

DIABETICKÁ DYSLIPIDEMIE

Knihla vyšla za laskavé podpory společností:



GENERÁLNÍ PARTNER



Pracujeme společně pro zdravější svět™



Doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

DIABETICKÁ DYSLIPIDEMIE

**MAXDORF
JESSENIUS**

AUTOR

- **Doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.**, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

RECENZENT

- **Doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor 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 eventuálních 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 (chráněné názvy) 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.

David Karásek, DIABETICKÁ DYSLIPIDEMIE

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892)

© David Karásek, 2018

© Maxdorf, 2018

Illustrations © Maxdorf, 2018

Cover layout © Maxdorf, 2018

Cover photo © iStockphoto.com / selvanegra

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

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková, Mgr. Irena Kratochvílová**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Mgr. Veronika Mrázová**

Sazba: **Blanka Filounková**

Tisk: Decibel production s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-556-9

OBSAH

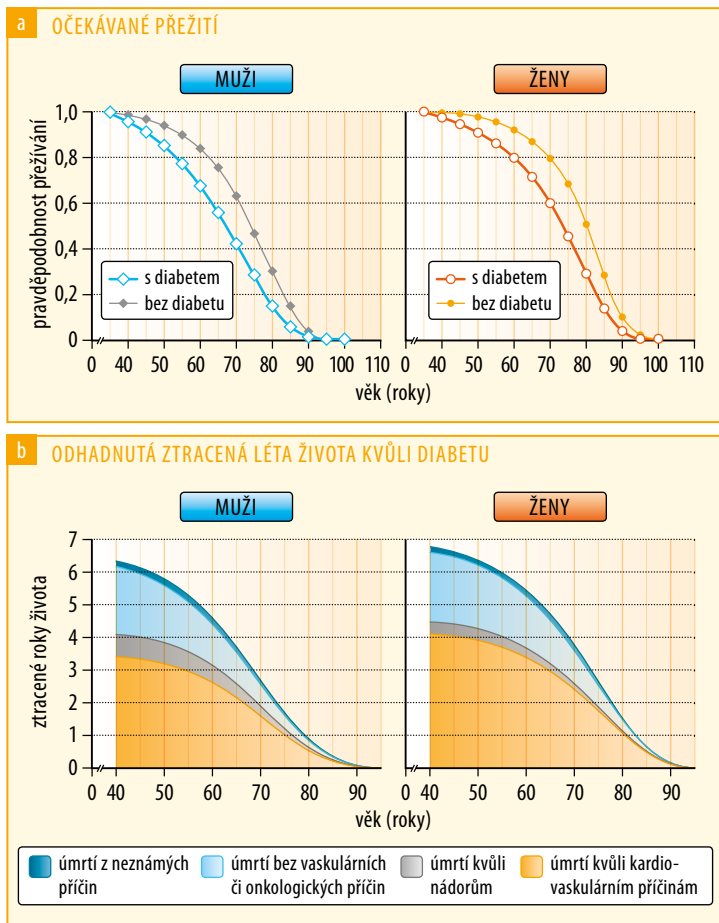
PŘEDMLUVA	7
1 ÚVOD – EPIDEMIOLOGIE DIABETU A DYSLIPIDEMIE	11
2 KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO DIABETIKŮ	15
3 ETIOPATOGENEZE DYSLIPIDEMIE U DIABETU	27
4 DIABETICKÁ DYSLIPIDEMIE A ATEROSKLERÓZA	40
5 DIABETICKÁ DYSLIPIDEMIE A MIKROVASKULÁRNÍ KOMPLIKACE	51
6 DIABETICKÁ DYSLIPIDEMIE A STEATÓZA JATER	61
7 DIABETES A CHYLOMIKRONEMICKÝ SYNDROM	66
8 KLINICKÝ OBRAZ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ DIABETICKÉ DYSLIPIDEMIE	71
9 PRINCIPY LÉČBY DIABETICKÉ DYSLIPIDEMIE	79
10 NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DIABETICKÉ DYSLIPIDEMIE	82
11 STATINY	95
12 EZETIMIB	110
13 FIBRÁTY	115
14 INHIBITORY PROPROTEIN KONVERTÁZY SUBTILISIN/KEXIN TYPU 9	120
15 KOMBINOVANÁ A DALŠÍ HYPOLIPIDEMICKÁ LÉČBA	127
16 PERSPEKTIVNÍ HYPOLIPIDEMICKÁ LÉČBA DIABETICKÉ DYSLIPIDEMIE	136

17	ANTIDIABETICKÁ LÉČBA A DIABETICKÁ DYSLIPIDEMIE	141
18	ANTIHYPERTENZNÍ LÉČBA A DIABETICKÁ DYSLIPIDEMIE	157
19	ZÁVĚR	166
	PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK	170
	SEZNAM OBRÁZKŮ	173
	REJSTŘÍK	175

2 KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO DIABETIKŮ

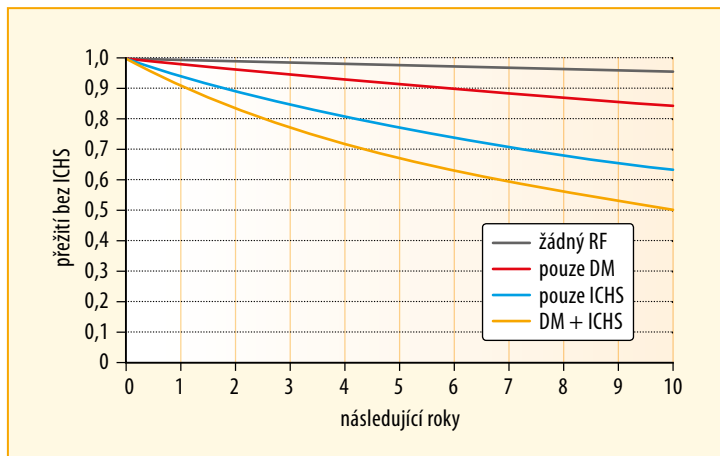
Obecně platí, že nemocní s diabetem mají ve srovnání se zdravou populací několikanásobně vyšší kardiovaskulární (KV) riziko, a dokonce i prediabetes je významně spojen s rozvojem KV chorob, zvláště pokud je součástí metabolického syndromu. Již Framinghamská studie z konce 70. let minulého století zjistila, že incidence KV onemocnění je u mužů diabetiků asi 2× a u žen diabetiček dokonce 3× vyšší než ve zdravé populaci. Diabetici mají asi 2–4× vyšší riziko ischemické choroby srdeční (ICHS), 2–3× vyšší výskyt ischemické cévní mozkové příhody (CMP), až 5× vyšší prevalenci kalcifikovaných plátů karotid a 2–4× vyšší výskyt ischemické choroby dolních končetin (ICHDK). 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. Vysoký podíl KV onemocnění na celkové mortalitě byl patrný zejména u žen (obr. 2.1). Během 25letého sledování 7052 mužů a 8354 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. Podobné výsledky přinesla i Finnish study, která ukázala, že mortalita diabetiků bez ICHS se nelišila od mortality pacientů po koronární příhodě bez diabetu. 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.

Zejména v posledních letech byly publikovány výsledky, které ukazují, že situace je složitější. Metaanalýza 13 epidemiologických



Obr. 2.1 Očekávané přežívání nemocných s diabetem v roce 2011, podíl jednotlivých příčin úmrtí na jejich celkové mortalitě. Zdroj: Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. 2011

studii zahrnující více než 45 000 pacientů zjistila, že nemocní s DM 2. typu bez předchozího infarktu myokardu měli ve srovnání s nemocnými po infarktu bez diabetu o 43 % nižší riziko vývoje ICHS. A ve zcela nedávno publikované velké prospektivní studii, která sledovala po dobu 10 let více než milion a půl dospělých ve věku 30–90



Obr. 2.2 Kaplanova-Meierova křivka přežívání do manifestace ICHS v různých skupinách jedinců. RF – rizikový faktor, DM – diabetes mellitus, ICHS – ischemická choroba srdeční. Zdroj: Rana JS, Liu JY, Moffet HH, et al. 2016

let, bylo riziko nových případů ICHS vyšší u nemocných s již přítomnou ICHS (hazard ratio, HR = 2,8) než u diabetiků bez anamnézy ICHS (HR = 1,7), přičemž nejvyšší riziko měli nemocní s ICHS, kteří měli zároveň diabetes (HR = 3,9), obr. 2.2. Navíc se zjistilo, že riziko ICHS u nemocných s diabetem souviselo 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.

Znamená to, že riziko ICHS není u všech nemocných s diabetem stejné a že existují další faktory, které ho modifikují. 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.

Aktuální evropská doporučení 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. Naopak Americká asociace klinických

■ **Tabulka 2.1** Rizikové kategorie diabetiků s cílovými hodnotami krevních lipidů podle doporučení European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 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 až 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 až 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

endokrinologů (AACE) definovala v roce 2017 další kategorii tzv. extrémního rizika, kam zařadila i jedince s diabetem a již verifikovaným KV onemocněním (tab. 2.1).

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

Anamnéza KV onemocnění

Přítomnost KV onemocnění, jehož podkladem je ateroskleróza (aterosklerotické KV onemocnění), je patrně nejsilnějším rizikovým faktorem pro vznik dalšího takového onemocnění či nové KV příhody. 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 zařadila do nově definované kategorie osob s extrémním KV rizikem.

Věk nemocných, pohlaví a rodinná anamnéza ischemické choroby srdeční

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 nicméně 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. 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. U mužů s diabetem je incidence infarktu myokardu jen mírně vyšší než u žen diabetiček (HR = 1,2) 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. Autoři studie přisuzují tento výsledek horšímu rizikovému profilu diabetiček týkajícího 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.

Kouření, hypertenze, dyslipidemie

Kouření je u diabetiků asociováno nejen s rizikem KV chorob, ale zhoršuje také inzulinovou rezistenci a u jedinců bez diabetu zvyšuje riziko vzniku DM 2. typu. 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 %. 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 %). Je tedy lepší, pokud diabetik přestane kouřit co nejdříve, 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 %. Podrobněji se vztahu hypertenze a KV rizika věnuje kapitola 18.

Dyslipidemie je jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů pro KV morbiditu i mortalitu diabetiků. 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. 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.

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. Dále se zřejmě uplatňuje i věk nemocných, kdy byla diagnóza diabetu stanovena. I po adjustaci na délku trvání diabetu měli ve velké čínské observační studii jedinci, u kterých se DM 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). 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 socioekonomický status).

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

Také kompenzace diabetu a výskyt hypoglykemií ovlivňují KV morbiditu a mortalitu. Každé zvýšení glykovaného hemoglobinu o 1 % je spojeno s nárůstem KV rizika o 10–20 %. 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×. Kromě náhlého úmrtí (maligní arytmie, protražovaná neuroglykopenie) se hypoglykemie může podílet i na akceleraci aterosklerotického procesu – vede ke zvýšení markerů zánětu, adhezivních molekul a aktivaci trombocytů.

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 nediatetiky 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 %. Jak pokles glomerulární filtrace, tak proteinurie nezávisle zvyšují KV riziko. Pokud je glomerulární filtrace normální či jen lehce snižená, má albuminurie pro KV morbiditu a mortalitu jedinečný prognostický význam.

Stratifikace KV rizika diabetiků

Existuje řada stratifikačních systémů a různých kalkulátorů KV rizika. Podle některých zdrojů je jich více než 100, přičemž 45 je

Tabulka 2.2 Faktory zvyšující KV riziko diabetiků

- přítomné aterosklerotické KV 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 socioekonomický status

exkluzivně věnováno diabetikům. Většina z nich vychází z klasických rizikových faktorů KV onemocnění, navíc zohledňuje faktory související s diabetem (tab. 2.2). 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 index. V rámci ultrazvukového vyšetření karotid je za faktor KV rizika dnes považován jen nález aterosklerotického plátu a ne pouhé zesílení tloušťky intimy medie společné karotidy. Většina stratifikačních systémů však tyto ukazatele běžně nevyužívá a např. i evropská guidelines pro prevenci KV chorob z roku 2016 v klinické praxi žádné biomarkery či zobrazovací metody k detekci časně aterosklerózy plošně používat nedoporučují.

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. 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.

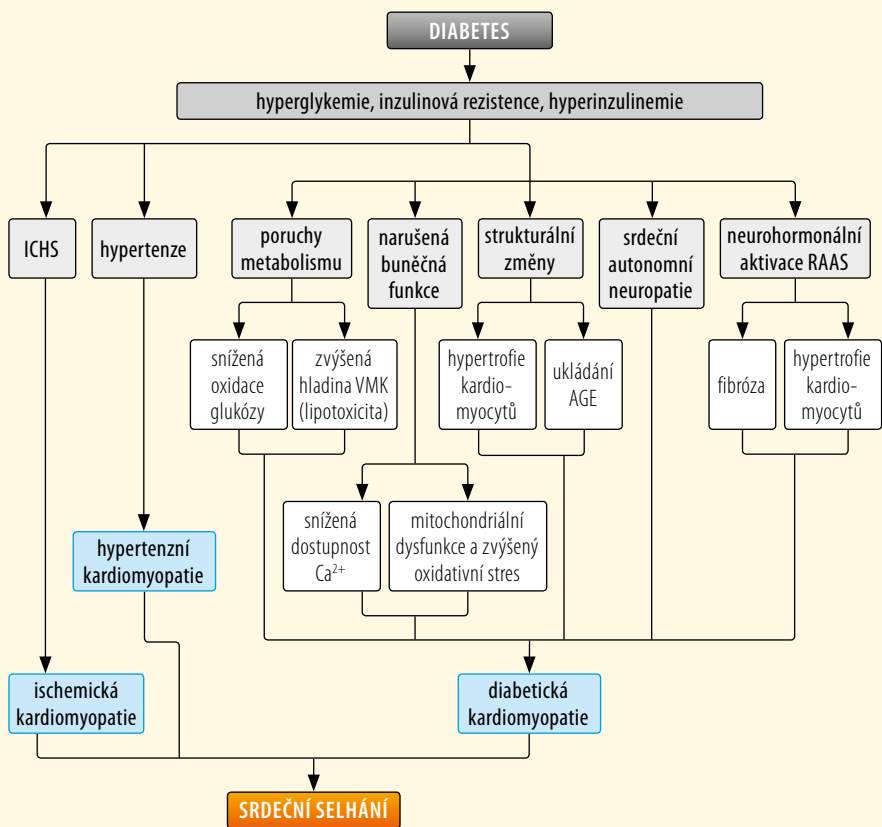
Diabetes a srdeční selhání

Diabetici trpí selháním srdce asi 4× častěji než nediabetická populace: diabetes zvyšuje riziko jeho vzniku u žen asi 4–5× a u mužů asi 2–3×. Společný výskyt DM a srdečního selhání je v běžné populaci rozvinutých zemí udáván asi 0,5 % u mužů a 0,4 % u žen, s nárůstem u osob starších 65 let na 1,5–2 %. Srdeční selhání a diabetes jsou častou příčinou hospitalizace. V současné době má diabetes až 40 % hospitalizovaných pro srdeční selhání, tyto nemocní jsou déle hospitalizováni a mají horší prognózu. Přítomnost diabetu zvyšuje i riziko úmrtí nemocných se srdečním selháním zejména u žen. Složitou patogenezi srdečního selhání u diabetiků ukazuje obrázek 2.3.

Kromě vlastní diabetické („metabolické“) kardiomyopatie se na rozvoji srdečního selhání podílí i aterosklerotické postižení koronárního řečiště a hypertenze. Svoji roli sehraává i případná chronická renální insuficience a viscerální diabetická neuropatie. Léčba srdečního selhání u diabetiků se principiálně neliší od nemocných bez diabetu, jen je potřeba přítomnost srdečního selhání zohlednit při výběru antidiabetické léčby, protože některá antidiabetika mohou pozitivně (a jiná negativně) ovlivnit jeho prognózu – viz také kapitola 17.

Závěr

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



Obr. 2.3 Patogeneze srdečního selhání. ICHS – ischemická choroba srdeční, VMK – volné mastné kyseliny, AGE – pozdní konečné produkty glykace, RAAS – systém renin-angiotenzin-aldosteron. Zdroj: Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. 2016

účinkům – zejména hypoglykemiím a váhovému přírůstku. Samozřejmě 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 dyslipidemie a hypertenze, abychom dosáhli co největšího poklesu KV rizika. Maximálně intenzivní terapii je třeba poskytnout zejména diabetikům s již přítomným KV onemocněním, kteří představují nejrizikovější skupinu nemocných.

LITERATURA

1. 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;52:1210–4.
2. 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.
3. Brož J, Honěk P, Dušek L, et al. Mortalita pacientů s diabetes mellitus léčených perorálními antidiabetiky v České republice poklesla během let 2003–2013 a přiblížila se populačnímu průměru. *Vnitř Lék*. 2015;61(Suppl 3):3S14–3S20.
4. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26:142–8.
5. 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.
6. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603–15.
7. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533.
8. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa 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;339:229–34.
9. 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;4:115–24.
10. 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;332:73–8.
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. Karásek D. Diabetes a kardiovaskulární riziko. *Interní Med*. 2018;20. V tisku.
13. Khaw KT, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:637–43.
14. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133:2459–502.
15. 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;56:1113–32.

16. 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;167:342–50.
17. 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;31:387–93.
18. 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;364:829–41.
19. 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;27:2269–74.
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;16:434–44.
21. 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;28:1588–93.