



Diabetes a kardiovaskulární riziko

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc

Diabetes mellitus je hlavním rizikovým faktorem aterosklerózy a obecně platí, že nemocní s diabetem mají několikanásobně vyšší kardiovaskulární riziko než jedinci bez diabetu. Avšak zejména v poslední době se ukazuje, že toto riziko je poměrně heterogenní. U většiny diabetiků je vysoké, velmi vysoké, či dokonce extrémní. U menší části ale může odpovídat i běžné populaci. Sdělení se věnuje hlavním faktorům kardiovaskulárního rizika diabetiků a možnostem jeho ovlivnění.

Klíčová slova: diabetes, kardiovaskulární riziko, dyslipidemie, hypertenze, kouření, antidiabetika.

Diabetes and cardiovascular risk

Diabetes mellitus is a major risk factor for atherosclerosis and generally, patients with diabetes have a considerably higher cardiovascular risk than individuals without diabetes. But especially in the last time, this risk seems to be rather heterogeneous. It is high, very high or even extreme for most diabetics. However, it can match the risk in general population for smaller part of diabetic patients. This review deals with main factors for cardiovascular risk in diabetics and possibilities of its improvement.

Key words: diabetes, cardiovascular risk, dyslipidemia, hypertension, smoking, antidiabetic drugs.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je závažné onemocnění se stále rostoucím výskytem. V současné době by v České republice mělo být více než 950 000

diabetiků a dá se přepokládat, že v roce 2020 počet nemocných s diabetem překročí 1 milion (1). Výdaje na léčbu diabetu neustále rostou a už nyní představují asi 10 % celkových nákladů na zdravotní péči. Tento nárůst

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., david.karasek@fnol.cz
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Převzato z: Interní Med. 2018; 20(2): 58–61
Článek přijat redakcí: 20. 1. 2018
Článek přijat k publikaci: 29. 1. 2018



vyplývá jednak ze zvyšujícího se počtu nemocných, ale také z toho, že se dožívají vyššího věku. Mezi nejčastější komplikace diabetu, které doposud představují hlavní příčinu zvýšené morbidity a mortality diabetiků, patří kardiovaskulární (KV) onemocnění. Diabetes je nezávislý rizikový faktor aterosklerózy, která se může manifestovat ischemickou chorobou srdeční (ICHS), cévní mozkovou příhodou (CMP), či ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK). Je samozřejmě také hlavní příčinou mikrovaskulárních diabetických komplikací a podílí se nemalou měrou na vzniku a rozvoji srdečního selhání.

Kardiovaskulární riziko a diabetes

Obecně platí, že nemocní s diabetem mají ve srovnání se zdravou populací několikanásobně vyšší kardiovaskulární (KV) riziko a dokonce i prediabetes je významně spojen s rozvojem KV chorob, zvláště pokud je součástí metabolického syndromu. Již Framinghamská studie z konce 70. let minulého století zjistila, že incidence KV onemocnění je u mužů diabetiků asi 2× a u žen diabetiček dokonce 3× vyšší než ve zdravé populaci (2). Diabetici mají asi 2–4× vyšší riziko ICHS, 2–3× vyšší výskyt ischemické CMP, až 5× vyšší prevalenci kalcifikovaných plátů karotid a 2–4× vyšší výskyt ICHDK (3). KV onemocnění se podílí také na zvýšené mortalitě diabetiků. Metaanalýza zahrnující 97 prospektivních studií (více než 820 000 účastníků) publikovaná v roce 2011 zjistila, že diabetici mají vůči nediabetikům 1,8× vyšší relativní riziko pro úmrtí z jakékoli příčiny a 2,3× vyšší riziko pro úmrtí z KV příčin (4). Vysoký podíl KV onemocnění na celkové mortalitě byl patrný zejména u žen. Během 25letého sledování 7 052 mužů a 8 354 žen skotské populace středního věku byla mortalita mužů s DM bez ICHS přibližně stejná jako mortalita mužů s ICHS bez DM, zatímco mortalita

u žen s DM bez ICHS byla dokonce vyšší (1,6×) než u žen s ICHS bez DM (5). Podobné výsledky přinesla i Finnish study, která ukázala, že mortalita diabetiků bez ICHS se nelišila od mortality pacientů po koronární příhodě bez diabetu (6). Tyto výsledky vedly k tomu, že se začal diabetes označovat jako ekvivalent rizika ICHS a na diabetiky se automaticky začalo pohlížet jako na pacienty v sekundární prevenci, bez nutnosti další stratifikace (7).

Zejména v posledních letech byly ale publikovány výsledky, které ukazují, že situace je složitější. Metaanalýza 13 epidemiologických studií zahrnující více než 45 000 pacientů zjistila, že nemocní s diabetem 2. typu bez předchozího infarktu myokardu měli ve srovnání s nemocnými po infarktu bez diabetu o 43 % nižší riziko vývoje ICHS (8). A ve zcela nedávno publikované velké prospektivní studii, která sledovala po dobu 10 let více než milion a půl dospělých ve věku 30–90 let, bylo riziko nových případů ICHS u nemocných s již přítomnou ICHS (HR-hazard ratio = 2,8) také vyšší než u diabetiků bez anamnézy ICHS (HR = 1,7), přičemž nejvyšší riziko měli nemocní s ICHS, kteří měli zároveň diabetes (HR = 3,9) (9). Navíc se zjistilo, že KV riziko u nemocných s diabetem souvisí s jeho trváním. Na podobnou úroveň jako u nemocných s anamnézou ICHS se dostalo až po deseti letech od stanovení diagnózy diabetu. U diabetiků mladších 40 let byl výskyt ICHS velmi vzácný. V současnosti tedy nelze na nemocné s diabetem automaticky pohlížet jako na nemocné v sekundární prevenci, jejich KV riziko je heterogenní a je potřeba jej blíže stratifikovat (7).

Aktuální evropská doporučení – viz tabulka 1, rozlišují několik rizikových kategorií diabetiků a např. z pohledu léčby dyslipidemie udávají (podle této stratifikace) různé cílové hodnoty krevních lipidů. Tato doporučení také připouští, že mladší jedinci mohou mít KV riziko střední, či dokonce nízké (10). Naopak Americká asociace klinických endokrinologů (AACE)



definovala v roce 2017 další kategorii tzv. extrémního rizika, kam zařadila i jedince s diabetem a již verifikovaným KV onemocněním (11).

Existují tedy určité skutečnosti, které můžeme zjistit z anamnézy nemocného nebo z jednoduchého klinického či laboratorního vyšetření, které nám umožní KV riziko pacienta s diabetem lépe posoudit. Některým z nich se budeme věnovat blíže.

Anamnéza KV onemocnění

Přítomnost KV onemocnění, jehož podkladem je ateroskleróza (aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění) je patrně nejsilnějším rizikovým faktorem pro vznik dalšího takového onemocnění, či nové KV příhody (7, 8, 9). Jde o nemocné v sekundární prevenci, u kterých je nutné využít všech možností léčby ovlivnitelných rizikových faktorů. Jak bylo již zmíněno, tyto jedince dokonce AACE v roce 2017 (11) zařadila do nově definované kategorie osob s extrémním KV rizikem – viz Tab. 1.

Tab. 1. Rizikové kategorie diabetiků s cílovými hodnotami krevních lipidů podle ESC/EAS doporučení pro léčbu dyslipidemií 2016 a podle Americké asociace klinických endokrinologů (AACE) z 2017*

Kategorie rizika		LDL-C	non-HDL-C	apoB
vysoké	většina nemocných s DM bez dalších RF a orgánových komplikací (někteří mladí jedinci s DM 1. typu mají riziko střední či nízké)	< 2,6 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty před léčbou 2,6–5,2 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l < 0,9 g/l)*
velmi vysoké	jedinci s DM spolu s orgánovou komplikací (jako je proteinurie) nebo dalším hlavním RF (jako je kouření, hypercholesterolemie a hypertenze)	< 1,8 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty před léčbou 1,8–3,5 mmol/l	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
extrémní*	jedinci s DM s klinicky potvrzeným KVO*	< 1,4 mmol/l*	< 2,1 mmol/l*	< 0,7 g/l*

DM = diabetes mellitus, RF = rizikový faktor, KVO = kardiovaskulární onemocnění, LDL-C = LDL-cholesterol, non-HDL-C = non-HDL-cholesterol, apoB = apolipoprotein B, *podle AACE 2017

Věk nemocných, pohlaví a rodinná anamnéza ICHS

Jedná se o hlavní neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy. KV riziko se v podstatě kontinuálně zvyšuje s věkem jak u mužů, tak u žen. Na základě výsledků velké retrospektivní populační studie, která zahrnula téměř 380 000 diabetiků a přes 9 milionů dospělých jedinců bez diabetu, bylo určeno, že nízké KV riziko (< 10% pravděpodobnost infarktu myokardu, CMP, KV úmrtí nebo revaskularizace v následujících 10 letech) mají muži s diabetem mladší 35 let a ženy s diabetem mladší 45 let (7, 12). V této studii přinášel diabetes nemocným stejné KV riziko, jako by byli o 15 let starší. Přesto jedinci mladší (< 40 let bez ohledu na pohlaví) měli toto riziko nízké. Diabetes částečně neguje ochranný vliv ženského pohlaví na výskyt ICHS (4, 5, 7). U mužů s diabetem je incidence infarktu myokardu jen mírně vyšší než u žen diabetiček (HR = 1,2) (12) a v metaanalýze, která zahrnula 447 064 diabetiků, měly ženy s diabetem dokonce o 50 % větší relativní riziko úmrtí na koronární příhodu než muži diabetici (13). Autoři studie přisuzují tento výsledek horšímu riziko-



vému profilu diabetiček týkajícímu se zejména dyslipidemie a hypertenze, což zřejmě souvisí s vyšším výskytem obezity, resp. metabolického syndromu. Význam předčasné manifestace ICHS u prvostupňového nemocného (u muže před 55. a u ženy před 65. rokem věku) se zdá být u nemocných s diabetem stejný jako v běžné populaci (7).

Kouření, hypertenze, dyslipidemie

Kouření je u diabetiků asociované nejen s rizikem KV chorob, ale zhoršuje také inzulinovou rezistenci a u jedinců bez diabetu zvyšuje riziko vzniku DM 2. typu (14). V metaanalýze, která zahrnula asi 130 000 diabetiků, zvýšilo kouření riziko celkové mortality o 48 %, KV mortality o 36 %, ICHS o 54 %, infarktu myokardu o 52 % a CMP o 44 % (15). Kouření se spolupodílí i na vzniku mikrovaskulárních komplikací, především u nemocných s DM 1. typu. Pokud diabetici přestanou kouřit, jejich vysoké KV riziko zejména v časně fázi přetrvává, až potom postupně klesá. Exkuřáci jsou na tom lépe než kuřáci, ale hůře než nekuřáci. Ve srovnání s nekuřáky přetrvává u předchozích kuřáků vyšší riziko celkové i KV mortality (o 19 %, resp. o 15 %) a vyšší riziko ICHS (o 14 %) (16). Je tedy lepší, pokud diabetik přestane kouřit co nejdřív, a nejlepší je, pokud kouřit vůbec nezačne.

Hypertenze představuje další rizikový faktor pro KV onemocnění a mikrovaskulární komplikace diabetu. V nedávné metaanalýze, která zahrnula přes 100 000 diabetiků 2. typu, vedlo každé snížení systolického krevního tlaku o 10 mmHg k redukci celkové mortality o 13 %, KV příhod o 11 %, ICHS o 12 %, ischemických CMP o 27 %, srdečních selhání o 14 %, selhání ledvin o 9 %, výskytů albuminurie o 17 % a retinopatií o 13 % (17). Podle současných evropských doporučení bychom u většiny nemocných s diabetem 2. typu měli dosáhnout poklesu krevního tlaku pod 140/85 mmHg.

Další snížení (pokles pod 130/80 mmHg), je doporučeno u nemocných s diabetem 1. typu a u vybraných pacientů (např. u mladších jedinců se zvýšeným rizikem komplikací) s cílem dosáhnout větší redukce KV příhod (CMP) a poklesu mikrovaskulárních komplikací (retinopatie a albuminurie). U jedinců starších 80 let by měly být cílové hodnoty krevního tlaku vyšší (< 150/90 mmHg) (18). Americká diabetologická asociace ve svém aktuálním stanovisku doporučuje pro většinu pacientů s diabetem cílovou hodnotu krevního tlaku < 140/90 mmHg. Nižší cílová hodnota (< 130/80 mmHg) může být vhodná u nemocných s vysokým KV rizikem, pokud je nebudou obtěžovat nežádoucí účinky léčby hypertenze (19).

Dyslipidemie je jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů pro KV morbiditu i mortalitu diabetiků. Kromě aterosklerózy se podílí také na patogenezi mikrovaskulárních komplikací diabetu, jaterní steatózy a zhoršuje inzulinovou rezistenci. Již studie MRFIT v předstatinové éře zjistila, že věkově adjustovaná úmrtnost na ICHS, stratifikovaná podle hladiny celkového cholesterolu, je u diabetiků ve srovnání s jedinci bez diabetu několikanásobně vyšší (20). Studie také ukázala, že kumulace více rizikových faktorů (dyslipidemie, hypertenze a kouření) amplifikuje riziko KV úmrtí u diabetiků mnohem více, než je tomu u nediabetiků. Existuje řada důkazů, že léčba diabetické dyslipidemie (zejména pomocí statinů) vede k výraznému poklesu KV rizika. Jak ukázala metaanalýza 18 686 osob s diabetem léčených statiny, je každé snížení koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) o 1 mmol/l provázeno poklesem koronárních příhod o 22 %, koronárních revaskularizací o 25 %, CMP o 21 %, kardiovaskulární mortality o 13 % a celkové mortality o 9 % (21). Jedna z posledních metaanalýz, která zahrnula 9 265 diabetiků, potvrdila i význam intenzity statinové léčby. Standardní léčba statiny vedla vůči placebo k redukci hlavních KV příhod o 15 %, intenzivní



terapie ve srovnání se standardními dávkami navodila ještě dodatečný pokles o 9 % (22). Hypolipidemickou terapii nelze zredukovat jen na léčbu statiny, protože i přes podání maximálních dávek nejsme vždy schopni dosáhnout uvedených cílových hodnot nejen pro LDL-C, ale i pro další cílové parametry (non-HDL-cholesterol a/nebo apolipoprotein B – viz tabulka 1). Navíc velká část nemocných léčbu statiny, nebo jejich vyšší dávky netoleruje, popřípadě ji i odmítá. V těchto případech můžeme využít i jiná hypolipidemika, zejména ta, o nichž v současné době máme důkazy, že jejich podávání (většinou v kombinaci se statiny) vede k další redukci KV příhod (10).

Rizikové faktory související s diabetem

Již bylo zmíněno, že KV riziko nemocných s diabetem souvisí s délkou jeho trvání. Asi po deseti letech se dostane na podobnou úroveň jako u nemocných v sekundární prevenci (9). Dále se zřejmě uplatňuje i věk nemocných, kdy byla diagnóza diabetu stanovena. I po adjustaci na délku trvání diabetu měli jedinci, u kterých se diabetes 2. typu objevil dříve (v průměru ve 35 letech), asi 2× vyšší riziko nefatálních KV příhod než ti, kterým byl diabetes diagnostikován později (v průměru v 55 letech) (23). Je pravděpodobné, že se na tom podílí celkově nepříznivý metabolický fenotyp (obezita, metabolický syndrom), který mimo jiné vede k časnější manifestaci diabetu. Je dán geneticky, ale podílí se na něm i faktory zevního prostředí (např. nízký socio-ekonomický status a malá fyzická aktivita) (7).

Metabolický syndrom podle metanalýzy, jež zahrnula 87 studií (951 083 osob), zvyšuje relativní riziko pro celkovou mortalitu 1,58×, pro KV onemocnění 2,35×, pro KV mortalitu 2,40×, pro infarkt myokardu 1,99× a pro

CMP 2,27× (24). Pokud diabetici mají zároveň metabolický syndrom, je u nich podle dat z amerických registrů (NHANES III) prevalence ICHS 19,2 %, zatímco pokud ho nemají, dosahuje jen 7,5 % (25). Mezi další onemocnění, která provázejí diabetes a jsou asociovaná s vyšším KV rizikem, patří i nealkoholická jaterní steatóza, syndrom obstrukční spánkové apnoe a erektilní dysfunkce (7).

Také kompenzace diabetu a výskyt hypoglykemií ovlivňují KV morbiditu a mortalitu. Každé zvýšení glykovaného hemoglobinu o 1 % (podle DCCT) je spojeno s nárůstem KV rizika o 10–20 % (26). Zvláště to platí pro ICHS a muže, méně těsná je závislost mezi glykovaným hemoglobinem, výskytem CMP a ICHDK u žen. Závažná hypoglykemie (vyžadující asistenci druhé osoby) zvyšuje riziko KV onemocnění u nemocných s DM 2. typu přibližně 2× (25). Kromě náhlého úmrtí (maligní arytmie, protrahovaná neuroglykopenie) se hypoglykemie může podílet i na akceleraci aterosklerotického procesu – vede ke zvýšení markerů zánětu, adhezivních molekul a aktivaci trombocytů (7).

Přítomnost mikrovaskulárních komplikací je další skutečnost ovlivňující KV riziko diabetiků. Zejména diabetická nefropatie (diabetické onemocnění ledvin) představuje nezávislý rizikový faktor pro KV onemocnění i celkovou mortalitu. Podle databáze NHANES III mají jedinci s diabetickým onemocněním ledvin ve srovnání s nediabetiky bez onemocnění ledvin o 16 % vyšší KV a o 23 % vyšší celkovou mortalitu, zatímco diabetici bez onemocnění ledvin mají KV mortalitu vyšší jen o 3 % a celkovou asi o 4 % (28). Jak pokles glomerulární filtrace, tak proteinurie zvyšují nezávisle KV riziko (7, 29). Pokud je však glomerulární filtrace normální, či jen lehce snížená, má pro KV morbiditu a mortalitu jedinečný prognostický význam albuminurie (29).



Stratifikace KV rizika diabetiků

Existuje celá řada stratifikačních systémů a různých kalkulatorů KV rizika. Podle některých zdrojů je jich více než 100, přičemž 45 je exkluzivně věnováno diabetikům (30). Většina z nich vychází z klasických rizikových faktorů KV onemocnění a navíc zohledňuje faktory související s diabetem – viz Tab. 2. Byly navrženy i některé rizikové biomarkery a ukazatele subklinické aterosklerózy, které mohou modifikovat zjištěné KV riziko. Zdá se, že užitečné může být stanovení vysoce senzitivního C reaktivního proteinu (hs-CRP), kalciového skóre koronárních tepen a kotníko-brachiálního tlakového indexu (7). V rámci ultrazvukového vyšetření karotid je dnes za faktor modifikující KV riziko považován jen nález aterosklerotického plátu, a ne pouhé zesílení tloušťky intimy medie společné karotidy (18). Většina stratifikačních systémů však tyto ukazatele běžně nevyužívá a např. i Evropská guidelines pro prevenci kardiovaskulárních chorob z roku 2016 v klinické praxi žádné biomarkery či zobrazovací metody k detekci časně aterosklerózy plošně používat nedoručují.

Možnosti ovlivnění KV rizika diabetiků

V předchozím textu zmíněné ovlivnitelné faktory KV rizika ukazují, jak ho lze příznivě ovlivnit, a změnit tak osud nemocných s diabetem. Pokles KV morbidity i mortality diabetiků lze dosáhnout zejména léčbou dyslipidemie, hypertenze, obezity a vlastní terapií diabetu. Kromě farmakoterapie se uplatňují i nefarmakologické prostředky, kam řadíme nejen režimová opatření (včetně zanechání kouření), ale též metody metabolické chirurgie. Přístup k nemocnému s diabetem musí být komplexní, a pokud chceme dosáhnout maximální redukce KV rizika, měli bychom využít všechny dostupné terapeutické mož-

Tab. 2. Faktory zvyšující KV riziko diabetiků

přítomné aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění
další hlavní rizikové faktory aterosklerózy – dyslipidemie, hypertenze, kouření
mikrovaskulární komplikace diabetu, zejména diabetické onemocnění ledvin
věk nad 40 let, pozitivní rodinná anamnéza předčasné ICHS
vznik diabetu v mladším věku, delší trvání diabetu, špatná glykemická kontrola a zejména častý výskyt hypoglykemií
další komorbidity, jako jsou: metabolický syndrom a obezita, jaterní steatóza, syndrom obstrukční spánkové apnoe, erektilní dysfunkce
nízký socio-ekonomický status, nízká fyzická aktivita

nosti – viz Tab. 3, samozřejmě s respektováním individuálních potřeb a odlišností nemocných.

Zásady uvedené v tabulce 3 platí i v roce 2018. Jen s tím dodatkem, že kromě studií s glifloziny máme dnes k dispozici výsledky i několika studií s analogy GLP-1 receptorů. Také ve studii LEADER byl zaznamenán signifikantní pokles KV příhod, KV a celkové mortality (31). Proto aktualizovaná doporučení České diabetologické společnosti z roku 2017 pro léčbu diabetu 2. typu udávají, že u vybraných skupin nemocných by mělo být vždy zváženo antidiabetikum s prokázaným příznivým efektem na danou komorbiditu, tj. u osob s vysokým KV rizikem – empagliflozin a/nebo liraglutid a u osob s rizikem srdečního selhání – empagliflozin nebo canagliflozin (32). Navíc výsledky studie FOURIER včetně subanalýzy diabetické populace (33) vedly (kromě jiného) EAS/ECS v roce 2017 k formulaci stanoviska, jak indikovat léčbu pomocí inhibitorů pro-

Tab. 3. Hlavní zásady pro léčbu diabetu podle Evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob v klinické praxi z roku 2016 (18)

U pacientů s pokročilým onemocněním je potřeba zvážit individuální přístup (při volbě léků a s ohledem na stanovené cíle léčby), aby nedocházelo k hypoglykemiím a nadměrnému vzestupu tělesné hmotnosti.
U nemocných s DM 2. typu a KVO by mělo být zváženo použití gliflozinů v časném průběhu nemoci, aby došlo k redukci KV a celkové úmrtnosti.
Hypolipidemická léčba (hlavně statiny) je kvůli redukci KV rizika doporučena všem pacientům s DM 1. i 2. typu, kteří mají více než 40 let.
Hypolipidemická léčba (hlavně statiny) má být zvážena i u diabetiků mladších 40 let, pokud mají zvýšené KV riziko (dané přítomností mikrovaskulárních komplikací nebo kumulací několika dalších rizikových faktorů).
U diabetiků ve velmi vysokém riziku je cílová hodnota LDL-C < 1,8 mmol/l a zároveň má být dosaženo nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty LDL-C před léčbou mezi 1,8 a 3,5 mmol/l.
U diabetiků ve vysokém riziku je cílová hodnota LDL-C < 2,6 mmol/l a zároveň má být dosaženo nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty LDL-C před léčbou mezi 2,6 a 5,1 mmol/l.
U nemocných s DM 2. typu se obecně doporučuje, aby cílový krevní tlak byl < 140/85 mmHg. Nižší cílová hodnota < 130/80 mmHg, je doporučena jen u vybraných pacientů (např. u mladších pacientů se zvýšeným rizikem komplikací) pro snížení rizika cévní mozkové příhody, retinopatie a albuminurie. V léčbě hypertenze se doporučují léky blokující systém renin-angiotensin-aldosteron, zejména v přítomnosti proteinurie nebo mikroalbuminurie. U pacientů s DM 1. typu je doporučená cílová hodnota krevního tlaku < 130/80 mmHg.
Pro prevenci KVO u nemocných s DM 2. typu se nedoporučuje užívání léků, které primárně zvyšují HDL-C.
Pokud nemocní s diabetem nemají žádné KVO, antiagregační terapie pro ně není vhodná.
<i>KVO = kardiovaskulární onemocnění, DM = diabetes mellitus, HbA_{1c} = glykovaný hemoglobin A_{1c}, LDL-C = LDL-cholesterol, HDL-C = HDL-cholesterol</i>

protein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9). V tomto vyjádření diabetici, kteří mají aterosklerotické KV onemocnění (ICHs, ischemickou CMP, nebo symptomatickou ICHDK), jsou na maximální tolerované dávce statinu v kombinaci s ezetimibem a hladina jejich LDL-C > 2,6 mmol/l, byli také zařazeni mezi jedince, u nichž by měla být zvážena léčba PCSK9 inhibitory (3). Hlavní limitací jejich používání je však vysoká cena a z toho vyplývající omezení preskripce pro úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Některá data z poslední doby ukazují na příznivý trend v poklesu KV mortality diabetiků. V ČR se během let 2003–2013 mortalita nemocných léčených pouze perorálními antidiabetiky přiblížila populačnímu průměru (35). Tento posun je dáván do souvislosti s používáním moderních léků s nízkým rizikem hypoglykemie, z nichž některé mají i prokazatelně pozitivní vliv na redukci KV rizika a zcela zásadní vliv pak má intenzivnější léčba diabetické dyslipidemie a terapie hypertenze. Nepochybně hraje roli také vysoká úroveň péče poskytované nemocným s akutními KV příhodami.



Nicméně pokles mortality diabetiků a jejich narůstající věk vede ke zvyšujícímu se počtu chronických forem KV onemocnění, na kterých se kromě aterosklerózy podílí i mikrovaskulární a další specifické komplikace diabetu. Typickým příkladem je srdeční selhání, které se nyní dostává do popředí KV komplikací diabetu a ne nadarmo bývá považováno za epidemii 21. století.

Závěr

Diabetes je hlavním rizikovým faktorem aterosklerózy a obecně platí, že diabetici mají vyšší riziko KV onemocnění než běžná populace. Přesto se zejména v posledních letech ukazuje, že KV riziko diabetiků je heterogenní. U většiny z nich bude vysoké, velmi vysoké, či dokonce extrémní. U menší části může KV riziko (alespoň po určité časové období) odpovídat běžné populaci. Jde zejména o nemocné mladší 40 let, s trváním diabetu kratším než deset let, bez mikrovaskulárních komplikací či dalších riziko-

vých faktorů aterosklerózy a samozřejmě bez přítomného KV onemocnění. U těchto jedinců bude základní prevencí KV morbidity a mortality intenzivní glykemická kontrola se snahou vyhnout se jejím nežádoucím účinkům – zejména hypoglykemiím a váhovému přírůstku. Samozřejmostí je motivace ke zdravému životnímu stylu včetně zanechání kouření. U většiny ostatních diabetiků je kromě glykemické kontroly nutné využít všech dalších dostupných prostředků, zejména léčby dyslipidémie a hypertenze, abychom dosáhli co největšího poklesu KV rizika. Maximálně intenzivní terapii včetně využití antidiabetik, které prokazatelně redukují výskyt KV příhod a snižují KV i celkovou mortalitu, (a v blízké budoucnosti zřejmě i včetně nových hypolipidemik) je třeba poskytnout zejména diabetikům s již přítomným KV onemocněním, kteří představují nejrizikovější skupinu nemocných.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

1. www.uzis.cz/system/files/NZIS_REPORT_c_K1_09_16_A004diabet_endokrin.pdf
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
4. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–841.
5. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005; 28: 1588–1593.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, et al. Mortality from coronary heart 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.
7. Bertolucci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabe-*

tol Metab Syndr 2017; 9: 25. Erratum in: *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 70.

8. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26: 142–148.

9. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, et al. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *J Gen Intern Med* 2016; 31: 387–393.

10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.

11. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2): 1–87.

12. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29–36.



13. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73–78.
14. Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res* 2017; 14: 265–276.
15. Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol* 2013; 167: 342–350.
16. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* 2015; 132: 1795–1804.
17. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603–615.
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
19. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 1273–1284.
20. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
22. de Vries FM, Kolthof J, Postma MJ, et al. Efficacy of standard and intensive statin treatment for the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetes patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e111247.
23. Huo X, Gao L, Guo L, et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 115–124.
24. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113–1132.
25. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210–1214.
26. Khaw KT, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 637–643.
27. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013 Jul 29; 347: f4533.
28. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 302–308.
29. Sasso FC, Chiodini P, Carbonara O, et al. Nephropathy In Type 2 Diabetes Study Group. High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. *The NID-2 Prospective Cohort Study. Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2269–2274.
30. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, et al. Agreement among cardiovascular disease risk calculators. *Circulation* 2013; 127: 1948–1956.
31. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
32. http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf
33. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–950.
34. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017; doi: 10.1093/eurheartj/ehx549.
35. Brož J, Honěk P, Dušek L et al. Mortality of patients with diabetes mellitus treated with oral antidiabetics in the Czech Republic declined during the years 2003–2013 and approached the population average. *Vnitř Lék* 2015; 61(11, Suppl 3): 3S14–3S20.