

DIABETES MELLITUS A ONEMOCNĚNÍ KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU - I. PATOGENEZE VZNIKU ATEROMOVÉHO PLÁTU

doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.

Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci,

II. interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Diabetes mellitus 2. typu a metabolický syndrom patří mezi hlavní příčiny onemocnění srdce a cév, jakými jsou koronární nemoc, cévní mozkové příhody, uzávěry tepen dolních končetin a zúžení renálních, resp. abdominálních tepen. Tyto komplikace jsou obvykle způsobovány ateromovým plátem s nasedajícím trombem. Nejednou se na nich podílí i Moenckebergova mediokalcinóza, mikroangiopatie a neuropatie. První ze dvou částí tohoto přehledového sdělení stručně pojednává o nejdůležitějších aspektech vzniku a rozvoje ateromatózy. Je poukázáno na význam faktorů, souvisejících s metabolismem sacharidů, lipoproteinů a proteinů, jako je obezita, inzulinorezistence, hyperinzulinémie, hyperglykémie, hyperlipoproteinémie, poruchy koagulace a fibrinolýzy, zánět cévní stěny a hypertenze. Druhá část bude zaměřena na patogeneticky podloženou prevenci a léčbu.

Klíčová slova: diabetes mellitus, inzulinová rezistence, makroangiopatie, hypertenze, hyperlipoproteinémie.

DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR DISORDERS - I. PATHOGENESIS OF ATHEROMA

Diabetes mellitus and the metabolic syndrome are considered to be the main causes of cardiovascular disorders, i. e. ischemic heart disease, stroke, occlusion of lower limb arteries, and stenosis of renal or abdominal arteries. These complications are usually due to atheromas and thrombi. Mediocalcinosis, microangiopathy, and neuropathy may be the concomitant causes. This is the first of two parts of an overview dealing with the most important regulatory changes in the carbohydrate, lipid, and protein metabolism that results in the development of atheromas. The roles of obesity, insulin resistance, hyperinsulinaemia, hyperglycaemia, hyperlipoproteinaemia, hemostatic and fibrinolytic parameters, and the importance of endothelial dysfunction and inflammation are also summarized. The second part will focus on pathogenetically oriented therapeutic strategies.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, macroangiopathy, hypertension, hyperlipoproteinaemia.

Úvod

Problematika vztahu diabetu a kardiovaskulárních onemocnění se v praxi soustřeďuje na prevenci a léčbu postižení cév (49). V popředí stojí otázky zpomalení rozvoje makroangiopatie, tedy otázky prevence vzniku, resp. stabilizace ateromového plátu (6, 7). Důležité je i zpomalování procesů, které sice cévní lumen nezužují, ale zhoršují pružnost stěny (Moenckebergova mediokalcinóza) (52) a tím napomáhají ischemizaci orgánů. Dosud ne zcela jednoznačnou diagnózou je diabetická kardiopatie, charakterizovaná mikroangiopatií, nevýraznou makroangiopatií koronárních tepen a remodelací srdečního svalu s fibrózou a koncentrickou hypertrofií. Samostatnou kapitolou je diabetická mikroangiopatie (především retinopatie, nefropatie), která není předmětem tohoto sdělení.

Manifestace aterosklerózy

Ateroskleróza se klinicky manifestuje podle toho, která část řečiště je postižena: při zúžení koronárních tepen vzniká ischemická nemoc srdeční projevující se arytmiemi, anginou pectoris, infarktem myokardu, selháváním srdce nebo náhlou smrtí (21, 42); zúžení až uzávěr karotid a mozkových tepen může vyústit v cévní mozkovou příhodu (30, 43). Při makroangiopatii tepen dolních končetin se postupně rozvíjí intermitentní klaudikace a diabetická noha (47). Vzácně se objevuje stenóza arterie renální, která vede k renální hypertenzi, nebo stenóza a. mesenterica, způsobující abdominální anginu až ischemickou nekrózu střeva. Zvláštností klinického obrazu všech těchto kompli-

kací u diabetu je méně výrazná až chybějící bolest, což je důsledkem souběžné neuropatie.

Co ovlivňuje vznik ateromového plátu?

Na rozvoji ateromového plátu se podílí řada známých faktorů, které se většinou vzájemně ovlivňují, avšak z didaktických důvodů je o nich pojednáno samostatně (13):

1. inzulinorezistence (46)
2. hyperinzulinémie (50)
3. hyperglykémie (1, 34, 37)
4. dyslipoproteinémie (32)
5. porucha koagulace a fibrinolýzy (36)
6. dysfunkce endotelu (52)
7. zánět cévní stěny (52)
8. hypertenze (13, 39, 40, 41).

Tato kapitola chce zjednodušeně poukázat na mechanismy vedoucí k rozvoji ateromového plátu. Byla zpracována na základě literárních údajů, které nejsou vždy shodné.

1. Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence (2) je stav, při kterém normální koncentrace inzulinu v plazmě vede k subnormální biologické odpovědi ve všech oblastech účinku inzulinu, t. j. v metabolismu sacharidů, tuků a bílkovin, a především k omezenému transportu glukózy přes buněčnou membránu adipocytů, svalových buněk, resp. hepatocytů (48).

Podezření na zvýšenou inzulinovou rezistenci u diabetika vzniká vždy, když denní terapeutická dávka exogenního inzu-

linu překračuje fyziologickou sekreční kapacitu B buněk u zdravého člověka s normálním BMI (t. j. asi 50 m. j./d).

V běžné praxi se inzulinová rezistence rozpoznává podle nálezu normální nebo zvýšené koncentrace plazmatické glukózy (P-glukózy) při současné zvýšené koncentraci inzulinu v plazmě. Zlatým standardem pro stanovení inzulinové rezistence je euglykemický hyperinzulinemický clamp (9). V průběhu konstantní infuze inzulinu je infundován roztok glukózy takovou rychlostí, aby byla uchována normální koncentrace P-glukózy. Množství infundované glukózy je přibližně tak velké, jako množství glukózy utilizované v periferních tkáních. U asymptomatických (zdravých) osob množství infundované glukózy při euglykemickém hyperinzulinemickém clampu nabývá různých hodnot. Proto zatím není jednotně přijímán žádný práh, který by inzulinovou rezistenci definoval. Obvykle se o inzulinové rezistenci hovoří tehdy, jestliže odpověď na infuzi inzulinu u vyšetřované osoby je menší než 20–25 % odpovědi u štíhlého nedibetika.

Obraz o inzulinové rezistenci poskytuje také jednoduchý výpočet indexu HOMA (Homeostasis Model Assessment) (16, 20, 35) nebo indexu QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (20, 29, 33). Indexy lze vypočítat podle následujících vztahů:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{fP-inzulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{fP-glukóza } (\text{mmol/l})}{22,5}$$

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log \text{fP-inzulin } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{fP-glukóza } (\text{mg/100 ml})}$$

Výsledky HOMA indexu dobře korelují s euglykemickým hyperinzulinovým clampem. Jeho nevýhodou je, že nedokáže odlišit jaterní a periferní inzulinovou rezistenci.

Další možností pro hodnocení inzulinové rezistence je tzv. Bergmanův minimální model, při kterém se stanovuje koncentrace P-inzulinu a P-glukózy v průběhu intravenózního glukózového tolerančního testu (4).

Inzulinová rezistence je podmíněna jedním nebo více geny. Monogenová inzulinová rezistence (např. u acanthosis migrans nebo syndromu polycystických ovarii) se projeví krátce po narození. Pro praxi je významnější inzulinová rezistence polygenní, která se manifestuje vlivem faktorů zevního prostředí až v dospělosti. Vyskytuje se při obezitě a téměř u všech diabetiků 2. typu, u starších osob a u osob s esenciální hypertenzí, dyslipoproteinemií, s koronární nemocí, s makroangiopatií karotid a tam, kde v rodové anamnéze je diabetes a rovněž u dalších poruch.

Inzulinová rezistence může mít řadu příčin, jako je tvorba vadné molekuly inzulinu, zvýšená degradace exogenního inzulinu v místě vpichu, přítomnost protilátek proti inzulinu nebo inzulinovému receptoru, zvýšená koncentrace antagonistů inzulinu, glukotoxický efekt hyperglykémie a/nebo poruchy na úrovni cílových buněk. Zde je příčinou inzulinové rezistence buď porucha receptoru a jeho proteinkinázového systému, nebo vadná tvorba receptorových a postreceptorových komponent.

Dalším faktorem, který ovlivňuje citlivost na inzulin, je hustota inzulinových receptorů. Za fyziologických podmínek jsou inzulinové receptory přítomny téměř ve všech buňkách. Zatímco v erytrocytech je jejich hustota 40 receptorů na buňku, v adipocytech a hepatocytech (tedy ve tkáních inzulindependentních) dosahuje hustota až 200 000 na buňku. Hustota receptorů je ovlivňována především koncentrací inzulinu v plazmě. Hyperinzulinémie vede k tzv. „down regulaci receptoru“, a tím ke snížení jejich počtu.

Mezi abnormality v plazmě/séru při inzulinové rezistenci patří:

- hyperinzulinémie
- zvýšená koncentrace proinzulinu
- zvýšená koncentrace C-peptidu
- hyperglykémie
- dyslipoproteinémie
 - hypertriacylglycerolémie
 - snížení HDL lipoproteinů
 - alterace velikosti částic LDL lipoproteinů, zmnožení malých denzních LDL lipoproteinů (44)
- zvýšení koncentrace leptinu (33)
- zvýšení koncentrace tumor nekrotického faktoru alfa (TNF α) (33)
- snížená fibrinolýza
- zvýšená koncentrace fibrinogenu (27)
- zvýšená agregace destiček
- zvýšená koncentrace von Willebrandova faktoru
- dysfunkce cévního endotelu (3)
- zánět cévní stěny
- hypertenze (13, 45).

Všechny tyto prvky vytvářejí tzv. syndrom inzulinové rezistence (31, 32). Tento syndrom byl klinicky popsán Reavenem dříve než byly rozpoznány intracelulární poruchy přenosu signálu. Teprve poslední výzkumy ukazují, že k tomuto syndromu vedle obezity, hyperinzulinémie, diabetu a hypertenze patří také zánět cévní stěny a poruchy hemokoagulace i fibrinolýzy (30). Uvedené změny vedou ke zvýšení rizika rozvoje makroangiopatie.

Při diabetu pojem inzulinorezistence v sobě zahrnuje dvě složky: inzulinorezistenci bazální, která existuje již před vznikem diabetu, a inzulinorezistenci metabolickou, která se rozvíjí vlivem hyperglykémie dodatečně.

Inzulinorezistence i opožděná reakce inzulinové sekrece jsou dva patofyziologické mechanismy, které vedou k řázkovému nedostatku inzulinu, a tím k disociaci koncentrace glukózy a inzulinu v krvi. Jde asi o dva faktory, které vyvolávají poruchu glukózové tolerance a následně rozvoj obezity a diabetu 2. typu (25).

2. Hyperinzulinémie

Inzulin zasahuje do metabolismu sacharidů (zvyšuje transport glukózy přes buněčnou membránu, glykolýzu, syntézu glykogenu a přeměnu pyruvátu na acetyl-CoA, snižuje glykogenolýzu a glukoneogenezu), do metabolismu tuků (aktivuje acetyl-CoA karboxylázu a tím zvyšuje syntézu NEMK v játrech, aktivuje lipoproteinovou lipázu, a tím zvyšuje ukládání TAG v adipocytech, inhibuje hormon senzitivní lipázu, a tím snižuje štěpení TAG v adipocytech a zvyšuje syntézu cholesterolu) i do metabolismu bílkovin (zvyšuje aktivitu tyrosin-kinázy v inzulinovém receptoru, zvyšuje koncentraci mRNA pro syntézu řady enzymů, zvyšuje syntézu proteinů a vazbu mRNA na ribozomy). Hyperinzulinémie a obezita jsou důsledky inzulinorezistence. U diabetu 2. typu pozorujeme kromě hyperinzulinémie i chybění rychlé fáze postprandiální sekrece inzu-

linu a opožděné a vyšší maximum postprandiální inzulinémie. Samotná inzulinorezistence hyperglykémii nezpůsobuje. Až když sekrece inzulinu poklesne (relativní hypoinzulinémie), rozvíjí se hyperglykémie.

U normálních osob inzulin dilataje arterioly v kosterním svalu uvolňováním oxidu dusíku endoteliálními buňkami. U osob s inzulinovou rezistencí je tento účinek oslaben.

Inzulin má mitogenní účinky na buňky hladké svaloviny v cévní stěně. Kromě toho může hyperinzulinémie přímo zvyšovat krevní tlak zvyšováním reabsorpce sodíku v ledvinách, zvyšováním aktivity sympatiky a produkcí endotelinu.

Teorii o aterogenních účincích inzulinu vypracoval již v šedesátých letech Stout (51), nicméně diskuze k tomuto tématu není dosud definitivně uzavřena.

Některé epidemiologické studie (10, 14, 15, 17, 23, 46) ukázaly souvislost mezi hyperinzulinémií a rozvojem koronární nemoci, avšak další studie (60) tuto skutečnost nepotvrdily. Metaanalýza všech výsledků však souvislost mezi inzulinémií nalačno i po jídle a rizikem koronární nemoci podporuje. Relativní riziko koronární nemoci je u pacientů s hyperinzulinémií 1,5 až 3krát větší. V obdobném rozsahu je při hyperinzulinémií zvýšené riziko cévních mozkových příhod a makroangiopatie karotických a periferních tepen.

3. Hyperglykémie

Hyperglykémie způsobuje rozvoj mikroangiopatie a velmi pravděpodobně napomáhá i rozvoji makroangiopatie (1). Pravděpodobně poškozuje endoteliální buňky, což vede ke zvýšení permeability pro plazmatické proteiny a usnadňuje kontakt trombocytů s endotelem. Hyperglykémie rovněž vede ke zvýšené glykozylaci proteinů, zejména LDL, a k aktivaci makrofágů, které potom dále poškozuji endotel a buňky hladké svaloviny cév. Dochází ke glykoregulaci kolagenu. Při rutinním vyšetření se v laboratorním obraze dlouhodobá hyperglykémie projeví zvýšenou koncentrací glykozylovaného hemoglobinu HbA_{1c} a fruktosaminu.

4. Dyslipoproteinémie

V metabolismu lipidů hrají rozhodující roli neesterifikované mastné kyseliny (NEMK). Při nastupující inzulinorezistenci se vytrácí tlumivý efekt inzulinu na hormon-senzitivní lipázu, což přispívá k rozvoji hypertriacylglycerolémie. V játrech se tvoří proteiny bohaté na triacylglyceroly a dochází ke zvýšenému odbourávání HDL cholesterolu. V kosterním svalu NEMK tlumí vychytávání glukózy a její využití. V játrech stimuluji glukoneogenezu, což vede k hyperglykémii. Dochází k tvorbě malých denzních částic LDL, které mají velký aterogenní potenciál, neboť aktivují makrofágy v cévní stěně a indukují zde proliferaci hladké svaloviny a tvorbu některých faktorů koagulační kaskády. Malé denzní LDL částice zvyšují aterogenní riziko i při normální koncentraci LDL cholesterolu

5. Porucha koagulace a fibrinolýzy

Vyšetření koagulačních pochodů u diabetiků svědčí často pro hyperkoagulační stav. Byl zaznamenán vzestup anti-hemofilického faktoru A, von Willebrandova faktoru i vze-

stup fibrinogenu a fibrinopeptidu A. Antitrombin III je buď normální nebo zvýšený. V přítomnosti cévních komplikací při dlouhodobé hyperglykémii byly rovněž zjištěny vysoké koncentrace tromboxanu (TXA₂) a rovněž zvýšená aktivita tromboxansyntetázy. Byla zaznamenána zvýšená agregace destiček. Snížení fibrinolýzy je způsobováno poklesem koncentrace aktivátoru tkáňového plazminogenu a zvýšením koncentrace inhibitoru-1 aktivátoru plazminogenu (Plasminogen Activator Inhibitor-1 = PAI-1) (30).

6. Dysfunkce endotelu

Souběžně s inzulinorezistencí se objevují známky oxidačního stresu a rozvíjí se dysfunkce endotelu. Dysfunkce endotelu vede k vazokonstrikci a k poruše gradientu mezi koncentrací inzulinu v kapiláře a v cílové tkáni, a tím dále napomáhá rozvoji inzulinové rezistence.

Hyperglykémie a glykozylace proteinů se vznikem AGE (Advanced Glycation Endproducts) snižují biologickou aktivitu oxidu dusnatého, a tím omezují vazodilataci. Příčinou tohoto jevu je především inaktivace oxidu dusnatého reaktivními kyselými radikály, které jsou tvořeny endotelem a rovněž buňkami hladké svaloviny pod vlivem hyperglykémie nebo AGE. Kyselé radikály kromě toho navozují řetěz reakcí, které přeměňují endotel z klidového antiadhezivního a antiproliferativního spojitého stavu na trombogenní proliferující a nespojitý povrch. V důsledku působení kyselých radikálů dochází k aktivaci proteinkinázy C, ke zvýšené tvorbě glukosaminů, ke snížení antioxidantní kapacity, ke glykozylaci proteinů a k aktivaci transkripčních faktorů s následnou zvýšenou expersí cytokinů a adhezivních proteinů (např. ICAM-1). Pro diabetes je specifická aktivace tvorby kyselých radikálů produkty AGE a hyperglykémii. Průběh aktivace endotelu je však u diabetiků podobný jako při hypertenzi, při hypercholesterolemii a při hyperhomocysteinémii. Za všech těchto okolností dochází totiž ke zmnožení kyselých radikálů v cévní stěně a tyto radikály mají pro dysfunkci endotelu rozhodující význam.

7. Zánět cévní stěny

Při rozvoji diabetu 2. typu se v séru objevují zvýšené koncentrace proteinů akutní fáze zánětu (CRP) a cytokiny (tumor nekrozujič faktor – TNF α , interleukin 6-IL-6). Lze proto soudit, že inzulinová rezistence, dysfunkce endotelu i dysproteinémie jsou navozovány mediátory zánětu.

Literatura

- Almdal T, Scharling H, Jensen JS, et al. Type II diabetes is an independent risk factor for myocardial infarction and death from ischemic heart disease in man and women. Abstract. Diabetologia 2002; 2: 94.
- American Diabetes Association: Consensus development conference on insulin resistance. Diabetes Care 1998; 310-314.
- Balletshofer BM, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. Circulation 2000; 101: 1780-1784.
- Bergman RN, et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am J Physiol 1979; 236: 667.
- Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strassner B, et al. Effects of resistance training on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2002; 2: 34.
- Cífková R. za členy společné pracovní skupiny: Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. Diab Metab Endokr Výž 2001; 1: 13-27.
- Česka R. Léčba diabetické dyslipoproteinémie. Kapitoly Kardiologie 2001; 3/2: 14-19.

TNF α inhibuje autofosforylaci inzulinového receptoru a fosforylaci inzulinového substrátu -1, snižuje koncentraci glukózového transportéru (GLUT-4) v kosterním svalu a zvyšuje koncentraci neesterifikovaných mastných kyselin v séru. Společně s interleukinem-6 inhibuje lipoproteínovou lipázu a stimuluje lipolýzu v tukové tkáni. V důsledku toho se zvyšuje koncentrace triacylglycerolů a klesá koncentrace HDL cholesterolu.

8. Hypertenze

Ve srovnání se zdravou populací je hypertenze u diabetiků 2krát častější. Její výskyt stoupá s věkem, postihuje podle různých pramenů 40-80 % diabetiků a je 2krát častější u diabetiků 2. typu než u diabetiků 1. typu.

U diabetiků 1. typu bývá hypertenze důsledkem diabetické nefropatie. Začíná se rozvíjet obvykle po 5-10 letech trvání diabetu. Po třicetiletém trvání diabetu postihuje již asi 50 % diabetiků.

U diabetu 2. typu jde převážně o hypertenzi esenciální, která se objevuje jako součást metabolického syndromu. K jejímu rozvoji přispívá inzulinorezistence.

Hypertenze zvyšuje u diabetiků riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací. Udává se, že 30-75 % komplikací diabetu je spojeno s hypertenzí. Význam normalizace látkové výměny a intenzivní terapie hypertenze u diabetiků prokázala studie UKPDS, podle níž při poklesu TK o 10 mmHg se snížilo riziko akutního infarktu myokardu o 21 %, cévní mozkové příhody o 44 %, mikrovaskulárních komplikací o 37 %, srdečního selhání o 56 % a úmrtí ve vztahu k diabetu o 15 %.

Ze zjednodušeného klinického pohledu je pro rozvoj aterosklerózy nejdůležitějším činitelem obezita, která napomáhá rozvoji dyslipoproteinémie, inzulinové rezistence, snížené tolerance glukózy a hypertenze. Útlum lipáz vede ke zvýšení koncentrace NEMK, které zasáhnou na nejrůznějších místech, a tak následně utlumí receptory aktivované peroxizomovým proliferátorem (PPAR γ). Dojde k přestavbě metabolismu tuků a sacharidů i ke změnám hemostázy. Tyto změny podporují tvorbu aterosklerotického plátu a zpětně napomáhají rozvoji obezity, inzulinové rezistence, diabetu 2. typu i hypertenze. Předmětem našeho léčebného úsilí je rozetnutí tohoto bludného kruhu.

- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. 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.
- De Fronzo RA, et al. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237: 214-223.
- Despres JP, LaMarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334: 952-957.
- Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project randomised trial (CAPP). Lancet 1999; 353: 611-616.
- Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2108-2116.

13. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 317-350.
14. Feskens EJM, Kromhout D. Hyperinsulinemia, risk factors, and coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *Arterioscler Tromb* 1994; 14: 1641-1647.
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. The Steno-2 study: intensified multifactorial intervention reduced the risk of cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes and microalbuminuria. Abstract. *Diabetologia* 2002; 45/2: 63.
16. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19/10: 1138-1141.
17. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa 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.
18. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
19. Helge JW, Dela F. Training and insulin sensitivity: effect of muscle phospholipid and triacylglycerol fatty acid composition and total muscle triacylglycerol content. Abstract. *Diabetologia* 2002; 45/2: 34.
20. Hřebíček J, Janout B, Malinčíková J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87: 144-147.
21. Hu FB, Stamper MJ, Haffner SM, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25/7: 1129-1134.
22. Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT). *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
23. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, et al. The association of cardiovascular risk factor clustering related to insulin resistance syndrome (syndrome X) between young parents and their offspring: the Bobalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1999; 145: 197-205.
24. Chlup R. Současné možnosti prevence diabetes mellitus 1. a 2. typu. *Kapitoly Kardiolog* 2001; 3/2: 36-39.
25. Chlup R, Bruns W. Patofyziologický přístup k léčbě diabetu 2. typu. *Intern Med* 1999; 4: 27-35.
26. Chlup R, Vavrková H, Bartek J. Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. I. Effect on blood glucose control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105/2: 70-73.
27. Imperatore B, Ricardi G, Iovine C, et al. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 549-654.
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-865.
29. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85/7: 2402-2410.
30. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, et al. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002; 59/6: 809.
31. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3452-3456.
32. Lemieux I, Lamarche B, St-Pierre A, et al. Low HDL cholesterol without vs. with features of the atherogenic metabolic triad and its impact on IHD risk: the Québec cardiovascular study. Abstract. *Diabetologia* 2002; 45/2: 63-64.
33. Lichnovská R, Gwozdziwiczová S, Hřebíček J. Gender differences in metabolic variables related to insulin resistance in elderly hyperlipemic non-diabetic subjects. *Cardiovascular Diabetology v tisku*
34. Linhart A, Paleček T, Aschermann M. Koronární postižení při diabetu – prevence a léčba. *Kapitoly Kardiolog* 2001; 3/2: 20-26.
35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28/7: 412-419.
36. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis. The Framingham Offspring Study. *J Amer Med Ass* 2000; 283: 221-228.
37. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845-1850.
38. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, et al. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1818-1820.
39. Nilsson PM. Hypertension in diabetes – favourable trends in clinical control in repeated national surveys from Sweden. Abstract. *Diabetologia* 2002; 45/2: 64.
40. Oerry C. Report of 6th Scientific Meeting of the Hypertension in Diabetes (HID). Study Group of the EASD in Edinburgh. Abstract. *Diabetologia* 2001; 44/11: 57.
41. Olšovský J. Vliv antihypertenzní terapie na inzulinovou rezistenci. *Vnitřní Lék* 1999; 45/11: 670-672.
42. Pelikánová T. Ischemická choroba srdeční u nemocných s diabetem 2. typu. *Diab Metab Endokr Výž* 1999; 2/4: 161-169.
43. Piarrulli FN, Marolla ME, Bax G, et al. Insulin reduce progression of carotid stenosis in type 2 diabetes mellitus: a three years prospective study. Abstract. *Diabetologia* 2002; 45/2: 95.
44. Reaven GM, Chen YDI, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993; 92: 141-146.
45. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
46. Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, et al. Insulin and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 996-1001.
47. Rybka J, Adamíková A. Syndrom diabetické nohy. *Kapitoly Kardiolog* 2001; 3/2: 28-31.
48. Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176.
49. Scheen AJ, Van Gaal LF, et al. Need to optimize cardiovascular prevention in type 2 diabetic patients: the Belgian OCAPI Survey. *Diabetologia* 2002; 45/2: 63.
50. Solerte SB, Fioravanti M. Human insulin up-regulates the release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) from immune cells in hyperinsulinemic microalbuminuria type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45/2: 35.
51. Stout RW. Overview of the association between insulin and atherosclerosis. *Metabolism* 1985; 34/12 (Suppl. 1): 7-12.
52. Turner R, Tchobroutsky G, Slama G, et al. Vascular complications of diabetes. *Éditions pradel Paris* 1994: 1-166.
53. Šejda T. Rostlinné steroly a stanoly v prevenci ischemické choroby srdeční. *Diab Metab Endokr Výž* 2001; 4/2: 140-144.
54. The Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
55. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Effect of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
56. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
57. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
58. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713.
59. Vavrková H, Chlup R, Ficker L, et al. Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. II. Effect on serum lipids, lipoproteins and apoproteins. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105/2: 74-77.
60. Welborn TA, Knuiman MW, Ward N, et al. Serum insulin is a risk marker for coronary heart disease mortality in men but not in women. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 26: 51-59.