

# Současné možnosti konzervativní léčby cévních komplikací diabetu

A. Šmahelová

## Souhrn

Cévní komplikace jsou dnes nejčastějšími a zároveň nejzávažnějšími komplikacemi diabetu 1. i 2. typu. Projevům diabetické mikroangiopatie a makroangiopatie je proto dnes věnována velká pozornost nejen ve výzkumu jejich patogeneze, ale i ve stále větším počtu klinických studií prokazujících významný efekt konzervativní léčby těchto cévních onemocnění. Týká se to především mikroalbuminurie a proteinurie jako projevů diabetické nefropatie, které jsou významně ovlivnitelné antihypertenzivy a fibráty, a diabetické retinopatie, výrazně ovlivnitelné fibráty. V léčbě diabetické makroangiopatie je zásadní důsledná léčba hypertenze i dyslipidemie, nejlépe kombinací hypolipidemik. Na cévní stěnu a projevy cévních onemocnění prokazatelně působí tzv. inzulinové senzitizery, deriváty sulfonylurey a metformin. Každý lékař dnes musí v prevenci i léčbě cévních komplikací diabetu volit adekvátní léčbu antihypertenzivy, hypolipidemiky i antidiabetiky.

## Klíčová slova

mikroangiopatie – makroangiopatie – cévní choroby – komplikace diabetu – diabetická neuropatie – diabetické retinopatie

## Summary

**Conservative treatment of diabetic microangiopathy and macroangiopathy.** Vascular complications represent the most frequent and the most serious complication of diabetes type 1 and type 2. High attention is paid to all manifestations of microangiopathy and macroangiopathy not only in studies of their pathogenesis, but also in numerous clinical reports revealing significant effect of conservative treatment in vascular diseases. It concerns namely microalbuminuria and proteinuria and also the manifestations of diabetic nephropathy which are largely affected by antihypertensive and fibrate treatment as well as to diabetic retinopathy treatable by fibrates. In the treatment of diabetic microangiopathy a consistent attention must be paid to the treatment of hypertension and dyslipidemia, preferably using combinations of hypolipidemics. Vascular wall and manifestations of vascular diseases can be positively influenced by so called insulin sensitizers, derivatives of sulphonylurea and metformin. Every medical doctor must today in prevention and treatment of vascular complications select correct antihypertensives, hypolipidemics and antidiabetics.

## Keywords

mikroangiopathy – macroangiopathy – vascular diseases – complication of diabetes – diabetic nephropathy – diabetic retinopathy

## ÚVOD

Až tři čtvrtiny příčin úmrtí u diabetiků představují kardiovaskulární onemocnění [1]. Proto je dnes diabetes mellitus vnímán nejen jako metabolické, ale i jako kardiovaskulární onemocnění [2,3]. Cukrovku přitom provázejí dva typy cévních onemocnění, tzv. diabetická makroangiopatie a diabetická mikroangiopatie. Jako makroangiopatii označujeme rozvoj aterosklerózy u diabetiků. Diabetická mikroangiopatie je tzv. specifickou komplikací a podílí se na rozvoji diabetické nefropatie, retinopatie i neuropatie. Toto sdělení není zaměřeno na patogenezi cévních komplikací diabetu, ale na klinicky významný fenomén – možnosti konzervativní léčby diabetického postižení cév. Struč-

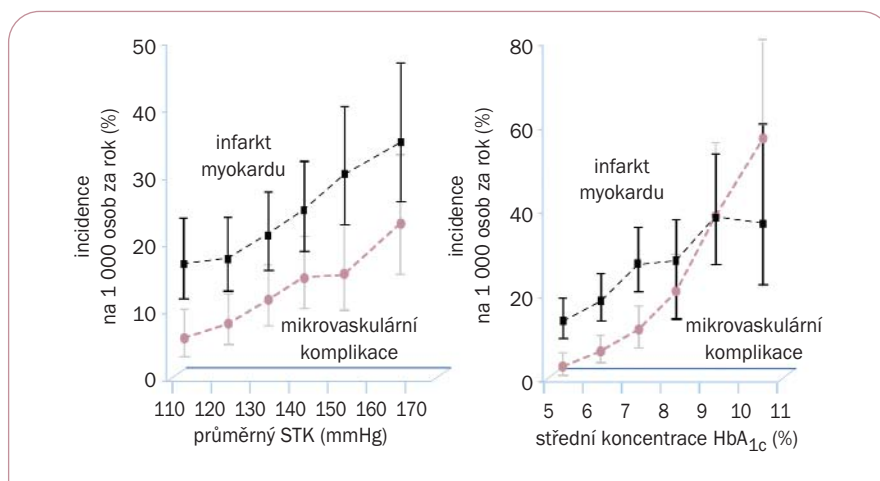
ně jen konstatují, že projevy diabetické mikroangiopatie souvisí především s hyperglykemií, ale také s dalšími složkami metabolického syndromu – jako např. s hypertenzí [4,5]. Rovněž projevy diabetické makroangiopatie, reprezentované na obr. 1 výskytem infarktu myokardu, souvisejí s hyperglykemií; závislost však není tak přesvědčivá. Výrazně aterogenním faktorem je již samotná diagnóza diabetu. Kardiovaskulární riziko diabetika je až čtyřikrát větší než riziko jedince s dalšími rizikovými faktory aterosklerózy (hypercholesterolemie, dyslipidemie, kouření) [6]. V léčbě cévních komplikací diabetu se uplatňuje řada technologických postupů od laserové terapie retinopatie, přes dialyzační léčbu až po katetrizační

a chirurgickou léčbu komplikací aterosklerózy (obr. 2). To svědčí o tom, že dnes léčíme až pozdní ireverzibilní projevy onemocnění. V konzervativní léčbě cévních komplikací diabetu se uplatňují léky klasické – antidiabetika, hypolipidemika, antihypertenziva, antiagregancia. V klinickém využití i vývoji jsou i další skupiny léků, např. pro léčbu retinopatie či neuropatie. Konzervativní postupy mohou být na rozdíl od aplikace technologií zaměřeny na časnější fáze onemocnění – tedy na jejich primární i sekundární prevenci.

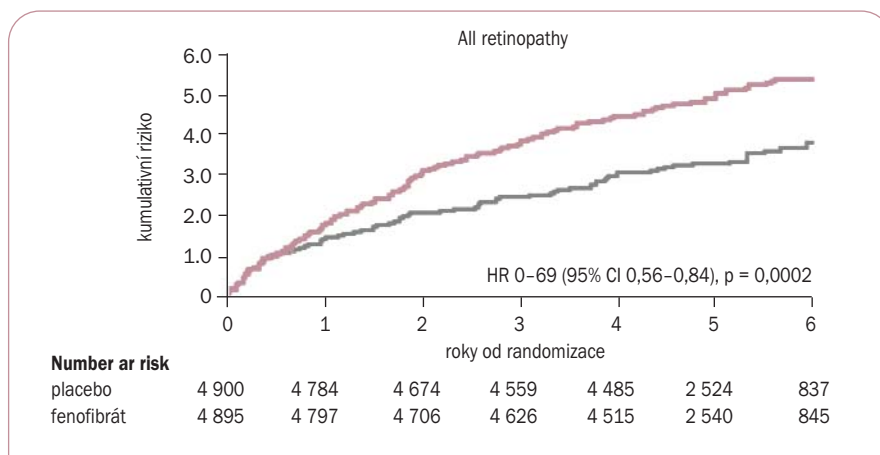
## ANTIHYPERTENZIVA A CÉVNÍ KOMPLIKACE DIABETU

Léčba hypertenze je jedním z nejvýznamnějších opatření v léčbě diabetu.

Tato léčba se u diabetika 1. a 2. typu liší dnes málo. Ještě nedávno se uvádělo, že u diabetika 1. typu je vhodné začít léčbu ACE inhibitory a u diabetika 2. typu AT1 blokátory. Dnes je toto tvrzení již překonáno a u diabetiků 2. typu jsou oba postupy možné. Dosud nejvýznamnější studie v léčbě diabetu 2. typu – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) dokonce ukázala, že korekce vyššího krevního tlaku je významnější než korekce hyperglykemie [4]. Ve studii UKPDS byla u diabetiků 2. typu porovnána skupina se snížením krevního tlaku na 144/82 mmHg se skupinou s krevním tlakem 154/87 mmHg. Léčba hypertenze má u diabetiků 2. typu signifikantnější efekt na mikrovaskulární než makrovaskulární komplikace. Korekce krevního tlaku ACE inhibitory a AT1 blokátory brání progresi albuminurie. Léčba ACE inhibitory výrazně snižuje i projevy diabetické retinopatie [přehled studií např. 7,8]. Efekt ACE inhibitorů v prevenci mikroalbuminurie a při zabrání rozvoje diabetické nefropatie u normoalbuminurických a normotenzních pacientů s diabetem 1. typu potvrzuje např. podání lisinoprilu ve studii EUCLID již z roku 1997. V sekundární prevenci bylo u diabetiků 1. typu s mikroalbuminurií provedeno mnoho studií. Např. v metaanalýze provedené Diabetic Nephropathy Trialist Group je při léčbě ACE inhibitory regrese mikroalbuminurie třikrát častější než po placebo a zpomalení progresy do proteinurie rovněž třikrát častější než po placebo. Jiné skupiny antihypertenziv nemají tento antiproteinurický efekt a nesnižují intra-glomerulární tlak. U diabetiků 1. typu jsou tedy ACE inhibitory jednoznačně lékem volby v prevenci a léčbě proteinurie u pacientů s hypertenzí i bez ní. Studie Benedikt prokázala efekt kombinace trandolaprilu a verapamilu na regresi mikroalbuminurie u diabetiků 2. typu. U podobné skupiny pacientů ve studii HOPE byl prokázán efekt ramiprilu na redukci progresy mikroalbuminurie do proteinurie a současně i na sníženou kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Problémem



**Obr. 1. Výskyt infarktu myokardu a mikrovaskulárních příhod v závislosti na systolickém krevním tlaku (STK) a glykovaném hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) ve studii UKPDS.**



**Obr. 2. Laserová terapie retinopatie ve studii FIELD.**

progrese do renální insuficience se u diabetiků 2. typu zabývala například studie RENAAL, která prokázala významný efekt losartanu na tento parametr [podrobně v 7]. Recentně bylo prokázáno, že již lehká hypertenze typu hypertenze bílého pláště je ve vývoji mikrovaskulárních komplikací diabetu významná [9]. Rozvoj retinopatie může být příznivě ovlivněn ACE inhibitory. Vliv ACE inhibitoru lisinoprilu na progresi nefropatie u diabetiků 1. typu ve studii EUCLID byl již uveden [10]. Diabetici neměli hypertenzi a byli normoalbuminurictí (85 % z nich), nebo měli mikroalbuminurii. Léčba lisinopilem snížila významně také rozvoj retinopatie.

## HYPOLIPIDEMIKA A CÉVNÍ KOMPLIKACE DIABETU

Celá řada studií s hypolipidemikou u diabetiků ukázala pokles kardiovaskulární mortality nebo morbidity. Výsledky velké klinické studie CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), která sledovala efekt atorvastatinu v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění speciálně u diabetiků, vedly k významnému rozšíření léčby statiny u diabetiků a ke snížení cílových hodnot lipidového spektra [11]. Snížení výskytu kardiovaskulárních příhod dokonce o 37 % při léčbě atorvastatinem je v této studii spojeno se snížením průměrných hodnot LDL cholesterolu ze 3,0 na 2,0 mmol/l (což je na hranici rozmezí

dnes deklarovaného pásma normálních hodnot). V primární prevenci jsou dnes cílové hodnoty LDL cholesterolu u diabetiků pod 2,5 mmol/l a v sekundární prevenci po prodělané kardiovaskulární příhodě dokonce pod 1,8 mmol/l. Dokonce se diskutuje o podávání statinu všem diabetikům 2. typu. Podobně výrazné efekty ukazují i výsledky dalších studií s hypolipidemiky. Pokles kardiovaskulární morbidity, resp. mortality u diabetiků je úměrný poklesu LDL cholesterolu a vzestupu HDL cholesterolu, jak bylo potvrzeno v již desítkách studií [přehled např. 12]. Léčba hypolipidemiky vede tedy k signifikantní redukci rizika vyplývajícího z diabetické makroangiopatie. Avšak ani při léčbě statinem není diabetik zcela bez kardiovaskulárního rizika, zůstává tzv. reziduální riziko, jež je nejlépe ovlivnitelné kombinací hypolipidemik, např. kombinací statinu s fibráty. V nedávné době byl překvapivě zjištěn i efekt hypolipidemik na diabetickou mikroangiopatii, a to dokonce na několik jejich projevů. Studie FIELD primárně s diabetiky [13] léčenými fenofibrátem prokázala snížení mikroalbuminurie (tab. 1, 2) a zpomalení progresu mikroalbuminurie do makroalbuminurie o 30 %. Hypolipidemika mohou mít tedy podobně jako antihypertenziva určitý antiproteinurický účinek. Již před více než 30 lety byly prováděny menší studie s klofibrátem, ve kterých bylo zjištěno průkazné zlepšení zvětšování nebo závažnosti exsudátů na sítnici a zlepšení hemoragií [14]. Klofibrát výrazně omezil tvorbu, zvětšování a závažnost exsudátů při diabetické retinopatii. Neměl žádný vliv na proliferativní složku. Studie tehdy zahrnovaly jen malý počet pacientů. Nedávno zveřejněné závěry studie FIELD však ukázaly, že při léčbě fenofibrátem došlo k signifikantnímu potlačení rozvoje diabetické retinopatie a snížení potřeby laserové koagulační léčby (4,9 vs 3,4 %,  $p = 0,0002$ ). Potvrdily se tak výsledky starých pozorování [15] a při léčbě fenofibrátem klesla významně (o 30 %) i potřeba laserové léčby diabetické retinopatie.

**Tab. 1. Vliv změny krevního tlaku na vývoj komplikací ve studii UKPDS.**

Dosažený krevní tlak	144/82 vůči 154/87 mmHg	p
úmrť v souvislosti s DM	-34 %	0,019
celková mortalita	-18 %	0,17
akutní infarkt myokardu	-21 %	0,13
centrální mozkové příhody	-44 %	0,013
ICHDK	-49 %	0,17
mikrovaskulární komplikace	-37 %	0,009
srdeční selhání	-56 %	0,004

**Tab. 2. Změny proteinurie při léčbě fenofibrátem ve studii FIELD.**

	Regrese	Beze změny	Progrese
placebo	400	3 654	539
(n = 4 900)	(8,2 %)	(74,6 %)	(11 %)
fenofibrát	462	3 583	466
(n = 4 895)	(9,4 %)	(73,2 %)	(9,5 %)

Douglasova metaanalýza [16] hodnotila vliv statinů na albuminurii v 15 studiích. Studie se netýkají specificky diabetiků, ale lze uzavřít, že statiny mají pravděpodobně mírný potenciál snižovat mikroalbuminurii a větší potenciál snižovat výraznější albuminurii. Sám autor doporučuje ještě ověřit tato fakta na rozsáhlejších studiích. Léčba simvastatinem v malé klinické studii u diabetiků 1. typu neměla žádný vliv na průběh retinopatie [17]. Ve velkých studiích se statiny u diabetiků bylo zařazeno velké procento pacientů s retinopatií a výsledky metaanalýz v této oblasti nebyly nikdy publikovány. Přímý efekt statinů na diabetickou retinopatii není tedy pravděpodobný. Statiny mohou mít ale vliv i na další komplikace diabetické retinopatie. V retrospektivní analýze [18] provedené britskou klinikou pro diabetické oční komplikace byly hledány faktory, které ovlivňují výskyt krvácení do sklivce. Byl prokázán signifikantní pokles rizika u pacientů léčených statiny. Rozsáhlejší sledování vlivu hypolipidemik na diabetickou retinopatii však může přinést ještě mnohá překvapení. Statiny zůstávají hlavním lékem diabetické dyslipidemie. Minimálně u pacientů s retinopatií a nefropatií by měla být dnes více

indikována i kombinační léčba s fibráty. V poslední době byl prokázán efekt fenofibrátu na mikroangiopatickou složku syndromu diabetické nohy. V další analýze studie FIELD, prezentované na Evropském diabetologickém kongresu v Římě v září 2008, přednesl Colman výsledky publikované zatím pouze v abstraktu [19]. Bylo prokázáno významné snížení počtu amputací dolních končetin právě u těch forem ischemické choroby dolních končetin, kde převládá mikroangiopatické postižení. Při postižení větších cév fenofibrát tento efekt neměl.

## ANTIDIABETIKA A CÉVNÍ KOMPLIKACE DIABETU

V léčbě diabetických cévních komplikací mají důležité místo i perorální antidiabetika. Jejich antihyperglykemický efekt vede samozřejmě ke snížení výskytu mikrovaskulárních komplikací (důkazy přinesla např. studie UKPDS) [5]. Antidiabetika však mohou působit na cévní stěnu i přímo. Přímé cévní efekty inzulínových senzitizerů jsou prokázány jak na karotidy, tak na koronární aterosklerózu, a to u pioglitazonu (Studie Periscope [20], CHICAGO [21]) i rosiglitazonu (studie Approach) [22]. Efekt antidiabetik na cévní stěnu může

být velmi komplexní. Nejsilnější je pravděpodobně u metforminu, glimepiridu a gliklazidu [23,24]. Deriváty sulfonylurey snižují pravděpodobně i mortalitu při infarktu myokardu [25]. Antiagregační efekt antidiabetik sulfonylureového typu je in vitro přítomen např. u glibenklamidu, gliklazidu, nejsilněji u glimepiridu [26]. Důležité je sledování výskytu kardiovaskulárních příhod při klinických studiích s antidiabetiky. V letech 2002–2005 proběhla multicentrická studie s pioglitazonem PROactive [27], do které bylo zařazeno 5 238 diabetiků 2. typu ve věku 35–75 let s anamnézou závažného makrovaskulárního postižení, kteří byli dosud léčeni dietou, perorálním antidiabetiky nebo inzulinem. Pacienti byli randomizováni do skupiny užívající placebo a do skupiny užívající pioglitazon. Zhodnocení primárního cíle ukázalo, že výskyt veškerých kardiovaskulárních příhod poklesl o 10 % ( $p = 0,095$ ). Současně se statisticky významně snížila o 16 % celková mortalita, výskyt nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody ( $p = 0,027$ ). Statisticky významně ( $p < 0,0001$ ) se snížila průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu (o 0,5 %) a potřeba inzulinu (o 53 %). Hodnoty HDL cholesterolu stouply o 8,9 % ( $p < 0,0001$ ) a snížila se hladina triglyceridů (o 13,2 %;  $p < 0,0001$ ). Hodnota LDL cholesterolu se mírně zvýšila (o 2,3 %;  $p = 0,033$ ), ale současně klesl poměr LDL/HDL cholesterolu o 5,3 % ( $p < 0,0001$ ). Tento velmi významný efekt na dyslipidemii je přičítán tomu, že pioglitazon současně s ovlivněním gama receptoru mírně účinkuje i na receptor alfa. Průměrný systolický krevní tlak klesl o 3 mmHg ( $p = 0,003$ ), hmotnost se zvýšila v průměru o 4 kg ( $p < 0,0001$ ). Výskyt nežádoucích příhod se nezvýšil, ale zvýšil se výskyt srdečního selhání (o 42 %), výskyt otoků (o 64 %) a hmotnost stoupla o 4 kg. Do využití inzulinových senzitizerů v léčbě a prevenci kardiovaskulárních komplikací diabetu však vnesla nejasnost metaanalýza Nisseova [28]. V květnu 2007 časopis New England Journal of Medicine uveřejnil

**Tab. 3. Redukce počtu amputací končetin při léčbě fenofibrátem u diabetiků (FIELD Study).**

	Relativní redukce rizika v %	Interval 95 %	p
amputace z mikrovaskulární příčiny	-47 %	-8 až -70 %	0,025
amputace z makrovaskulární příčiny	-23 %	+21 až -51 %	0,26
všechny první amputace	-38 %	-10 až -57 %	0,011

Nissenovu metaanalýzu studií s rosiglitazonem, v níž prezentoval zvýšený výskyt infarktu myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin u pacientů léčených rosiglitazonem. Nález vyvolal rozsáhlou diskuzi. Léky však byly ponechány na trhu jak americkou FDA (Food and Drug Administration), tak i evropskou EMEA (European Medicines Agency) a našim SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv). Pozitivní efekty inzulinových senzitizerů nad riziky nepochybně převažují. Retrospektivní Nissenova metaanalýza zahrnuje 40 malých a dvě velké klinické studie (DREAM a ADOPT) a srovnávala je s kontrolní skupinou, která byla léčena jinými léky než rosiglitazonem. V rosiglitazonové skupině bylo popsáno 86 případů infarktu myokardu ve srovnání se 72 případy u kontrolní skupiny, dále 39 úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s 22 u kontrol. Míra pravděpodobnosti infarktu po terapii rosiglitazonem byla stanovena 1,43 (1,03–1,98;  $p = 0,03$ ) a riziko kardiovaskulárního úmrtí 1,64 (0,98–2,74;  $p = 0,06$ ). Míra pravděpodobnosti úmrtí ze všech příčin byla 1,18 (0,89–1,55;  $p = 0,24$ ). Po zveřejnění těchto výsledků svědčících proti užívání rosiglitazonu byla publikována předběžná analýza probíhající studie RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) [29]. Jedná se o velkou, randomizovanou studii, jejímž cílem je zjistit bezpečnost léčby rosiglitazonem v kombinaci se sulfonylureou nebo metforminem. Předběžná zpráva zahrnuje data 4 447 účastníků sledovaných průměrně 3,75 let, přičemž zjištěné riziko kardiovaskulárního úmrtí je

**Tab. 4. Upravené kontraindikace rosiglitazonu (EMA, leden 2008).**

- alergie na složky
- srdeční selhání nebo anamnéza srdečního selhání (NYHA I–IV)
- akutní koronární syndromy (nestabilní AP, NSTEMI a STEMI)
- zhoršení jaterních funkcí
- diabetická ketoacidóza a diabetické prekóma

0,83 (0,5–1,36;  $p = 0,46$ ), riziko infarktu myokardu 1,17 (0,75–1,82;  $p = 0,5$ ) a riziko kardiálního selhání 2,24 (1,27–3,97;  $p = 0,006$ ). Tyto výsledky tedy nesvědčí pro kardiotoxické vlivy rosiglitazonu. Benefity z podání tohoto léku pravděpodobně převažují. To potvrdily i recentně publikované definitivní analýzy studie RECORD, kdy kromě již známého zvýšení rizika srdečního selhání a kostních fraktur nebylo zvýšeno riziko kardiovaskulární morbidit a mortality ve srovnání s jinými standardními antidiabetiky [30]. Po publikovaných analýzách pak i EMA v lednu 2008 upravila kontraindikace podání rosiglitazonu (tab. 4). Vývoj inzulinových senzitizerů pokračuje a již v prosinci 2007 oznámila agentura Reuters, že firma Servier má k dispozici PPAR gama senzitizer, který nezvyšuje hmotnost a má kromě antidiabetického i výrazné antiaterogenní působení. Ve vývoji jsou ale další desítky léků této skupiny.

## DALŠÍ LÉKY A CÉVNÍ KOMPLIKACE DIABETU

V současné době probíhá intenzivní výzkum a získávání zkušeností s novými

skupinami léků v léčbě a prevenci cévních komplikací diabetu. Přesvědčivý důkaz o efektu antiagregancia – kyseliny acetylosalicylové – na cévní komplikace u diabetu nebyl nalezen [31,32]. Studie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) sledovala, zdali by mohla denní dávka 650 mg acylpyrinu zpomalit progresi retinopatie, nebyl však zjištěn žádný efekt na retinopatii [33]. Rovněž nebylo doloženo, že calcium dobesilat ovlivňuje reálně fragilitu kapilár a cévní permeabilitu a ani hemostyptika nejsou v léčbě krvácení účinná. Hyperglykemie zvyšuje expresi izoenzymů proteinkinázy C (PKC). Její izoforma se specificky uplatňuje u diabetické retinopatie a vede k ischemii, zvýšené permeabilitě a angiogenezi. Ruboxistaurin je perorálně účinný inhibitor beta izoformy PKC. Zdá se, že je dobře tolerován a normalizuje průtok v sítnici u pacientů s diabetickou retinopatií [34]. Blokuje neovaskularizaci spojenou s ischemií sítnice a potlačuje efekty VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) na permeabilitu sítnice a růst endoteliálních buněk [35]. Vliv na proteinurii byl kromě studií s ACE inhibitory a AT1 blokátory prokázán i při podání betalytika kalvedilolu [36]. Třetí z diabetických specifických komplikací – neuropatie – má komplexní patogenezi a cévní příčiny se na jejím vzniku podílejí pravděpodobně méně. Přesto je třeba připomenout, že v poslední době máme i na toto dříve obtížně ovlivnitelné onemocnění účinné léky, např. pregabalin [37]. Ke konzervativní léčbě cévních komplikací diabetu patří i dietoterapie, která má zásadní místo v léčbě hypertenze, diabetu i aterosklerózy. Nízkocholesterolová dieta má u diabetiků malý efekt, neboť u nich převažuje endogenní tvorba cholesterolu nad jeho absorpcí – i to je důvod pro časnou léčbu statinem [38].

## ZÁVĚR

Diabetes je dnes pokládán, jak již bylo uvedeno, za cévní onemocnění, neboť postižení cév u této nemoci významně ovlivňuje prognózu. Recentně vydaná

monografie Kardiovaskulární diabetologie [2] shrnuje podrobně patogenezi cévních komplikací diabetu a markery edoteliální dysfunkce a vliv jednotlivých složek metabolického syndromu u diabetika na cévní postižení. Při důsledné léčbě cévních komplikací diabetu je dnes vždy třeba komplexně zvážit efekty běžně užívaných léků – antidiabetik, antihypertenziv, hypolipidemik a dalších. Překvapivě silný potenciál v léčbě i prevenci cévních onemocnění u diabetu mají i léky starší, např. fibráty či ACE inhibitory. Přesto se na jejich indikaci stále zapomíná. Také při volbě antiadiabetika je důležité přihlížet k jejich efektům na cévy. Nezpochybnitelné cévní efekty mají např. metformin, glimepirid a pioglitazon. Není pochyb o tom, že obecně přijatý optimální rámec léčby určitého onemocnění, vycházející z jasných důkazů experimentálních, ale i klinických, je pro lékařskou praxi nutný. Tento rámec, tzv. guideline, určený pro diagnostický či terapeutický postup určitého onemocnění, je však nezbytné modifikovat podle individuální situace pacienta. Toto individuální přizpůsobení obecného doporučení nebývá vždy uplatněno a přitom je nejdůležitější. Poměrně často však nejsou v praxi prováděna ani některá základní obecně přijatá pravidla těchto schémat, která jsou nezbytným základem další lékařské rozvahy. To platí i pro léčbu diabetu 2. typu a jeho komplikací.

## Literatura

1. Geiss LS; Herman WH; Smith PJ. In national diabetes data group. Diabetes in America. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1995: 233–257.
2. Fisman EZ, Tenenbaum A et al. Cardiovascular diabetology. Advances in cardiology Basel: Karger 2008: 45.
3. Svačina Š et al. Cévní komplikace diabetu. Praha: Galén 2005.
4. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 412–419.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35):

- prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405–412.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16(2): 434–444.
  7. Svačina Š. Hypertenze při obezitě a diabetu. Praha: Triton 2007.
  8. Šmahelová A. Farmakologická léčba diabetické retinopatie. *Vnitř Lék* 2007; 53(5): 512–520.
  9. Kramer CK, Leitão CB, Canani LH et al. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(12): 2233–2237.
  10. Chatuverdi N, Sjoelie AK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. *EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet* 1998; 351(9095): 28–31.
  11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685–696.
  12. Wierzbicki AS. Fibrates after the FIELD study: Some answers, more questions. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(3): 166–171.
  13. Keech AC, Simes RJ, Barter P et al. 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(9500): 1849–1861.
  14. Duncan LJ, Cullen JF, Ireland JT et al. A three-year trial of atomid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Diabetes* 1968; 17(7): 458–467.
  15. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9600): 1687–1697.
  16. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145(2): 117–124.
  17. Fried LF, Forrest KY, Ellis D et al. Lipid modulation in insulin dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. *J Diabetes Complications* 2001; 15(3): 113–119.
  18. Banerjee S, Denniston AK, Gibson JM et al. Does cardiovascular therapy affect the onset and recurrence of preretinal and vitreous haemorrhage in diabetic eye disease? *Eye* 2004; 18(8): 821–825.
  19. Colman P, Rajamani K, Li L-P et al. Benefits of long-term fenofibrate therapy on amputations in type 2 diabetes mellitus in the FIELD trial. On behalf of the FIELD study investigators, c/o NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney, Sydney, Australia. Dostupné z: <[http://www.fieldstudy.info/-investigators/EA\\_SD2008\\_abstracts.asp](http://www.fieldstudy.info/-investigators/EA_SD2008_abstracts.asp)>.
  20. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of

coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(13): 1561–1573.

21. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(21): 2572–2581.

22. Ratner RE, Cannon CP, Gerstein HC et al. Assessment on the Prevention of Progression by Rosiglitazone on Atherosclerosis in diabetes patients with Cardiovascular History (APPROACH): Study design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2008; 156(6): 1074–1079.

23. Shakuto S, Oshima K, Tsuchiya E. Glimepiride exhibits prophylactic effect on atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2005; 182(2): 209–217.

24. Katakami N, Yamasaki Y, Hayashi-Okano R et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(11): 1906–1913.

25. Danchin N, Charpentier G, Ledru F et al. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(2): 143–149.

26. Siluk D, Kaliszán R, Haber P et al. Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia* 2002; 45(7): 1034–1037.

27. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in

patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9433): 1279–1289.

28. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457–2471.

29. Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med* 2007; 24(6): 626–634.

30. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373(9681): 2125–2135

31. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.

32. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300(18): 2134–2141.

33. Fong DS, Aiello L, Gardner TW et al. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S84–S87.

34. Donnelly R, Idris I, Forrester JV. Protein kinase C inhibition and diabetic retinopathy: a shot in the dark at translational research. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(1): 145–151.

35. Danis RP, Bingaman DP, Jirousek M et al. Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKCbeta inhibition with LY333531. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(1): 171–179.

36. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46(6): 1309–1315.

37. Hurlley RW, Lesley MR, Adams MC et al. Pregabalin as a treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33(5): 389–394.

38. Smahelová A, Hyspler R, Haas T et al. Effect of atorvastatin on noncholesterol sterols in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Pharmacol Res* 2005; 51(1): 31–36.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Klinika gerontologická a metabolická  
LF UK a FN Hradec Králové  
Centrum a subkatedra diabetologie  
smahelov@lfhk.cuni.cz