruchy glykémie nalačno s klinickým podznením sa odporúča ako dopĺňajúce vyšetroenie 2-hodinovej glykémie. Nález abnormálnej 2-hodinovej postglykémie zlepší predikciu diabetu 2. typu.

IDF v tomto roku publikovala ešte dodatočné metabolické kritériá pre vybrané výskumné účely. Tieto dodatočné metabolické kritériá sú zobrazené v tabuľke č. 6. Najčastejšie používaným indexom v epidemiologických sledovaniach na určenie stupňa obezity je BMI¹⁷. Jej klasifikácia je zobrazená v tabuľke č. 7. BMI (body mass index) má však aj svoje limitácie. BMI sa mení s vekom a jeho akceptovaná norma u osôb medzi 40.–60. rokom života sa udáva hranicou 90 centimetrov. Zvýšené kardiovaskulárne riziko je teda v tejto vekovej skupine nad 90 cm. Súvisí so zvýšením prevalencie rizík, ako sú hypertenzia, trombóza, dyslipoproteinémia, známky zápalu, endoteliálová dysfunkcia a inzulinová rezistencia^{18, 19, 20}. Vezmieme si modelovú situáciu, keď sa u danej osoby zvýš BMI v priebehu 20 rokov približne o 10. Z pôvodných BMI 24 na 35, čo sprevádzza zvýšenie obvodu pasa o 20 cm (z 80 na 100 cm) a obvodu bokov o 25 cm (z 100 na 125). Keď si vypočítate BMI, bude presne rovnaký v oboch situáciách: 0,80! Prítom však somatometrické ukazovatele sa zmenili už podstatne. Preto sa v poslednom období hľadali iné a presnejšie markery a tieto sa našli (a sú dokonca veľmi jednoducho merateľné)^{8, 9, 10}. Pri presnej hodnotení viscerálneho a podkožného tuku pomocou CT vyšetroenia sa našiel tesný vzťah ($r=0,80$) medzi obvodom pasa v cm a viscerálnym tukovým tkánivom v cm^2 . Určuje však aj riziko ischemickej choroby srdca. Epidemiologické sledovania tento vzťah podporili. Relatívne riziko prítomnej ischemickej choroby srdca (definované ako > 50 % stenóza hlavnej koronárnej arterie definovanej koronarograficky) bolo hodnotené na základe obvodu pasa (< 90 cm a > 90 cm) a hladiny triglyceridov v sére (< 2,0 mM/l a > 2,0 mM/l). Riziká ischemickej choroby srdca sú nasledovné: OR: 1,0 (obvod pasa < 90 cm

a triglyceridy < 2,0 mM/l), OR: 1,1 (95 % CI 0,41 – 2,89) (obvod pasa > 90 cm a triglyceridy < 2,0 mM/l), OR: 2,5 (95 % CI 0,65 – 9,67) (obvod pasa < 90 cm a triglyceridy > 2,0 mM/l) a OR: 3,6 (95 % CI 1,17 – 10,93) (obvod pasa > 90 cm a triglyceridy > 2,0 mM/l), čo je rozdiel štatistiky významny ($p<0,03$)²¹. Abdominálna obezita je dôležitým markerom rizika vzniku ischemickej choroby srdca²². Tukové tkivo je endokrinným orgánom²³. Syntetizuje a uvoľňuje viaceré špecifické komponenty, napr. kortisol, estrogén, leptín, adiponektin, rezistin, neesterifikované voľné mastné kyseliny, IL-6, IGF-1, TNF-α, PAL-1 atď. Tieto sa potom spoluodplieňajú na celkovom kardiometabolickom riziku u daného pacienta. Prevalenciou metabolického syndrómu je fažsie celkom presne stanovený pre rozdielnosť kritérií v definíciiach, ale v populácii USA je prítomná u 22,8 % mužov a 22,8 % u žien. Sú zjavne aj výrazne rozdiely v prevalence tohto syndrómu medzi rôznymi etnickými skupinami a geografickými oblasťami, ale i v krajinách strednej Európy²³. Napriek tomu sa však pre bežnú dennú diagnostiku vo všetkých krajinách sveta odporúčajú celkom jednoduché merania: obvod pasa, vyšetroenie lipidov a glykémie a meranie krvného tlaku.

Klinický význam.

Metabolický syndróm predstavuje rizikový stav. Tento stav, ktorý je charakterizovaný viacerými rizikovými faktormi, predstavuje oveľa vyššie kardiovaskulárne riziko než samotné jednotlivé rizikové faktory. Vyplýva napokon aj z už dôvodnejšie známych Framinghamských rizikových rovníc. Tieto zahrňajú aj viaceré komponenty metabolického syndrómu sledovaného v 8-ročnom období u 3323 mužov⁸.

Metabolický syndróm je prediktorom ischemickej choroby srdca. Samotný predikuje okolo 25 % novovzniknutej ischemickej choroby srdca (24). Desafrónne riziko u mužov s metabolickým syndrómom je vo všeobecnosti medzi 10–20 %. U žien sledovaných vo Framinghamskej vzorke počas 8 rokov bolo toto riziko o niečo menšie, pretože ich vek však bol do 50 rokov (predstavovalo to iba do 10 %).

Metabolický syndróm je prediktorom vzniku diabetu. Tento stav je vysoko prediktívny pre nový vznik ochorenia diabetes mellitus. Až takmer polovicu pripočitatelného rizika pre diabetes mellitus bolo možné vysvetliť pritomnosťou metabolického syndrómu²⁵.

Diabetes mellitus je prediktorom ischemickej choroby srdca. Framinghamské údaje ukázali, že väčšina mužov s diabetom má 10-ročné riziko vzniku ischemickej choroby srdca nad 20 %. Britské sledovania (zvlášť v štúdiu UKPDS) ukázali, že Framinghamské rovnice značne podhodnocujú závažnosť a významnosť tohto vzťahu²⁶.

Principy liečby

Keď sa stanovi diagnóza metabolického syndrómu, následná liečba tohto stavu by mala byť agresívna a nekompromisná s cieľom zniženia vzniku a výskytu ako ischemickej choroby srdca, tak i diabetu 2. typu. Pacient by mal prejsť úplným stanovením rizika (napr. systémom SCORECHART). Nasleduje určenie preventívneho postupu: primárnej a sekundárnej intervencie.

Primárny intervenčný postup

Primárna liečba metabolického syndrómu je usmernenie na zavedenie zdravého spôsobu života. Táto zahrňuje opatrenia, ako sú:

- mierna kalorická reštrikcia (na dosiahnutie 5 – 10 % straty telesnej hmotnosti v prvom roku),
- mierne zvýšenie fyzickej aktivity,
- zmena v skladbe diéty.

Viaceré preventívne štúdie, zvlášť vo Finsku a Amerike, poukázali na významný benefit už pri malej redukcii telesnej hmotnosti z hľadiska prevencie (alebo aspoň oddialenia o niekoľko rokov manifestácie diabetu) u vysoko rizikových pacientov s poruchou tolerancie glukózy alebo všeobecne u obezity^{27, 28}.

Sekundárny intervenčný postup

Tí pacienti, u ktorých nepostačuje zmena životného štýlu, sú považovaní za vysoko rizikových pre vznik a vývoj ischemickej choroby srdca. Tito sú indikovaní na medikamentóznu liečbu. Cieľom je znižiť vplyv rizikových faktorov a dlhodobých metabolických a kardiovaskulárnych následkov. Špecifickú farmakologickú liečbu metabolického syndrómu zatiaľ však nepoznáme. Preto je dnes potrebné zameriť sa na individuálne komponenty syndrómu s cieľom zniženia celkového pripočitatelného rizika, ktoré zniží celkový vplyv na ischemickej chorobe srdca a diabetes. Algoritmus v súčasnosti odporúčanej liečby individuálnych komponentov metabolického syndrómu je rozvedený v tabuľke č. 8.

Vo všeobecnosti je teda možné povedať, že liečebné ciele u pacientov s metabolickým syndrómom je potrebné zameriť na niekoľko cieľov. Prvým liečebným cieľom liečby je obezita a distribúcia telesného tuku. Druhým liečebným cieľom je inzulinová rezistencia. Tretím cieľom je špecifická liečba metabolických rizikových faktorov. V nej predstavujú dôležité súčasti: aterogénna dyslipidémia, hypertenzia, protrombotický stav, prozápalový stav a hyperglykémia.

V poslednom čase sa stále zvyšuje počet diagnóz, ktoré sa zaradujú pod pojmom metabolický syndróm. Sú to napr. syndróm polycystických ovaríí, nealkoholická steatóza pečene, nízka hladina testosterónu, erektílná dysfunkcia a rôzne nádory.

V literatúre sa objavujú správy o názve: kardiometabolické rizikové faktory. Tieto uvádzajú anglické odborné spoločnosti: British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, HEArt uk, The PrimaRy Care Cardiovascular Society a Stroke Association. Vo svojich tohtoročných odporúčanach sa zameriavajú na potrebu dosiahnutia optimálnych hodnôt krvného tlaku, sérového cholesterolu, glykémie nalačno, obezity a BMI³¹.

Kým v definovaní metabolického syndrómu je povážene vo všetkých krajinách zhoda, vid' hore uvedené, v pediatrickej populácii pretrvávajú niektoré iné názory. V detskom veku sa za definíciu metabolického syndrómu považujú tri alebo viac z nasledujúcich:

- triacylglyceroly nalačno viac ako 1,1 mM/l
- HDL-cholesterol menej ako 1,3 mM/l (výnimku tvoria chlapci vo veku 15–19 rokov, kde je hranica menej ako 1,2 mM/l)

- glykémia nalačno viac ako 6,1 mM/l
- obvod pasa nad 75. percentil pre daný vek a pohlavie a systolický krvný tlak nad 90. percentil podľa veku, pohlavia a telesnej výšky.

Zvlášť sa diskutuje otázka inzulinovej rezistencie v detskom veku, pretože sa vyskytuje iba u určitého percenta detí a sama osoba nemusí byť kauzálnym rizikovým faktorom ischemickej choroby srdca. Pridanie inzulinovej rezistencie ku kritériám metabolického syndrómu nemusí zlepšiť predikciu rizika diabetu (32). Problémom tejto skupiny v pediatrii je aj identifikácia tzv. maskovanej hypertenzie, ktorá je častejšia u nositeľov charakteristík metabolického syndrómu.

V názoroch predovšetkým diabetológov proti používaniu terminu metabolický syndróm sa argumentuje, že nie je známy žiadny liek na ovplyvnenie tohto syndrómu, ale iba jeho jednotlivých jednotiek. Na druhej strane je potrebné uviesť, že po viacerých štúdiach v Európe i Amerike je už registrovaný rimonabant a budúcnosť ukáže jeho presné miesto vo farmakoterapii. V posledných diskusiah sa však aj anglicki odbornici prikláňajú k pohľadu na metabolický syndróm ako novej výsledkovej kategórii jednotky³³.

Záver

Primárny výsledný klinický stavom metabolického syndrómu je ischemická choroba srdca a jej podiel na zvýšenej predčasnej kardiovaskulárnej mortalite. Dodatočne je vysoké riziko pre diabetes mellitus 2. typu, ktorý dnes považujeme za ekvivalent ischemickej choroby srdca. Bez ohľadu na to, aká sa použijú diagnostické kritériá na metabolický syndróm, dnes je úplná zhoda v tom, že liečebným prístupom je zmena životného štýlu zameraná na zníženie telesnej hmotnosti. Toto je prvá línia liečby pacientov s metabolickým syndrómom. Medikamentózna liečba zameraná priamo na zníženie inzulinovej rezistencie je sfrubná, očakáva sa však na výsledky viacerých prebiehajúcich klinických štúdií. U pacientov, kde zmenou životného štýlu nedokážeme ovplyvniť metabolické rizikové faktory, je potrebné uvažovať o špecifických liečebných medicamentóznych postupoch týchto rizikových faktorov. Dosiahnuté cieľové hodnoty by mali byť v zhode s platnými odporúčaniami odborných spoločností.

Tabuľková príloha:

Tab. č. 1: Metabolický syndróm (WHO, 1999)

Najmenej jeden z	<ul style="list-style-type: none"> • DM 2. typu • Porucha glukózovej tolerancie • Inzulinová rezistencia
Plus najmenej dva z	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertenzia • Obezita (definovaná ako BMI) • Zvýšenie triacylglycerolov alebo zníženie HDL-cholesterolu • Mikroalbuminúria
Nevyžaduje sa, ale môže byť súčasť syndrómu	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperurikémia • Hyperkoagulačný stav • Hyperleptinémia

Tab. č. 2: Metabolický syndróm (NCEP ATP III, 2001)

Najmenej tri z	<ul style="list-style-type: none"> Centrálna obezita obvod pasa u mužov > 102 cm (40 inch), u žien > 88 cm (35 inch) Triacylglyceroly 1,69 mM/l (150 mg/dl) HDL-cholesterol u mužov < 1,04 mM/l (40 mg/dl), u žien < 1,29 mM/l (50 mg/dl) Krvný tlak > 130/85 mmHg Glykémia nalačno 6,1 mM/l (110mg/dl)
----------------	--

Tab. č. 3: Metabolický syndróm (EGIR, 1999)

Inzulinová rezistenčia plus dva alebo viac z	<ul style="list-style-type: none"> Centrálna obezita - obvod pasa u mužov > 94 cm (37 inch), u žien > 80 cm (31 inch) Triacylglyceroly > 2,9 mM/l (255,2 mg/dl), alebo HDL-cholesterol < 1,0 mM/l (38,7 mg/dl) Krvný tlak > 140/90 mmHg Glykémia nalačno 6,1 mM/l (110 mg/dl)
--	---

Tab. č. 4: Metabolický syndróm (IDF, 2005)

Centrálna obezita (obvod pasa)	<ul style="list-style-type: none"> Európské populácie u mužov > 94 cm (37 inch), > 80 cm (31 inch) Ázijské a čínske populácie u mužov > 90 cm (35 inch), u žien > 80 cm (31 inch) Japonské populácie u mužov > 85 cm (33 inch), u žien > 90 cm (35 inch)
Plus najmenej dve z	<ul style="list-style-type: none"> Triacylglyceroly > 1,7 mM/l (150 mg/dl) HDL-cholesterol u mužov < 1,04 mM/l (40 mg/dl), u žien < 1,29 mM/l (50 mg/dl) Krvný tlak: systolicky > 130 mmHg alebo diastolicky nad < 85 mmHg alebo na antihypertenzívnej liečbe Glykémia nalačno nad 5,6 mM/l (100 mg/dl) alebo preexistujúce ochorenie diabetu mellitu

Tab. č. 5: Syndróm inzulinovej rezistencie (AACE, 2003)

Komponenty rizikových faktorov	Hranice pre abnormality
nadhmotnosť / obezita	BMI >= 25 kg/m ²
triacylglyceroly	>= 1,69 mM/l (150mg/dl)
HDL-cholesterol u mužov	< 1,04 mM/l (40 mg/dl)
u žien	< 1,29 mM/l (50 mg/dl)
krvný tlak	>= 130/85 mmHg
2hod. postglykémia	> 140 mg/dl

glykémia nalačno	medzi 119 a 126 mg/dl
ostatné rizikové faktory	<p>rodinná anamnéza diabetu 2. typu, hypertenze alebo ischemickej choroby srdca, syndróm polycystických ovárií sedavý spôsob života pokročilý vek etnické skupiny, ktoré majú vyššie riziko vzniku diabetu 2. typu alebo ischemickej choroby srdca</p>

Tab. č. 6: Dodatočné metabolické kritériá pre výskum (IDF, 2005)

abnormálna distribúcia tuku	<ul style="list-style-type: none"> celková distribúcia tuku (DXA) centrálna distribúcia tuku (CT/ MRI) biomarkery tukového tkania: leptín, adiponektín obsah tuku v pečeni (MRS)
Aterogénna dyslipidémia (navyše od zvýšenia triacylglycerolov a nízkeho HDL-cholesterolu)	<ul style="list-style-type: none"> ApoB (alebo non-HDL-cholesterol) malé denzné LDL čästice
Dysglykémia inzulinová rezistenčia (okrem zvýše nej glykémie nalačno)	<ul style="list-style-type: none"> OGTT inzulin nalačno/hladiny pro-inzulinu HOMA-IR IR Bergmanovým minimálnym modelom zvýšenie voľných mastných kyselin (nalačno a počas OGTT) M hodnota z clampu
Cievna dysregulácia (navyše od zvýšenia krvného tlaku)	<ul style="list-style-type: none"> meranie endotelovej dysfunkcie mikroalbuminúria
prozápalový stav	<ul style="list-style-type: none"> zvýšenie CRP (SAA) zvýšenie zápalových cytokínov (TNF-α, IL-6) pokles hladín adiponektínu
Protrombotický stav	<ul style="list-style-type: none"> fibrinolytické faktory (PAI-1) zrážacie faktory (fibrinogén)
Hormonálne faktory	<ul style="list-style-type: none"> os hypofýza-nadoblička

Tab. č. 7: Klasifikácia nadhmotnosti a obezity podľa BMI

BMI	Klasifikácia
18,5	podhmotnosť
18,5 - 25	norma
25 - 30	nadhmotnosť
30 - 35	obezita - trieda I
35 - 40	obezita - trieda II
> 40	obezita - trieda III

Tab. č. 8: Algoritmus prístupu v liečbe metabolického syndrómu (IDF, 2005)

Aterogénna dyslipidémia	
Primárny cieľ liečby	<ul style="list-style-type: none"> zniženie triacylglycerolov (ako aj ApoB a non-HDL-cholesterolu) zvýšenie HDL-cholesterolu -zniženie LDL-cholesterolu (zvýšené hodnoty predstavujú vysoké riziko u metabolického syndrómu)
Možnosti	<ul style="list-style-type: none"> fibráty (PPAR agonisti) zlepšujú všetky súčasti aterogénnej dyslipidémie a zrejmé znížia i riziko ischemickej choroby srdca u pacientov s metabolickým syndrómom (štúdia VA-HIT, FIELD) statíny znižujú všetky apoB obsahujúce lipoproteíny na dosiahnutie potrebných cieľov LDL-cholesterolu, ako aj non-HDL-cholesterolu (štúdie 4-S, HPS, CARE). kombinovaná liečba (fibrát-statín, ale aj: statín-ezetimib, fibrát-ezetimib)
Zvýšený krvný tlak	
Liečba	<ul style="list-style-type: none"> kategórie hypertenzie je potrebné liečiť podľa platných odporúčaní u pacientov s diabetom antihypertenzívna liečba musí byť agresívnejšia.
Možnosti	<ul style="list-style-type: none"> zniženie rizika je dané podľa väčšiny klinických štúdií samotným znížením krvného tlaku u pacientov s metabolickým syndrómom zatiaľ nemáme preferabilnejšie liečivá lieky zasahujúce do systému renin-angiotenzin-aldosteron sa ukazujú vo viacerých (nie všetkých) klinických štúdiach ako výhodnejšie, zvlášť u pacientov s diabetes mellitus.
Inzulinová rezistencia a hyperglykémia	

Látky, ktoré znižujú inzulinovú rezistenciu, majú potenciál k oddialeniu manifestácie diabetu 2. typu a znížia tým riziko vzniku ischemickej choroby srdca pri prítomnom metabolickom syndróme. DPP (Diabetes Prevention Program) ukázal, že liečba metforminom u pacientov s prediabetom oddiali vývoj do diabetu a skupina inzulinových senzitizér (thiazolidinediény) má preventívny vplyv u pacientov s poruchou tolerancie glukózy a inzulinovou rezistenciou. Podobný vplyv bol zistený aj pri sledovaní akarbozy a orlistatu.

V blízkej budúcnosti očakávame výsledky viacerých klinických štúdií (napr. DREAM, ONTARGET/ TRANSCEND, NAVIGATOR atď.), ktoré isto priniesú údaje, ktoré zrejme nájdú svoje uplatnenie v nových odporúčaniach. Ďalej použitie PPAR agonistov, ktorých interakcia s alfa a gama receptormi môže kombinovať lipidové a glykemické účinky. Liečebné prístupy, ako napr. inkretinové mimetiká, inhibitory dipeptidyl peptidázy IV, inhibitory protein tyrosinových fosfátáž 1B alebo blokátory endokanabinoidných receptorov EB-1 majú všetky svoj potenciál pre ďalšie možné liečebné postupy u pacientov s metabolickým syndrómom.

LITERATÚRA:

- Šamánek M., Urbanová Není „metabolický syndróm“ pouze náhodné spojení samostatných klinických jednotiek? Editorial. *Cor Vasa* 2006; 48: 44-46.
- Kahn HR, Buse J, Ferrannini E. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 289-304.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
- Pahor M, Elam M, Garrison R et al. Emerging non-invasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1999; 159: 237-45.
- Reaven M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- Alberti KG, Zimmet PR. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JL et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition: Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
- Grundy SM, Hansen B, Smith SC et al. Clinical Management of Metabolic Syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 2004; 109: 551-6.
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the Insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-52.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. AHA/CDC Scientific Statement. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
- The IDF consensus worldwide of the metabolic syndrome. Website: [idfd.org/VAT BE-433.674.528.2005.1-7](http://www.VAT BE-433.674.528.2005.1-7).
- Krahulec B. Obezita a niektoré faktory prostredia podporujúce vznik metabolického syndrómu. *Cardiol* 2005; 14: 161-5.
- Dukát A, Gavorňík P, Kolesár J et al. Risk factors of ischaemic heart disease in population of 3 selected districts of Slovakia. *Europ Heart J* 1986; 7 (Suppl A): 43.
- Čapík M, Dukát A, Lietava J, Fodor GJ. Metabolický syndróm a jeho asociácia s kardiovaskulárnymi ochoreniami na Slovensku. *Cor et Vasa* 2004; 46: 12-13.
- Dukát A. Metabolický syndróm, obezita a hypertenzia. *Int Med* 2003; 6: 390.
- Dukát A. Metabolický syndróm. *Curr Clin Pract* 2005; S2:5-10.
- Despres JP. The hypertriglyceridemic waist phenotype. *Brit Med J* 2001; 322: 716-20.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-92.
- Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JJ Jr, McPherson R. Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. *Can Med Assoc J* 2000; 162: 1441-7.
- Carlson LA. *Clinician's Manual on the Metabolic Syndrome*. Science Press 2004: 57.
- Anderson PJ, Critchley JAH, Chan JCN et al. Factor analysis of the metabolic syndrome. *Int J Obes* 2001; 25: 1782.
- Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
- Nestø RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: S11-S18.
- Klimeš I, Sebová E, Tkáč I. Metabolický syndróm. In: Kreze A et al. (Eds.) *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Bratislava SEP 2004: 610-13.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
- Lakki HM, Laakkonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diab Care* 2003; 26: 3160-7.
- Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diab Care* 2003; 26: 3230-6.
- Ferrati SD, Gauvreau K, Ludwig DS et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation* 2004; 10: 2494-7.
- Tuomi Lehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001; 344: 1343-50.

Cyklus seminářů Léčba diabetika v praxi

www.diasympozia.cz



Odborný program:

15:00 - 16:00 » registrace, výstava firem

16:00 - 18:30 » odborný program (2x70 minutový blok přednášek s 15 minutovou pauzou na výstavu firem)

- | | |
|--|---|
| 1. Úvod strategie léčby DM | 8. Hormonální léčba a DM |
| 2. Dieta a fyzická aktivita v léčbě DM | 9. Antidiabetika a DM |
| 3. Metformin a inzulínové senzitizéry v léčbě DM | 10. Antihypertenziva a DM |
| 4. SU a sekretagoga v léčbě DM | 11. Psychofarmaka a DM |
| 5. Jak skladovat a aplikovat inzulín | 12. Co chybí v doporučeném postupu Diabetes pro PL |
| 6. Inzulínové přípravky | 13. Úprava léčby diabetika v nestandardních situacích |
| 7. Hypolipidemika a DM | 14. Perspektivy léčby DM |

18:30 - 19:00 » panelová diskuze

19:00 - 20:30 » raut, výstava firem

Sympozium je zařazeno do programu kontinuálního vzdělávání lékařů a bude ohodnoceno certifikátem ČLK 3 body.

Přednášející, organizační výbor:

Prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.
Prim. MUDr. Alena Šmahelová, PhD.
Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.
Doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Pořadatel:



Organizátor:

JS Partner s.r.o.
Upolinová 280/7, 150 00 Praha 5
tel.: +420 257 222 888, fax: +420 257 223 146
e-mail: info@js-partner.cz
web: www.js-partner.cz

Registrujte se na www.diasympozia.cz

Kontaktní osoba pro partnery:

Mgr. Jan Saglena
tel.: +420 736 622 225
e-mail: jan.saglena@diarypozia.cz

Kontaktní osoba pro účastníky:

Zdeněk Lopour
tel.: +420 736 622 208
e-mail: zdenek.lopour@diarypozia.cz

Mediální partneri:



Kardiovaskulárne komplikácie metabolického syndrómu

Prof. MUDr. JÁN MURÍN, CSc.

I. interná klinika FNSp a LF UK, Bratislava

Kľúčové slová: MKardiovaskulárne ochorenie, diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndróm

NEUMM 2006, 1st 53-55

Abstrakt

Výskyt kardiovaskulárnych ochorení zaznamenal v uplynulom storočí obrovský nárasť, a to z úrovne asi 10 % pričin celkovej mortality v roku 1900 na úroveň asi 50 % pričin celkovej mortality vo vyspelých krajinách a na úroveň asi 25 % pričin vo vyvíjajúcich sa krajinách v roku 2000.

Identifikácia pacientov vo vysokom riziku pre vznik kardiovaskulárnych ochorení je podstatná pre prevenciu a liečbu týchto ochorení. Sú to hlavne osoby s diabetom 2. typu a osoby s metabolickým syndrómom, ktoré majú dvoj- až štvornásobne vyššiu pravdepodobnosť vzniku kardiovaskulárnych ochorení. Metabolický syndróm môže jednak priamo a jednak nepriamo prostredníctvom vývoja diabetu viesť k vzniku či progresii kardiovaskulárnych ochorení. Osobitne sa venuje pozornosť diabetu 2. typu a metabolickému syndrómu práve z pohľadu vzniku kardiovaskulárnej mortality a morbidítu (koronárnej, cerebrovaskulárnej i perifernej vaskulárnej). Metabolický syndróm je dnes výzvou pre akcieschopnosť v prevencii a liečbe nielen zdravotníkov, ale i celej spoločnosti.

V poslednom storočí zaznamenávame obrovskú epidemiologickú zmenu vo výskete kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Kým na začiatku 20. storočia predstavovali KVO menej než 10 % pričin z celkovej mortality, tak na začiatku 21. storočia predstavujú už 50 % pričin z celkovej mortality vo vyspelých krajinách a asi 25 % vo vyvíjajúcich sa (ekonomicky) krajinách. Predpokladá sa r. v. 2020 až 25 miliónov úmrtí na KVO ročne vo svete a koronárna (ischemická) choroba srdca (ICHS) predstihne celosvetovo infekčné ochorenia ako hlavnú pričinu mortality a pracovnej neschopnosti.^{1,2}

Identifikácia a následne včasné liečba pacientov vo vysokom riziku pre vznik KVO je podstatná pre prevenciu prej/recidivujúcej kardiovaskulárnej príhody. Pacienti s diabetom 2. typu (DM) a/alebo s metabolickým syndrómom (MS) majú 2- až 4-krát vyššiu pravdepodobnosť vyniť KVO než osoby bez DM a MS.^{3, 4, 5} U pacientov s DM sme sa donedávna tradične „venovali“ hlavne liečie hyperglykémie, ale dnes vieme, že treba liečiť súčasne ďalšie prítomné rizikové faktory, t. j. dyslipidémiu, hypertenu aj obezitu. Keďže osoby s MS majú zvýšené riziko vzniku KVO dávno pred objavením sa porušenej glukózovej tolerancie/diabetu 2. typu, tak sa metabolický syndróm samotný stal terčom primárnej prevenie makrovaskulárneho ochorenia.

Metabolický syndróm má paralelne dve cesty vývoja k kardiovaskulárnym komplikáciám, a to priamu cestu vývoja

k vaskulárnemu poškodeniu (prostredníctvom hypertenze, dyslipidémie, abdominálnej obezity s podporou vaskulárneho zápalu a zmien endotelovej funkcie) a nepriamu cestu vývoja prostredníctvom vzniku/progresie diabetu mellitus (2. typu). Viac podložených informácií pre prítomnosť kardiovaskulárnych komplikácií máme u diabetu, nuž začnime preto s ním.

Pacienti s diabetom 2. typu majú zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia

Diabetes mellitus 2. typu zapričňuje vznik mikrovaskulárneho ochorenia (nephropatiu so vznikom chronickej renálnej insuficiencie a jej dôsledkov, pričom nefropatia tiež významne akceleruje makrovaskulárne ochorenie diabetika; ďalej neuropatiu a retinopatiu), ale i makrovaskulárneho ochorenia, t. j. aterosklerózu koronárnych, cerebrovaskulárnych a periférnych arterií (zodpovedá pritom asi za 80 % pričin mortality a 75 % pričin rehospitalizácií diabetikov).^{6, 7} Diabetici majú 2 až 4násobne vyšše riziko pre vznik koronárnej choroby srdca a asi 3-násobne vyšše riziko mortality na ICHS.^{5, 8} U žien diabetes mellitus „ruší“ kardiovaskulárnu protekciu „ženského“ pohlavia a riziko úmrtia je po infarkte myokardu vyššie u žien.^{9, 10} Diabetici majú znižené prežívanie po prekonanom infarkte myokardu v porovnaní s nediabetikmi, majú tiež horšiu prognózu po aortokoronárnom by-passe a perkutánnej angioplastike.

Finska epidemiologická štúdia porovnala výskyt pripadov infarktu myokardu u diabetikov a u nediabetikov – diabetici bez prekonaného infarktu myokardu mali rovnaké riziko vzniku následných koronárnych príhod ako nediabetici s už prekonaným infarktom myokardu (kombinácia dvoch stavov, t. j. diabetu s prekonaným infarktom myokardu bola prognosticky additívna!).¹¹

V štúdiu OASIS mali diabetici s akutným koronárnym syndrómom vyšši výskyt náhléj cievnej mozgovej príhody (NCPM), srdcového zlyhania a mortality počas hospitalizácie než nediabetici.¹² V GISSI-2 štúdii (trombolytická liečba pacientov s akutným infarktom myokardu) zvyšoval diabetes mortalitu u mužov o 40 % a u žien (až) o 90 %.¹³

Diabetes zvyšuje výskyt cerebrálnej aterosklerózy a riziko vzniku NCPM až štvornásobne. U pacientov s prekonanou NCPM je prevalencia diabetikov trikrát vyššia ako u osôb bez NCPM s podobnou demografiou a ostatnými klinickými charakteristikami.^{14, 15} Diabetici majú fažiu karotickú aterosklerózu pri ultrazvukovom vyšetrení a 5-násobne vyššiu prevalenciu kalcifikovaných karotických aterómov.¹⁶ V nedávno publikované štúdie zo Škótska (the Renfrew/Paisley study) s 20ročným sledovaním viac než 7000 mužov a viac než 8300 žien vo veku 45 - 64 rokov, mali ženy diabetičky až 3násobne vyšší výskyt NCPM ako nediabetičky

(aj u diabetikov bol výskyt NCPM o 50 % vyšší než u nediatetikov, avšak tento rozdiel neboli štatisticky významný).¹⁷ Diabetes zhoršuje následky po NCPM: zdvojnásobuje riziko recidív NCPM, strojnosťou riziko vzniku naslednej demencie a zvyšuje riziko naslednej mortality (v uvedenej škótskej štúdie bolo relatiívne riziko mortality po NCPM zvyšené v priebehu 20 rokov o 290 % u mužov, ale až o 400 % u žien).^{17, 18, 19}

Diabetes zvyšuje aj incidenciu výskytu periférneho artefálneho ochorenia (PAO) dvoj- až štvornásobne.²⁰ Diabetici majú častejší výskyt femorálnych šelestov a nehmátných periférnych pulzov na dolných končatinách.²¹ Prevalencia PAO je 7 % u osôb s normálnou glukózovou toleranciou, ale až u 21 % diabetikov na liečbe perorálnymi antidiabetikami.²² Trvanie diabetu a intenzita hyperglykémie korelujú s prevalenciou a intenzitou PAO. Diabetas ovplyvňuje aj distribúciu aterosklerotických zmien na dolných končatinách (ide hlavne o nasledovné artérie: tibialna, peroneálna, femorálna, popliteálna) a zvyšuje prevalenciu vaskulárnych kalcifikácií.²² Vo Framinghamškom štúdiu diabetes zvyšoval riziko vzniku kladíkačnych ťažkostí o 350 % u mužov, ale až o 860 % u žien.²³ U diabetikov je tiež vyšše riziko vzniku kritickej končatinovej ischémie u mužov s kladíkačnými ťažkosťami²⁴ a diabetes až 13násobne zvyšuje riziko pre končatinovú amputáciu.²⁴

Pacienti s metabolickým syndrómom majú tiež zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia

Analýza výskytu rizikových faktorov pre diabetes a pre KVO (t. j. hyperglykémia, inzulinová rezistencia, dyslipidémia, hypertenzia, hemostatická abnormalita, abdominálna obezita, ďalšie...), preukázala, že tieto rizikové faktory sa vyskytujú veľmi často spolu – teda vychádzajú zo spoločného metabolického „podhubia“²⁵, no a práve ľato aglomerácia rizikových faktorov je nazývaná metabolickým syndrómom. Osoby (pacienti) s MS majú zvýšené riziko pre vznik KVO pred vznikom porušenej glukózovej tolerancie (diabetom) práve tak výrazne ako diabetici samotní. Nuž aj preto je MS výzvou pre primárnu prevenciu KVO (hlavne makrovaskulárnych). Týka sa to praktikov, internistov alebo ďalších špecialistov (kardiologov, diabetológov).

Uvediem dva príklady podporujúce z klinických štúdií závažnosť MS:

1. V prospektívnej štúdii GAMI²⁶ (len 181 pacientov priemerného veku 63,5 roka s akútym infarktom myokardu prijatých na dve koronárne jednotky vo Švédsku) sa preukázalo, že pri prijati (ale i o 3 mesiace neskôr znova potvrdené) mala tretina (31 %) pacientov zistenú pritomnosť predtým nediagnostikovaného DM 2. typu a druhá tretina (35 %) pacientov zistenú pritomnosť prediabetu (teda vlastne pritomnosť MS, a to na základe pritomnej porušenej glukózovej tolerancie a ďalších charakteristik postihnutých pacientov). Oproti osobám bez (pre)diabetu (posledná tretina zo súboru pacientov, t. j. 34 % osôb) mali (pre)diabetici v sledovanom jednorocnom období niekoľkonásobne vyšší výskyt kardiovaskulárnych komplikácií (včítane úmrtia) v priebehu sledovaného obdobia.
2. V známej štúdii MRFIT (the Multiple Risk Factor Intervention Trial)⁶ bolo riziko kardiovaskulárnej mortality u mužov

(5 163 diabetikov a 342 815 nediatetikov) zvýšené pri zvýšenej cholesterolémii, pri zvýšenom systolickom krvnom tlaku a pri fajčení (i úmerne s počtom cigaret/deň) – vplyv týchto rizikových faktorov bol additívny a často aj multiplikatívny, pričom pritomnosť diabetu znamenala multiplikatívny vplyv na mortalitu v úrovni 2 až 3násobnej (teda i prediabetes, t. j. metabolický syndróm, sa tu silne uplatňuje).

Liečebný prístup zohľadňuje v konkrétnej osobe pritomné rizikové faktory a podľa odporúčaní pre liečbu (hypertenzie, diabetu, dyslipidémie...) v praxi postupujeme. Poloha metabolického syndrómu je však dnes hlavne v oblasti preventívnej – najlepšie v oblasti prevencie vzniku MS (to je vec edukácie spoločnosti, pochopenia závažnosti tohto ochorenia pre spoločnosť a aj jej akcieschopnosti výchovou k zmene životných zvyklostí, podporou protifačiariskej kampane, podporou vzostupu telesnej aktivity, podporou zmeny skladby potravín atď.), no a ak je už MS pritomný, tak potom aspoň v prevencii jeho progresie a tým v prevencii vzniku DM a KVO. Je mimo môjho dosahu v tomto článku uviesť konkrétné postupy liečby. Treba si však viac všimnať (abdominálnej) obezity a nefarmakologickými spôsobmi jej predchádzať (či liečiť ju). V oblasti farmakoterapie sú možnosti (k dispozícii máme orlistat a sibutramin), nádejnym je rimonabant. O tomto prístupe budú iste informovať povolanie.

Na Slovensku v roku 2005 Panel expertov šiestich odborných spoločností²⁷ (diabetologická, internistická, kardiologická, endokrinologická, geriatrická a Asociácia pre aterosklerózu) schváli a publikoval odporúčania pre diagnostiku a liečbu metabolického syndrómu. V tom istom roku (máj, 2005) v priebehu jedného dňa 103 praktických lekárov na Slovensku zhodnotilo parametre obezity (BMI, obvod pasa, údaje demografické, rizikové faktory a komorbiditu, zvlášť v oblasti mestskej a vidieckej) u viac ako 4000 pacientov, v rámci projektu IDEA (International Day for Evaluation of Abdominal Obesity, pokrýval 63 krajin z piatich kontinentov). V druhom polroku 2006 očakávame publikáciu slovenských údajov. Teda tento guideline a survey na Slovensku prispejú aj k praktickému riešeniu problému metabolického syndrómu u nás.

LITERATÚRA:

1. Murray CJL, Lopez AD: *The Global Burden of Disease*. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health, 1996.
2. Pearson TA: *Global perspectives on cardiovascular disease. Evidence Based Cardiovasc Med* 1997;1:4-10
3. Resnick HE, Shorr RI, Kuller L et al.: *Prevalence and clinical implications of ADA-defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults: the health, aging and body composition study*. J Clin Epidemiol 2001;54:869-876.
4. Beckman JA, Creager MA, Libby P: *Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management*. JAMA 2002;287:2570-2581.
5. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al.: *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the AHA*. Circulation 1999;100:1134-1146.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al.: *Diabetes, other risk factors and 12-years cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Diabetes Care 1993;16:434-444.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al.: *Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ 2000;321:405-412.
8. Lowe LP, Liu K, Greenland P et al.: *Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-years mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study*. Diabetes Care 1997;20:163-169.
9. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG et al.: *The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up*. Arch Intern Med 2001;161:1717-1723.
10. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH: *Diabetes mellitus, coronary heart disease incidence, and death from all causes in African American and European American women: The NHANES I epidemiologic follow-up study*. J Clin Epidemiol 2000;53:511-518.
11. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al.: *Mortality from coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med 1998;339:229-234.
12. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al.: *Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Results of the OASIS Registry*. Circulation 2000;102:1014-1019.
13. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al.: *Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study*. J Am Coll Cardiol 1993;22:1788-1794.
14. Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M et al.: *Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? An 18-year follow-up study*. Diabetes Res Clin Pract 2001;51:215-223.
15. Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG: *Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke*. Stroke 1999;30:1780-1786.
16. Friedlander AH, Maeder LA: *The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus*. Oral Surg Oral
17. Hart CL, Hole DJ, Smith GD: *Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew / Paisley Study in Scotland*. Stroke 1999;30:1999-2007.
18. Stegmayer B, Asplund K: *Diabetes as a risk factor for stroke: A population perspective*. Diabetologia 1999;38:1061-1068.
19. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y et al.: *Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort*. Am J Epidemiol 2001;154:635-641.
20. Beckman JA, Creager MA, Libby P: *Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management*. JAMA 2002;287:2570-2581.
21. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB: *Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham study*. Am J Med 1990;88:376-381.
22. Becks PJ, Mackay AJ, de Neeling JN et al.: *Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population. The HOORN study*. Diabetologia 1995;38:86-96.
23. Kannel WB, McGee DL: *Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham study*. J Am Geriatr Soc 1985;33:13-18.
24. Group TG: *Epidemiology of lower extremity amputation in centers in Europe, N. America an East-Asia. The global lower extremity amputation study group*. Br J Surg 2000;87:328-337.
25. Meigs JB: *Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors*. Am J Epidemiol 2000;152:908-911.
26. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al.: *Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study*. Lancet 2002;359:2140-2144.
27. Tkáč I. (a panel expertov): *Nové odporúčania panelu expertov – Diagnóza a možnosti liečebného ovplyvnenia metabolického syndrómu*. Súčasná klinická praxe 2005;1:12-15.



www.neumm.cz

AIP Jakou informaci poskytuje aterogenní index plazmy (AIP) o kardiovaskulárním riziku pacienta a jeho prognóze?

RNDr. MILADA DOBIÁŠOVÁ

Ústav fyziologie AV ČR, Praha

NEUMM 2006; 1st 56-59

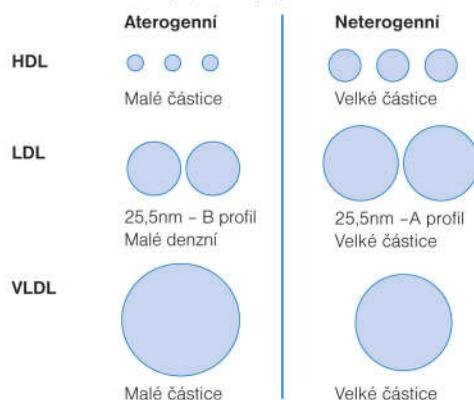
Není pochyb, že zvládnutí metabolického syndromu představuje komplexní medicínský problém a specifický ekonomický problém pro jakýkoliv zdravotní systém (podporovaný více nebo méně ze státních prostředků)^{1,2}. Proto by měla být věnována maximální pozornost výzkumu parametrů, kterých by mělo být při lečbě metabolického syndromu dosaženo. Víme, že by měl být léčen diabetes mellitus 2. typu, obezita, triglyceridy (TG) by měly být sníženy pod hladinu 1,7 mmol/L, HDL cholesterol (HDL-C) by se měl u mužů zvýšit nad 1,03 mmol/L a u žen nad 1,29 mmol/L. I když se dosudnice cílových hodnot, není dosud prokázáno, zda se snížilo i kardiovaskulární (KV) riziko, nebo jak se změnily další parametry, které mají na toto riziko vliv. V současné době je popředí zájmu aterogenní profil plazmy, jako zásadní prediktor rizika, který je podmíněn velikostí subpopulací jednotlivých lipoproteinů^{3,4,5,6}. Je však technicky nereálné použít pro léčebné účely exaktní vyšetřovací metody (např. elektroforéza v gradientových gelech⁷ nebo metoda nukleárně magnetické rezonanční spektroskopie⁸), které umožňují měřit rozložení různě velkých částic v jednotlivých lipoproteinech. S ohledem na komplexnost problému byla na základě epidemiologických studií zkonstruována řada algoritmů a indexů, které se snaží kvantifikovat hlavní KV rizika. S výjimkou poměru celkového a HDL cholesterolu, jsou však algoritmy poměrně komplikované a nesnadno použitelné v praxi. A poměr TC/HDL-C se týká koncentrace cholesterolu v plazmě a s rozložením subpopulací jednotlivých lipoproteinů souvisí jen vzdáleně⁹.

Index, který pro sledování velikosti subpopulací jednotlivých lipoproteinů a tím pro sledování KV rizika vyhovuje nejlépe, je logaritmicky transformovaný molární poměr triglyceridů a HDL cholesterolu /Log(TG/HDL-C), tzv. aterogenní index plazmy – AIP^{10,11}.

Validita AIP jako prediktoru KV onemocnění byla ověřena v četných klinických studiích, ale princip určujícího vztahu mezi triglyceridy – HDL-cholesterolem a velikostí částic vychází z laboratorního výzkumu transformace a transportu cholesterolu v plazmě. Vztah mezi AIP a složením subpopulací lipoproteinů pomáhají osvětlit některé poznatky z metabolismu plasmatických lipoproteinů: Cholesterol (C), cholestryly estery (CE) a lipidy potřebují ke svému pohybu ve vodném prostředí plazmy proteinové nosiče, které v kombinaci s lipidy vytvářejí lipoproteiny. Rozlišujeme tři základní třídy lipoproteinů: lipoproteiny o vysoké denzitě – HDL, nízké denzitě – LDL a velmi nízké denzitě – VLDL, podle hustoty flotujících lipoproteinů a obsahu specifických apoproteinů. Je známý fakt, že LDL a VLDL představují KV riziko, zatímco HDL mají protektivní význam. Výzkumy posledních let ukázaly, že uvnitř každé třídy lipoproteinů existují různě velké částice, které KV riziko velmi silně ovlivňují (Obr. 1). Velké částice HDL a LDL nejsou rizikové, zatímco malé hustší částice

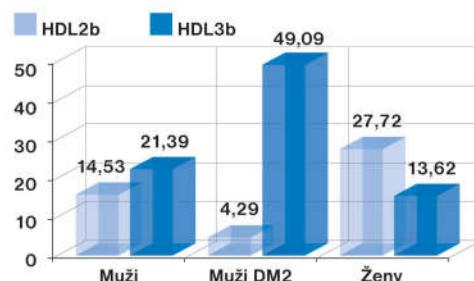
jsou spojeny s aterogenním rizikem^{12,13,14}. Naopak velké částice VLDL představují KV riziko⁸. Na utváření specifických subpopulací má vliv řada biochemických a klinických faktorů.

Obr. 1 Velikost subpopulací lipoproteinů a CV riziko



Typický rizikový profil plazmatických lipoproteinů představuje převaha LDL, ve kterých jsou vysoko zastoupeny malé husté částice a snížená koncentrace HDL, kde jsou redukovány nebo chybí velké HDL. U VLDL se zvyšuje riziko s přítomností velkých částic. Příklad složení HDL spektra mužů, žen a diabetiků dokumentuje význam velikosti částic vzhledem k KV riziku (Obr. 2). Ženy, jejichž KV riziko je podstatně nižší než u mužů, mají více protektivních (HDL2b) a méně rizikových částic (HDL3b) než muži. Muži s diabetem 2. typu (ženy také, ale nezobrazeno) mají dramaticky zvýšené rizikové částice, ale minimální množství částic protektivních¹⁵.

Obr. 2 HDL protektivní a rizikové částice

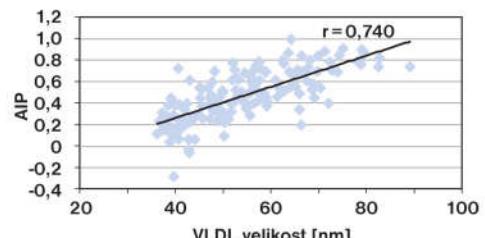
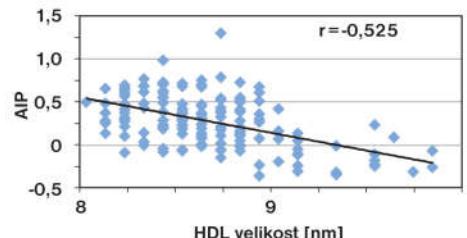
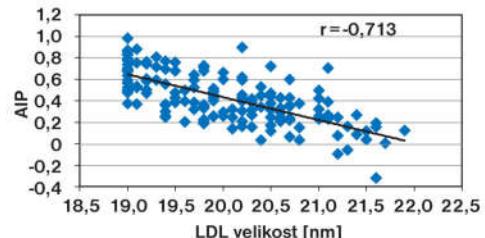


Za vznik aterogenního profilu plazmy, nese podle posledních výzkumů, rovnováha mezi triglyceridy a HDL, která má rozhodující vliv na velikost subpopulací lipoproteinů. Triglyceridy stimulují tvorbu malých denzitních LDL a HDL a velkých VLDL, zatímco při zvýšení celkových HDL roste především protektivní složka velkých HDL¹⁶.

Malé LDL, díky zvýšenému obsahu apoB se ukládají v cévách buňkách více než velké LDL. Malé HDL umožňují vysí prodloužení cholestryly esterů a jejich transfer do aterogenních VLDL a LDL, zatímco velké HDL usměrňuje destinaci CH a CE k buněčným receptorům (SRBII), hlavně jaterních buněk, pro další zpracování, např. na hormony, žlučové kyseliny a k exkreci¹¹.

Vysoko signifikantní pozitivní korelace mezi AIP a velikostí VLDL a inverzní korelace mezi velikostí HDL a LDL potvrzuje kauzální vztah mezi poměrem triglyceridy – HDL-C a velikostí lipoproteinových částic (Obr. 3).

Obr. 3 Korelace velikosti lipoproteinů s AIP

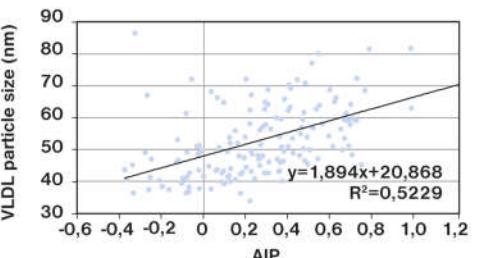
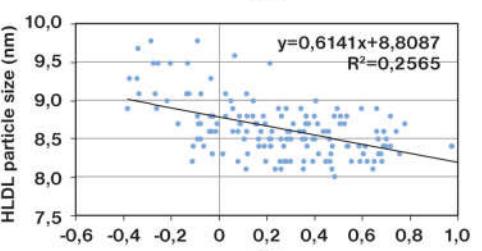
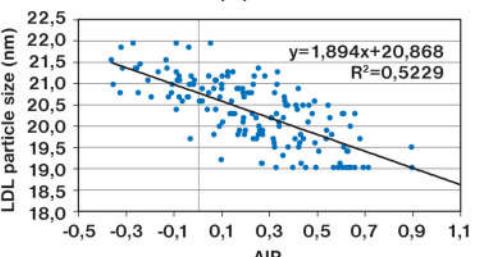


LDL a HDL: inverzní korelace vs. VLDL: pozitivní korelace

Různorodost rizikových a nerizikových efektů v subpopulacích lipoproteinů, v závislosti na jejich velikosti, vede k závěru, že neexistuje jeden žádoucí prediktor, který by nezávisle na ostatních komponentách určil stupeň KV rizikovosti. Vysoká koncentrace cholesterolu, ano, je vysoko riziková, ale 50 až 70 % nemocných s KV onemocněním má normální hladiny¹⁷. Vysoká koncentrace triglyceridů naznačuje riziko, ale zase ne výlučně. Podobně je to s dalšími rizikovými faktory. AIP, který jedním číslem vystihuje aterogenní potential lipoproteinů v závislosti na velikosti jejich makromolekul, tak může představovat kvalitativně nový indikátor v systému kritérií, kterými sledujeme riziko pacienta nebo vývoj léčby.

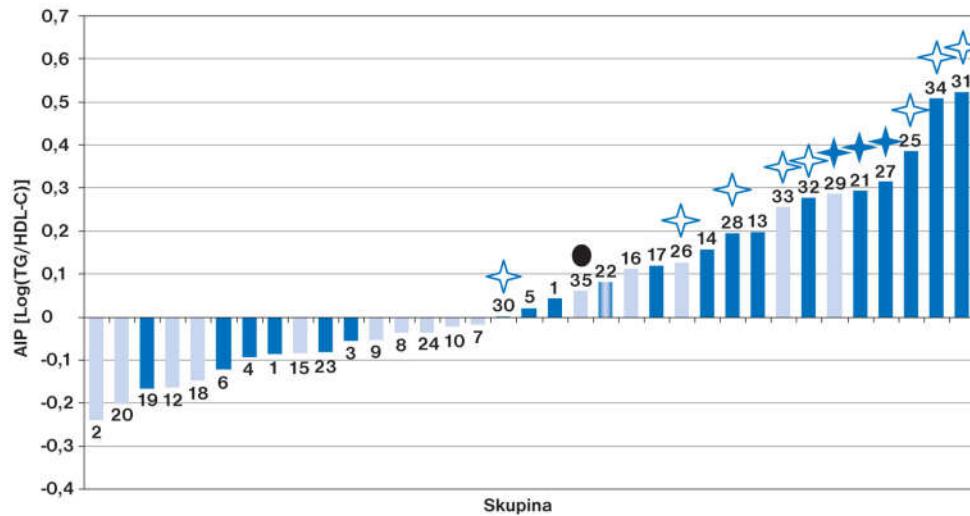
AIP také souvisí s dalšími rizikovými biochemickými a klinickými ukazateli. Ačkoliv jeho závislost na celkovém cholesterolu je nízká, AIP pozitivně koreluje s rizikovými apoproteinami jako je apoB, apoCIII, apoE, ale inverzně s ApoAI⁹. Existuje také významná souvislost mezi antropometrickými a klinickými riziky. Jsou to obvod pasu, obezita, DM 2. typu a inzulinová rezistence^{9,18}. Předpoklad, že by se měl AIP zvyšovat u rizikových skupin populace, jsme sledovali u subjektů s různým stupněm KV rizika¹⁰. AIP v pupečníkové plazmě, u dětí (dívka, chlapců), žen, mužů, rodin probandů s předčasným infarktem myokardu a kontrinolich rodin, pacientů už s manifestním KV onemocněním, mužů a žen s DM 2. typu a pacientů s kombinovanou hyperlipoproteinemií. AIP rostlo od nejméně k nejvíce rizikovým skupinám, od -0,4 do +0,7 (Obr. 4). Čísla u jednotlivých sloupců charakterizují vyšetřovanou skupinu. Ženy mají obecně nižší hodnoty AIP než muži, i když u rizikových onemocnění sexuální rozdíly v AIP mizí. Sloupce označené hvězdičkami jsou hodnoty AIP při různých rizikových stavech, jako je DM 2. typu, hypertenze, hyperlipoproteinemie a také kardiovaskulární onemocnění po IM (plní hvězdičky). Hodnota označená plnou tečkou (AIP= 0,07) odpovídá rozmezí mezi aterogenním a naterogenním profilem podle velikosti LDL¹.

Obr. 4 Korelace velikosti lipoproteinů s AIP



LDL a HDL: inverzní korelace vs. VLDL: pozitivní korelace

Obr. 5 AIP [Log(TG/HDL-C)]



Na základě předchozích údajů lze rozdělit AIP do tří rizikových kategorií. Podle tohoto návrhu nejnižší riziko představují hodnoty mezi -0,3 až +0,1, střední riziko je mezi +0,1 až +0,254 a vysoké riziko nad 0,254.

AIP byl až dosud využit v několika studiích. Obr. 5 ukazuje vývoj AIP v reprezentativním vzorku české populace (133 mužů, 158 žen ve věku 33–72 let). Při rozdělení podle věkových tercilií (I. 33–46 let, II. 46–59 let, III. 59–73 let) se potvrdilo, že muži mají vyšší AIP než ženy s výjimkou III. terciliu, kdy se AIP podle pohlaví nelišilo. Největší nárůst AIP byl zaznamenán u žen v období menopauzy¹⁹.

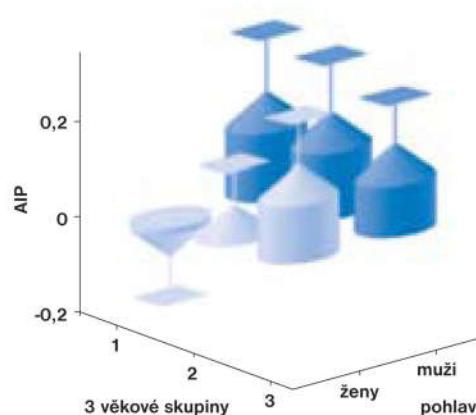
V jiné studii byl hledán nezávislý prediktor pozitivního angiografického nálezu (aCAD(+)). Koronární angiografii podstoupilo 1108 účastníků. Stanovené hodnoty byly testovány v různých regresních modelech. Byly to věk, BMI, obvod pasu, DM 2. typu, kouření, C, TG, LDL-C, apoB, HDL-C, funkční marker - FER_{HDL} (sleduje dynamiku přeměny volného cholesterolu na esterifikovaný cholesterol působením enzymu lecithin-sterol acyltransferázy v plasmě) a oba indexy - C/HDL-C a AIP. Jako nejlepší prediktor byl nalezen FER_{HDL} v těch regresních modelech, kde byl zahrnut, následovaly věk, kouření a DM 2. typu. V regresních modelech, kde FER_{HDL} nebyl zahrnut jako poměrně náročný laboratorní test, byl nejlepším prediktorem AIP a následovaly, podobně jako v předchozí skupině, věk, kouření, obvod pasu a DM 2. typu⁹.

V další studii byly srovnávány rozdíly v indikátorech lipoproteinového profilu plazmy u rodin probandů s předčasným IM a jejich kontrol. Zatímco rozdíly v koncentraci cholesterolu mezi probandy a kontrolami nebyly významné, cítlivější AIP ukázal na významné rozdíly nejen mezi probandy a jejich kontrolami, ale také mezi manželkami a dcerařemi probandů a kontrol. Zdá se, že AIP ukazuje i na rozdíly

v životním stylu (v dietě a fyzické aktivitě) v rodinách probandů a kontrol, které se projevují jen mírným zvýšením HDL cholesterolu a snížením TG²⁰.

AIP byl využit také při hodnocení vlivu kombinované terapie statinu s niacinem a antioxidanty na regresi či progresi koronárních lézí u 160 pacientů s KV onemocněním a nízkým HDL cholesterolom (Obr. 6). Ze čtyř skupin, do kterých byli pacienti rozděleni, byl zaznamenán největší pokles AIP u pacientů, kteří dostávali kombinaci niacin a simvastatin. Tito pacienti také měli nejlepší výsledky při reangiografii²¹.

Obr. 6 AIP (LogTG/HDL-C) ve věkových tertilech mužů (40, 53, 66 let); populační studie



Také hodnocení výsledků terapie fibraty pomocí AIP vypadá slibně. Zajímavý je rozdíl mezi muži a ženami: obě skupiny měly před terapií hodnoty v kategorii vysokého rizika kolem 0,4–0,5. Po terapii se ke kategorii nízkého rizika přiblížily pouze ženy²².

AIP může také monitorovat výsledky farmakologické intervence zaměřené na jiný než lipidní rizikový faktor. Terapie zaměřená na léčbu inzulinové rezistence u 1569 diabetiků 2. typu, randomizovaných do 5 skupin (placebo, pioglitazon, pioglitazon + sulfonylurea, pioglitazon + metformin, pioglitazon + insulin) vedla k podstatnému snížení AIP. Největšího zlepšení lipidního profilu podle kriteria AIP bylo dosaženo u pacientů léčených kombinací pioglitazonu se sulfonylureou nebo inzulinem¹⁸.

AIP jako praktický indikátor interakcí v plazmatických lipoproteinách vznikl při dlouholetém výzkumu mechanismu dynamiky přenosu a transformace intravaskulárního cholesterolu ve Fyziologickém ústavu Akademie věd České republiky a ve spolupráci s Lipidní klinikou nemocnice St Paul's University of British Columbia (Program Healthy Heart) ve Vancouveru v Kanadě. Teoretický výzkum byl podporován granty Grantové agentury ČR, Grantové agentury AV ČR a Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR. V ČR se přiměřeně stanovení AIP věnuje již 10 let Ústav fyziologie Akademie věd v Praze. Jelikož AIP poskytuje významnou informaci o současném stavu aterogenity plazmy a o budoucím KV riziku pacientů, mohl by se také stát rutinní záležitostí pro lékaře v první linii pro kontrolu účinnosti hypolipidejické, ale také diabetologické terapie. Výpočet AIP a jeho umístění v rizikových kategoriích je možné najít, po zadání koncentrace sérových triglyceridů a HDL-cholesterolu, v kalkulátoru na stránkách <http://www.biomed.cas.cz/fgu/aip>.

Závěry

Aplikace AIP, který je možné vypočítat z běžně vyšetřovaných lipidových údajů, poskytuje úplnější informaci o stavu lipoproteinového profilu plazmy a tím o KV riziku pacienta. AIP se může uplatnit jako dobrý prediktor koronárních změn a také snadno dostupný nástroj pro sledování účinnosti farmakologické intervence.

LITERATURA

- Dukát A. Metabolický syndróm. Úvod do problematiky a definice. NEUMM 2006;1:suppl
- Murin J. Kardiovaskulárne komplikácie metabolického syndrómu. NEUMM 2006;1:suppl
- Drexel H, Aman FW, Rentsch K, Neunschwander C, Leuthy A, Khan SI et al. Relation of the level of high-density lipoprotein subfractions to the presence and extent of coronary artery disease. Am J Cardiol 1992;70:436-40.
- Camps H, Genest Jr JJ, Bliljevens E et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1992;12:187-95.
- Coresh JK, Kwiterovich PO Jr, Smith HH, Bachorik PS. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. J Lipid Res 1993;34:1687-97.
- Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988;260:332-40.
- Rainwater DL. Electrophoretic separation of LDL and HDL subclasses. In: Ordovas JM, editor. Methods in molecular biology. Lipoprotein protocols. Totowa: Humana Press, 1998: 137-51.
- Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Barboriak JJ, Anderson AJ, Walker JA. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1046-53.
- Frohlich J, Dobíšová M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. Clin Chem 2003;49:1873-80.
- Dobíšová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). Clinical Biochemistry 2001;34:583-88.
- Dobíšová M. Atherosgenic index of plasma [Log(triglycerides/HDL/cholesterol)]. Theoretical and practical implications. Clin Chem 2004;50:113-5.
- Dobíšová M, Štíbrná J, Sparks DL, Pritchard PH, Frohlich J. Cholesterol esterification rates in very low density lipoprotein and low density lipoprotein-depleted plasma: relation to high density lipoprotein subspecies, sex, hyperlipidemia, and coronary artery disease. Arteriosclerosis and Thrombosis 1991;11:64-70.
- Dobíšová M, Štíbrná J, Pritchard P, Frohlich J. Cholesterol esterification rate in plasma depleted of very low and low density lipoprotein is controlled by proportion of HDL2 and HDL3 subclasses: study in hypertensive and normal middle aged and septuagenarian men. J Lipid Res 1992;33:1411-8.
- Williams PT, Superko HR, Haskell WL, Alderman EL, Blanche JP, Holl LG, Krauss RM. Smallest LDL particles are most strongly related to coronary disease progression in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:314-21.
- Rašlová K, Nagyová A, Dobíšová M, Ptáčková K, Dušinská M. Effect of ciprofibrate on lipoprotein metabolism and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosgenic lipoprotein phenotype. Acta Diabetol 2000;37:131-4.
- Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. Circulation 1990;82:694-6.
- Superko RH. Beyond cholesterol reduction. Circulation 1996;94:2351-60.
- Tan MH, Johns D, Glazer NB. Pioglitazone reduces atherosgenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. Clin Chem 2004;50:1184-8.
- Plášková M, Cifková R, Škodová Z, Dobíšová M, Lánská V, Poledne R. A logarithmically transformed ratio of triglyceride/HDL-cholesterol as an indicator of the atherosogenic risk in the Czech population. 75th EAS Congress, Prague, May 2005.
- Dobíšová M, Rašlová K, Rauchová H, Vohnout B, Ptáčková K and Frohlich J. Atherosogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction: fractional esterification rate of cholesterol in plasma depleted of apoB lipoproteins (FERHDL) and logarithmically transformed ratio of triglycerides to HDL-cholesterol. Physiol Res 2001;50:1-8.
- Brown BG, Xue-Qiao Zhao, Chan A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or their combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001;345:1583-92.
- Dobíšová M, Frohlich J. Nový aterogenní index plazmy (AIP) odpovídá poměru triglyceridů a HDL-cholesterolu, velikosti čisticí lipoproteinů a esterifikaci rychlosť cholesterolu: změny po léčbě lipanorem. Vnitř Lék 2000;46:152-6.