

EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Generální sponzoři edice *Současná diabetologie*



DIABETES MELLITUS A KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ
– KARDIABETES

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností:



SOUČASNÁ DIABETOLOGIE / sv. 15

Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

DIABETES MELLITUS A KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ – KARDIABETES

AUTORKA

■ Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc., Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorka i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené, týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace, odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuelních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jindřiška Perušičová, DIABETES MELLITUS A KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ – KARDIABETES

© Jindřiška Perušičová, 2015

© Maxdorf, 2015

Illustrations © Maxdorf, 2015

Cover layout © Maxdorf, 2015

Cover photo © iStockphoto.com / vural

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4;
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz; **Jessenius®** je chráněná značka
[No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Současná diabetologie, svazek 15

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Redakční zpracování: Ing. Eva Hugová, Ing. Veronika Pátková

Grafické řešení, návrh obálky: Dr. Jan Hugo

Sazba: Blanka Filounková

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-428-9

OBSAH

Předmluva	9
Úvod	13
1 Obezita/adipozita	17
2 Diabezita	21
3 Metabolický syndrom	24
3.1 Ženy a metabolický syndrom	27
4 Diabetes a dyslipidemie	29
5 Léčba DM a KV rizika	31
5.1 Dieta	31
5.2 Fyzická aktivita	32
5.3 Perorální léčba	32
5.4 Injekční léčba	47
5.5 Hypoglykemie	53
5.6 Hypertenze – léčba	54
5.7 Dyslipidemie – léčba	56
5.8 Korelace mezi onemocněním ledvin a KV chorobami	61
6 Další KV rizika	63
6.1 Obstrukční spánková apnoe	63
6.2 Interleukin 1 β	64
6.3 Adiponektin	64
6.4 Sociální „jet lag“	65
6.5 Diabetická kardiomyopatie	66
6.6 Periodontitida	68
7 Léčba diabetu s cílem nejnižšího rizika KV komplikací	73
7.1 Aktuální zajímavosti	73
7.2 Novinky publikované po odevzdání rukopisu (v listopadu a prosinci 2014)	77
8 KV komplikace a diabetes 1. typu	82
9 Shrnutí	84
Literatura	90
Přehled použitých zkratk	101
Obrazová příloha	103
Medailonek autorky	115
Rejstřík	117

1 OBEZITA/ADIPOZITA

Nadbytek *viscerální tukové tkáně* (VTT) je úzce spjat s *přítomností plaků v koronárních arteriích*, které jsou pak zvláště náchylné k ruptuře. Nemocní s DM2 mívají více VTT než nemocní bez diabetu, ale zatím není jasné, jak VTT přispívá k rozvoji koronárních plaků *před a po* rozvoji diabetu.

Retrospektivní hodnocení 456 nemocných bez diabetu (60 % mužů ve věku 64 ± 16 let), u kterých bylo vysloveno podezření na kardiovaskulární chorobu a kteří podstoupili CTA (počítačovou tomografickou angiografii), ukázalo, že 71 ze sledovaných (což je 16 % sledovaného souboru) mělo evidentní vulnerabilní plaky. VTT může tedy být významným kardiometabolickým rizikem pro rozvoj vulnerability přítomných plaků ještě před vznikem diabetu.

Velmi zajímavou studii ukončili autoři z Velké Británie a výsledky publikovali v časopise *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Šlo o výsledky sledování vlivu změn hmotnosti v průběhu let na změny kardiovaskulárních rizik u mužů a žen ve Velké Británii narozených v březnu 1946.

Vedoucí autor (John Deanfield z University College London) upozorňuje na to, že jde o *unikátní studii*, která sledovala jedince déle než 60 let, a tak nám umožňuje zhodnotit účinek mírných, ale reálných změn adipozity v průběhu života.

Sledování ukázalo, že *delší* trvání zvýšené hmotnosti a nadbytku tuku v těle vede v dospělosti k *závažnějším* kardiovaskulárním problémům i v pozdějším věku. Potvrzeny byly: zvýšená tloušťka stěn karotických tepen, zvýšený krevní tlak a *zvýšené riziko diabetu*.

Poprvé výsledky sledování potvrdily, že dospělé osoby, které sníží svůj BMI, a to z kategorie obézních do nadváhy nebo z nadváhy do normální hmotnosti (*kdykoliv v průběhu dospělosti*), snižují své riziko manifestace kardiovaskulárních

komplikací (a to i tehdy, když později opět nabudou své původní hmotnosti).

Snížení hmotnosti kdykoliv, v jakémkoliv věku, má za následek dlouhodobý příznivý kardiovaskulární účinek a podporuje všeobecnou zdravotní strategii a modifikaci životního stylu, která pomůže jedincům snížit nadváhu nebo obezitu.

Nicméně autoři dodávají, že i když tyto výsledky jsou velmi povzbudivé (= i pouze přechodné snížení hmotnosti během dospělosti vykazuje kardiovaskulární benefit), pouze 2 % ze všech účastníků tohoto sledování dokázalo redukci své hmotnosti udržet déle.

Nezlepšení špatných dietních návyků a nedostatečná pravidelná fyzická aktivita jsou klíčovými podmínkami pro neúspěšné snížení hmotnosti v dospělosti. (zdroj: *The Lancet Diabetes & Endocrinology*).

Světová zdravotní organizace (SZO) odhaduje, že obezita má na svědomí více než 44 % celosvětového „břemene diabetu“, 23 % ischemických srdečních chorob a 7–41 % z celkových karcinomů. Přitom i mírné snížení nadváhy a obezity (5–10 % hmotnosti) zlepšuje metabolické funkce a snižuje riziko komorbidit u těchto obézních jedinců.

Toto vše je nutné si uvědomit, protože i některé antidiabetické léky jsou spojeny se zvyšováním hmotnosti, které je nežádoucím vedlejším účinkem.

Redukce obezity se sice také doporučuje, ale většina lékařů na celém světě kontroluje především laboratorní výsledky glykemie apod. Proto si hned můžeme položit otázku:

jaký způsob snižování hyperglykemie je **nejvhodnější**?

Celosvětově se přijímá doporučení, že lékem volby u nemocných s DM2 je metformin (pokud nejsou zásadní kontraindikace a těch není mnoho). Metformin nejenom snižuje glykémii, ale redukuje také inzulinovou rezistenci, nevede ke zvyšování hmotnosti a má potvrzené další příznivé účinky, z nichž nás vzhledem k tématu této knížky nejvíce zajímá jeho

příznivý vliv na redukci rozvoje kardiovaskulárních komplikací.

Ne zcela jednotné je však doporučení, jaký lék má být do kombinace podán jako první? V poslední době se rozšiřuje paleta antidiabetik (podávaných perorálně i injekčně) pro nemocné s DM2 a máme na mysli nejenom inkretinovou terapii, ale také nové typy inzulínů i další perorální antidiabetika.

Pokud jde o ovlivnění cév (mikro- a makroangiopatické komplikace) a srdce (kardiovaskulární komplikace) máme jednoznačné důkazy, že metformin má v tomto směru příznivé výsledky, a to jednoznačně pokud jde o srovnání se sulfonylureovými deriváty. Zvyšující se počet antidiabetických léků s sebou přináší nejenom rozšířené možnosti kombinací těchto antidiabetik, ale také další otázky týkající se možných následků kombinační terapie. Zatím nejsou k dispozici validní klinické studie na tato témata a léčebný algoritmus kombinační léčby není zcela „evidence based“ neboli založen na důkazech.

Vybrat si jako léčebný cíl *hladinu HbA_{1c}* je podle mínění expertů opomíjenou oblastí. Zvolme si jako jeden z příkladů přítomnost makrovaskulární komplikace ve středním nebo vysokém věku nemocných.

Cílové hodnoty HbA_{1c} musí být s ohledem na prevenci kardiovaskulárních chorob uzpůsobeny věku a komorbiditám – to znamená cílovou hodnotu HbA_{1c} u starších osob vyšší ve srovnání s mladšími jedinci.

Zajímavé je, že *dosud není* při rozhodování o prioritách v léčbě nemocných s DM2 příliš často brána jako možný léčebný cíl přítomná *obezita*.

Nizozemští autoři připomínají ještě další opomíjený aspekt zvyšující se prevalence obezity, a tím je dopad na kardiovaskulární funkce u obezity *děti*. Bylo prokázáno, že obézní děti mají větší rozměry levé předsíně i komory v porovnání s neobézními dětmi. Některé studie prokazují také subklinické myokardiální dysfunkce i myokardiální deformace u obézních dětí. Je nutné si uvědomit, že tyto časné změny myokardu vedou k různým dalším rizikovým faktorům jako jsou: systémová hypertenze, DM2 a lipidové abnormality (tedy k metabolickému syndromu).

Jaký je následný dlouhodobý vliv popsanych změn i možný účinek snížení nadváhy a obezity u dětí na srdeční funkční parametry zatím není známo.

Obezita není pouze příčinou zvýšené incidence DM2 a KV chorob, ale vede každoročně k významnému zvýšení rozvoje 10 nejčastějších karcinomů nejméně u 12 000 osob. To je konstatování britských autorů v článku publikovaném v časopise Lancet v srpnu 2014.

Pokud se bude i nadále zvyšovat průměrný BMI populace ve Velké Británii, zvýší se každoroční výskyt těchto karcinomů o 3500 případů. Doktor Krishnan Bhaskaran říká: „Počet lidí s nadváhou a obezitou se v Anglii rapidně zvyšuje, obdobně jako na celém světě.“

Je známo, že obezita je příčinou DM2 a KV nemocí. Nově je evidentní, že obezita je také rizikem pro rozvoj karcinomů.

Autoři vypočítali, že každé zvýšení BMI o 5 kg/m² znamená významné zvýšení karcinomů: dělohy (o 62 %), žlučníku (o 31 %), ledvin (o 25 %), děložního čípku (o 10 %), štítné žlázy (o 9 %) a leukemie (o 9 %). Vysoký BMI také zvyšuje celkové riziko karcinomu jater, tlustého střeva, vaječnicků a prsu.

Vše výše uvedené je však dále ovlivňováno pohlavím, věkem a dalšími faktory.

2 DIABEZITA

Kauzální vztah mezi obezitou a DM2 byl prokázán teprve před několika desítkami let, ale vzhledem k tomu, že jde jednoznačně o velmi silný vztah, byl již vytvořen také expresivní pojem *diabezita*.

Jednou z nejvýznamnějších cest ke snížení/prevenci KV rizik (a tedy i DM) je časná a agresivní intervence do nutričních návyků, fyzické aktivity a celkového životního stylu.

V roce 2000 se dánští autoři v čele s A. Astrupem ve svém článku zamýšleli nad otázkou, zda redefinovat DM2 jako „*diabezita*“ nebo „*na obezitě závislý DM*“.

Vycházeli z tehdejších poznatků, podle nichž byl DM2 komplexním heterogenním onemocněním s nedostatečně známou etiologií a potvrzenými genetickými sklony, které se manifestuje za podmínek „západního“ životního stylu (nadbytečný příjem a snížený výdej energie). I když tehdy (před 14 lety) nebyla patofyziologie DM2 plně známá a pochopená, jedno bylo evidentní:

DM2 je nemocí z obezity a redukce hmotnosti o 5 % je dostatečná k prevenci prediabetu a diabetu.

Jestliže je DM2 takto závislý na obezitě, stává se tedy obezita hlavním etiologickým faktorem pro rozvoj DM2 a termín „*diabezita*“ by měl být přijímán jako termín diagnostický.

A skutečně, slovo „*diabezita*“ se poměrně rychle rozšířilo a je v odborných člancích užíváno dosud.

Další práce, které užívaly již běžně termín *diabezita*, začaly postupně dokazovat, že u těchto nemocných dochází častěji a dříve k rozvoji *kardiovaskulárních komplikací/nemocí*.

Naše století je považováno za **bezprecedentní diabetogenní éru** v historii lidstva.

Je proto nezbytné využít všechny dostupné prostředky včetně screeningových akcí v prevenci a časně léčbě epidemie diabezity. Již v roce 1994 nazval A. Daly svůj článek v Diabetes Education „Diabezita: smrtící pětice chorob“ a měl na mysli: obezitu, DM2, hypertenzi, hypertriglyceridemii, snížené hladiny HDL cholesterolu.

Diabezita je *moderní* epidemie, kterou je třeba včas identifikovat a adekvátně/komplexně léčit, protože je evidentní, že efektivní terapie diabezity může normalizovat poškozené vaskulární funkce, a předcházet tak rozvoji kardiovaskulárních chorob.

Tuková tkáň je aktivní endokrinní a imunitní orgán, jehož dysfunkce (*adipozopatie* neboli „nemocný tuk“) je podporována nadbytečným příjmem energie u geneticky i vnějšími podmínkami predisponovaných jedinců. Tato „adipozopatická“ odpověď přispívá přímo i nepřímo k patologiím vedoucím k hyperglykemii, zvýšenému krevnímu tlaku a dyslipidemii – hlavním rizikovým KV faktorům i rozvinutým KV chorobám.

Cílem primární prevence KV chorob u nemocných s DM2 je *komplexní léčba*: antidiabetiky, antihypertenzivy, antilipidemiky a léky ovlivňujícími funkce krevních destiček.

Obezita je modelem komplexní interakce mezi genetickými faktory a faktory vnějšího prostředí.

V roce 2012 publikoval H. K. Chauhan článek s výstižným názvem:

Diabezita: „Achillova pata“ naší modernizované společnosti.

Když se ještě vrátíme k celosvětově rychle se zvyšující prevalenci DM2 a tedy k nemoci, která reprezentuje jeden z hlavních zdravotních problémů bez ohledu na věk, měli bychom si ještě jednou připomenout interakci několika závažných fenoménů:

1. genetická (polygenní) predispozice

2. epigenetické mechanismy (nutriční poruchy během těhotenství ovlivňují programování plodu)
3. porušené sociologické prostředí podporuje vývoj obezity nadbytečným příjmem energie (především sacharidů a tuků) a současně významně limitovanou spontánní fyzickou aktivitou nebo/i expozicí životnímu prostředí znečištěnému látkami, které mají toxický vliv na B-buňky

Takovéto **obezitogenné prostředí** vede k epidemii „**diabesity**“ již v mladším věku. Jakmile je již přítomný DM2, je nutný celkový terapeutický přístup s cílem oslabit vliv vnějšího prostředí a korigovat *všechny rizikové faktory*, snížit incidenci komplikací, především komplikací kardiovaskulárních.

Diabezita je moderní epidemie, která spojuje různé patofyziologické mechanismy točící se kolem **inzulinové rezistence** a hyperinzulinemie.

Diabetes a obezita zvyšují riziko KV komorbidit, včetně hypertenze, koronárních chorob a mozkové mrtvice. Cévní dysfunkce (reprezentované poruchou uvolňování endoteliálních vazodilatačních substancí nebo porušenou vazodilatací hladké svaloviny) jsou časným stadiem procesu vedoucího k ateroskleróze. Efektivní léčba diabesity může napravit poškozené cévní dysfunkce, a předcházet tak rozvoji kardiovaskulárních nemocí.

3 METABOLICKÝ SYNDROM

Metabolický syndrom (MS) je název pro kombinaci příznaků, k nimž patří zejména snížený HDL cholesterol, zvýšená koncentrace triglyceridů, hypertenze, obezita a poruchy glukózo-ové tolerance. Jeho důsledkem může být vznik KV chorob. Máme stále nové údaje o jejich incidenci a prevalenci v různých zemích i globálně celosvětově a jistě není překvapivé, že stále vzrůstá absolutní počet nemocných s diabetem a již přítomnými KV komplikacemi.

Inzulinová rezistence predikuje KV choroby u *nediabetických* žen a mužů, což je způsobeno jak nevhodnou stravou, tak i nedostatečnou fyzickou aktivitou. Srovnání mužů a žen ukazuje, že muži jsou více náchylní zvyšovat svoji inzulinovou rezistenci než ženy. Fyzicky *neaktivní* muži jsou v tomto ohledu ve vysokém kardiovaskulárním riziku.

Metabolicky zdraví obézní (MHO – metabolic healthy obesity fenotyp) vykazují příznivý metabolický profil ve srovnání s *metabolicky nezdravými obézními* (MNHO – metabolic non-healthy obesity fenotyp).

Sledování nemocných s *DM2* prokázalo, že fenotyp MHO je u diabetiků spojen s nižším výskytem metabolických dysfunkcí než u diabetiků MNHO, ale pokud jde o KV rizika a komplikace, jsou stejná u obou skupin.

Situací, která je velmi znepokojující, jsou *stoupající KV rizika u dospívajících jedinců a dětí* (ve věku 6–15 let), a to jak celosvětově, tak především u některých predisponovaných populací, jako je např. Latinská Amerika, ze které máme zcela recentní údaje potvrzující, že v Mexiku má v této věkové kategorii:

- 26 % dětí obezitu
- 16 % obezitu a diabetes
- 13 % obezitu a dyslipidemii
- 11 % hypertenzi

Žádné z těchto dětí neprovozovalo žádný sport ani jiné fyzické aktivity. Hypercholesterolemie byla prokázána u 46 % ze sledovaných dětí a hyperglykemie u 34 %.

Tyto údaje jistě nepotřebují žádný komentář, ale zasloužily by si delší zamyšlení.

Hlavním a stále se celosvětově stupňujícím zdravotním a klinickým problémem je *MS – metabolický syndrom*, který je důsledkem urbanizace, nadbytečného příjmu energie, sedavého způsobu života. Výsledkem je zvýšení prevalence i incidence *obezity*.

- MS s sebou přináší v posledních 5–10 letech 5× vyšší riziko rozvoje DM2 a 2× vyšší riziko kardiovaskulárních chorob:
- » 2–4× je vyšší riziko mozkových příhod
 - » 3–4× vyšší riziko KV chorob
 - » 2× vyšší riziko předčasného úmrtí ve srovnání s populací bez MS

Označení *metabolický syndrom* se zpočátku považovalo spíše za pojem než za diagnózu. Možná, že se dnešním čtenářům bude až neuvěřitelné, že MS byl takto pojmenován již v roce 1920 švédským lékařem (Kylinem), který takto upozorňoval na vzájemné propojení *hypertenze, hyperglykemie a dny*.

O několik let později (v roce 1947) popsal Vague viscerální typ *obezity*, který byl nápadně často spojen s abnormalitami metabolismu vedoucími ke *KV chorobám a DM2*.

EASD (Evropská asociace pro studium diabetu) proto na základě všech dostupných dokladů a přednášky profesora Reavena „Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease“ v roce 1988 popsala detailně soubor rizikových faktorů pro diabetes a kardiovaskulární choroby pod názvem „*syndrom X*“.

V roce 1989 byl syndrom přejmenován na „*smrtící kvarteto*“ a v roce 1992 byl znovu přejmenován na „*syndrom inzulínové rezistence*“. Definitivní název z roku 1998 užívaný dodnes zní „*metabolický syndrom*“.

Současná **definice MS** říká, že jde o soubor vzájemně propojených fyziologických, biochemických, klinických a metabolických faktorů, které přímo zvyšují riziko aterosklerotických **kardiovaskulárních nemocí, DM2** a celkovou mortalitu.

První stupně vývoje MS zahrnují vlivy vnějšího prostředí (fyzickou denní aktivitu, přejídání i stres) a jistě i vlivy genetické, tzv. *spořivý* genotyp nebo *spořivý* fenotyp. Souhrnně můžeme konstatovat, že pozitivní energetická bilance vede k hyperplazii a hypertrofii tukové tkáně.

Porucha metabolismu volných mastných kyselin (VMK) vede k *zvýšení* portálních VMK, zvýšení syntézy lipoproteinů a glukoneogeneze s následnou *dyslipidemií*.

Inzulinová rezistence s hyperinzulinemií vede k poruše funkce B-buněk pankreatických ostrůvků a následně k hyperglykemii a *DM2*.

Na druhé straně mění hypertrofická tuková tkáň uvolňování adipokinů (zvýšená produkce řady faktorů, např. leptinu, aldosteronu, faktorů VII, V a PAI-1), čímž dochází k řadě nepříznivých změn, např. k aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému (vedoucí ke zvýšené reabsorpci natria a vazokonstrikci s následnou hypertrofií). Dále dochází oxidačním stresem k endoteliálním dysfunkcím, aktivuje se prozánětlivý stav a vyvíjí se protrombotický a hyperkoagulační stav.

Následkem všeho výše zmíněného je *MS*, který výrazně negativně ovlivňuje kardiovaskulární systém s následnými chorobami: koronární srdeční nemocí, infarktem myokardu, mozkovou mrtvicí.

Léčba *MS* je v pravém slova smyslu léčbou *komplexní*, zahrnující nejprve vyhodnocení závažnosti rizika konkrétního nemocného a dále léčbu nefarmakologickou (úpravu životního stylu, navyklých nesprávných stravovacích návyků, potřebné zvýšení fyzických aktivit i behaviorální terapeutickou podporu atd.) a léčbu medikamentózní, která musí být zaměřena nejenom na přítomnou obezitu, ale také na glykemii, lipidy, krevní tlak, inzulinovou rezistenci a hyperkoagulační stav.

Inzulínová rezistence a hyperinzulinémie jsou charakteristickými prvky nejenom obezity a DM2, ale také hypertenze, hyperlipidémie a aterosklerózy.

Professor DeFronzo jako první prohlásil:

„Na inzulínovou rezistenci bychom měli pohlížet jako na **velký ledovec**, jehož největší část je ukryta pod vodou a pouze špičky ledovce jsou rozpoznatelné – obezita, diabetes, hypertenze, hypertriglyceridémie a nízké hladiny HDL cholesterolu spolu s aterosklerózou.“

3.1 ŽENY A METABOLICKÝ SYNDROM

Koronární srdeční nemoc je vedoucí příčinou smrti u diabetických žen.

Nejde pouze o vliv hyperglykémie, ale i o ostatní faktory s významným negativním vlivem *na funkci srdce a cév*. Především jde o *ženy v postmenopauzálním období*.

Dostupná data potvrzují, že zvýšená hladina LDL cholesterolu a nízká kreatininová clearance i mírná alterace partikulí LDL společně s konstelací řady dobře známých kardiovaskulárních rizikových faktorů tvoří velmi silný *příspěvek* k vysokému KV riziku u diabetických žen.

V roce 2013 vydaly Americká kardiologická akademie a Americká kardiologická společnost (ACC/AHA) společná doporučení (guidelines) pro léčbu zvýšeného cholesterolu pro nemocné ženy:

1. se známým kardiovaskulárním onemocněním
2. se zvýšeným LDL cholesterolem
3. s DM1 a DM2 se zvýšením hladin LDL cholesterolu

Přestože je léčba statiny indikována pro ženy ve zvýšeném riziku KV chorob, je podávání statinů u žen bez diabetu provázeno lehkým zvýšením vzniku diabetu. Předpokládá se však, že může jít spíše o urychlení manifestace diabetu

u rizikových nemocných. Výhodou tak je možnost časnějšího zahájení komplexní léčby.

Ženy s předchozím gestačním diabetem (GDM) jsou vysokou rizikovou skupinou pro vývoj DM v budoucnosti, současně s MS a KV chorobami.

Nová Mezinárodní asociace diabetu při IADPSG (International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups) vydala kritéria, která významně zvyšují počet žen s diagnózou GDM. Dlouhodobý metabolický výstup u těchto žen není znám.

Doposud je potvrzeno, že ženy s anamnézou GDM v podle *kritérií IADPSG* představují větší než trojnásobnou prevalenci MS v porovnání s ženami s normální glukózovou tolerancí v těhotenství. Diskutující lékaři se zatím (zdá se) neshodli na tom, jak přísná kritéria u těhotných žen nastolit.

I další stejně recentní studie (roku 2014) poukazují na to, že u GDM je prokázáno vyšší riziko pro manifestaci DM2. Inzulínová rezistence před GDM proto indikuje zvýšené riziko KV chorob v budoucnosti.

Někteří autoři se domnívají, že kardiologické rizikové faktory a eventuálně i mikrocirkulační abnormality mohou významně zvyšovat u mladých nediabetických žen budoucí riziko vzniku GDM s následným rizikem kardiovaskulárních komplikací v dalších letech.

Vraťme se od gestačního období k *premenopauzálnímu*, protože i v tomto období žen (40–50 let), které mají DM2 se významněji v porovnání s nediabetickými ženami zvyšuje riziko KV chorob.

Tyto ženy by proto měly být diabetology upozorněné na vysoké KV riziko a měly by způsobit nefarmakologickou (i farmakologickou) léčbu tak, aby se zpomalilo riziko rozvoje aterosklerózy.

4 DIABETES A DYSLIPIDEMIE

Patogeneze diabetické dyslipidemie je komplexní. *Inzulin* může zprostředkovávat využívání VMK ve svalech a tukové tkáni. Zvýšená inzulinová rezistence vede ke zvýšení hladin VMK přicházejících do jater a vedoucích k nadprodukci VLDL (very low density lipoprotein) a zvýšení koncentrace VLDL cholesterolu s klinickou manifestací hypertriglyceridemie.

Snížení aktivity lipoproteinové lipázy vede také k akumulaci na triglyceridy bohatých lipoproteinů v plasmě.

VLDL cholesterol stimuluje výměnu mezi triglyceridy a esterifikovaným cholesterolem z HDL a LDL, což může být následováno zvýšením katabolismu HDL a konverzí LDL na malé a denzní LDL, které mohou penetrovat do stěny cév a zvyšovat riziko aterosklerózy.

Inzulinová rezistence může být i příčinou nadprodukce lipoproteinu obsahujícího ApoB, která se manifestuje jako hepatální nadprodukce VLDL.

Aterogenní dyslipidemie je jistě faktorem, který dále precipituje zvýšení rizik KV chorob u nemocných s DM2.

Již ve studii Steno-2 byla zdůrazňována nutnost multifaktoriální intervence (včetně *snižování* HbA_{1c}, krevního tlaku a léčby dyslipidemie i protidestičkové terapie) pro snížení výskytu KV komplikací.

ADA již v roce 2012 doporučila statiny jako důležitou přídatnou léčbu k nutné modifikaci životního stylu pro snížení vysokého rizika KV chorob u diabetiků.

Cholesterol snižující léčba by u nemocných s diabetem měla být primárně zaměřena na snižování LDL cholesterolu. Metaanalýza 18 686 nemocných s DM2 ve 14 randomizovaných