

PREVENTIVNÍ KARDIOLOGIE V POSLEDNÍCH 25 LETECH

H. Rosolová

Centrum preventivní kardiologie LF UK Plzeň

Preventivní kardiologie existuje jako speciální obor od 60. let minulého století a stala se jednou z důležitých součástí kardiologie. První epidemie infarktu myokardu na světě se objevila ve Spojených státech amerických. Na vrcholu 60. let umírala většina americké populace, a to zvl. muži středního věku, na ischemickou chorobu srdeční (ICHS). V západoevropských zemích kulminovala epidemie ICHS o 10 let později a v zemích střední Evropy na konci 80. let. I když koncem 20. století začala klesat úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění (KVO) v zemích západní Evropy, a pouze v Česku a Polsku ze zemí střední a východní Evropy, zůstala ICHS v posledních 50 letech nejčastější příčinou úmrtí v Evropě. Na začátku 21. století se rozvíjí epidemie ICHS především v zemích bývalého Sovětského Svazu (např. v Moldávii, na Ukrajině, v Rusku aj.). Každoročně umírají v Evropě téměř 4 milióny lidí, což je více než polovina ze všech úmrtí (1).

Mezi kardiovaskulární onemocnění se dnes zahrnuje nejen ICHS, ale i jiné projevy aterosklerózy např. stenóza karotických tepen, ischemická cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin aj. Ateroskleróza představuje hlavní patofyziologický podklad nejčastějších KVO a je považovaná za největší celosvětovou neinfekční epidemii začátku 21. století. Ačkoliv byl udělán obrovský pokrok v diagnostice, léčbě i prevenci KVO, ICHS zůstává nejčastější kardiovaskulární chorobou. Ischemická choroba srdeční a ischemická cévní mozková příhoda patří k nejčastějším příčinám hospitalizací v Evropě včetně České republiky. Z těchto důvodů se Evropská kardiologická společnost a posléze i Evropská společnost pro kardiovaskulární prevenci a rehabilitaci (European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation – EACPR) koncentrují na prevenci KVO a tvoří společně s ostatními odbornými společnostmi doporučení pro prevenci KVO, poslední z nich z r. 2012 (2).

Podíváme-li se krátce na historii české preventivní kardiologie, nelze nezmínit jméno akademika Klementa Webera, jednoho ze zakladatelů české kardiologie, který již v r. 1928 předpokládal existenci určitých prediktivních faktorů pro aterosklerózu, tj. o 20 let dříve, než byly popsány klasické rizikové faktory pro aterosklerózu a KVO z epidemiologické studie provedené ve Framinghamu. Další český kardiolog Zdeněk Reiniš by měl být pokládán za zakladatele české preventivní kardiologie, neboť již v 50. letech minulého století zorganizoval první epidemiologickou studii sledující výskyt infarktu myokardu v české populaci v Severních Čechách a založil první registr infarktů myokardu v Mladé Boleslavi

(3). Je důležité zmínit i další jména českých kardiologů jako je Zdeněk Fejfar, Jiří Fodor, Zbyněk Píša aj., kteří přispěli k rozvoji preventivní kardiologie u nás, i když někteří pracovali po určitou dobu v zahraničí. Během 70. a 80. let byla preventivní kardiologie a její vývoj zapojen do Kardiovaskulárního programu tehdejšího Československa (4). Národní multifaktoriální primárně preventivní studie infarktů myokardu a cévních mozkových příhod patřila k nejvýznamnějším preventivním studiím té doby a byla koordinována pracovníky Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze (5). Rizikový profil pro ICHS byl velmi dobře popsán v české populaci, ale implementace hlavních známých preventivních doporučení byla v té době nedostatečná (6).

Na přelomu 80. a 90. let se realizoval mezinárodní projekt MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CARdiovascular disease), který byl iniciován Světovou zdravotnickou organizací. Tento projekt probíhal ve 27 zemích světa včetně Československa (zařazeno bylo 6 regionů: Praha-východ, Cheb, Benešov, Pardubice, Chrudim a Jindřichův Hradec) (7). Tento projekt zahrnoval tři nezávislé průřezové studie provedené v letech 1985, 1988 a 1992 na 1 % náhodném populačním vzorku mužů a žen ve věku 24–65 let. Studie MONICA přinesla informace o vývoji kardiovaskulární nemoci a úmrtnosti během let 1985–1995. Výsledky studií ukázaly klesající trend v incidenci a mortalitě na KVO v české populaci od 90. let 20. st. Díky R. Cífkové (tehdy IKEM Praha) pokračovaly sentinelové studie v české populaci jako tzv. Česká Post-MONIKA, do které byly přibrány další tři regiony (Plzeň, Litoměřice a Kroměříž) a která představuje unikátní dlouhodobé sledování reprezentativního vzorku české populace. Výsledky těchto studií poskytují řadu informací o vývoji prevalence standardních i novějších rizikových faktorů a markerů KVO a hlavně důležité změny v mortalitě na KVO (8, 9).

Ve stejné době (1985–1990) J. Šimon sen. et al (Univerzita Karlova Praha – Lékařská fakulta v Plzni) koordinoval český multiregionální interdisciplinární preventivní projekt: Výzkum komplexní léčebné a preventivní péče v průmyslové populaci (10). Tento výzkumný projekt se soustředil na posouzení úrovně lékařské péče a preventivních opatření u nemocných s chronickými neinfekčními nemocemi (většinou s KVO) v české populaci. V projektu byly zařazeny obě plzeňské epidemiologické studie PILS I (Pilsen Longitudinal Interventional Study) (11) u mužů středního věku a PILS II u mužů a žen z průmyslové populace bývalého strojírenského podniku Škoda (12). Díky spolupráci mezi plzeňskými kardiology a pediatry byl zahájen projekt zvaný „Rodinný ochranný režim“. Byl to první projekt v té době, jehož cílem bylo ochránit děti s vysokým KV rizikem před rozvojem časně aterosklerózy a jejích následků. Byly sledovány děti z vysokorizikových rodin, tj. z rodin, kde jeden z rodičů prodělal infarkt myokardu v mladém věku (tj. otec do 55 let věku nebo matka do 65 let věku). U těchto dětí i rodičů byla prováděna intenzivní intervence rizikových faktorů ICHS (13). Prevence KVO od dětského věku byla oficiálně představena a zahájena v r. 1992 zásluhou českých pediatriů profesora M. Šamánka a docentky Z. Urbanové z Prahy. Od té doby je většina českých pediatriů systematicky edukována v oboru prevence aterosklerózy a jejích komplikací. Všeobecní pediatrii zařadili preventivní vyšetření dětí z vysokorizikových rodin; kontrolují vývoj standardních rizikových faktorů pro aterosklerózu a edukují děti i jejich rodiče o zdravém životním stylu včetně zásad racionální diety, o významu pravidelné pohybové aktivity a o důležitosti nezačít kouřit (14).

Po „sametové revoluci“ v r. 1989 se spustila spolupráce českých preventivních kardiologů (tak jako ostatně i v jiných oborech kardiologie a české medicíny) s celým okolním světem; nová spolupráce tu byla pro každého, kdo se zajímal o preventivní kardiologii. Jaroslav Šimon sen. byl prvním českým preventivním kardiologem, který byl zvolen do výboru Pracovní skupiny preventivní kardiologie Evropské kardiologické společnosti (Working Group on Prevention and Epidemiology of Cardiovascular diseases; později vznikla z této pracovní skupiny samostatná společnost: the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation – EACPR. Jaroslav Šimon se svými spolupracovníky z 2. Interní kliniky Lékařské fakulty v Plzni zorganizoval evropský mítink výše zmíněné pracovní skupiny ve dnech 22. – 25. května 1996 v Plzni, tj. poprvé na půdě země z bývalého Východního bloku. Šimon sen. se podílel jako člen nukleu evropské Pracovní skupiny prevence a epidemiologie KVO na vytvoření protokolu mezinárodní studie EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events). Jeho zásluhou se Česko podílelo a podílil na všech studiích EUROASPIRE (EA). Hlavním cílem studií EA bylo zjistit úroveň implementace předcházejících evropských doporučení pro prevenci KVO.

První EA studie probíhala v letech 1995–1996 v 9 zemích Evropy. Druhá EA studie probíhala v letech 1999–2000 v 15 zemích Evropy. Obě tyto nezávislé studie ukázaly výskyt ovlivnitelných rizikových faktorů u nemocných se stabilní ICHS ve všech participujících zemích Evropy. Většina rizikových faktorů nedosahovala doporučovaných cílů u všech nemocných. Třetí studie EA se uskutečnila v letech 2006–2007 ve 22 evropských zemích; výsledky ukázaly, že i když muži i ženy byly léčeny podobně, ženy méně často dosahovaly cílových hodnot krevního tlaku, LDL-cholesterolu a glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c) než muži. Tento rozdíl se nezmenšil mezi léty 1994–2007. Ukázalo se, že životní styl je důležitý nejen v primární prevenci KVO, ale i v sekundární prevenci, a to dokonce od prvních měsíců po akutní koronární příhodě. Ve studiích EA byl zjištěn nežádoucí trend životních návyků – mladé ženy více kouřily, vzrůstala obezita i centrální obezita a diabetes mellitus (15). David Wood – hlavní koordinátor studií EA – komentoval výsledky studie jako velké zklamání; přestože existovala doporučení založená na „evidence-based medicine“, jejich implementace do rutinní klinické praxe byla nedostatečná. Stále více evropských zemí se zapojovalo do EA studií; EA IV se prováděla v letech 2012–13 již ve 25 zemích Evropy. Česká centra v Plzni a v Praze se zúčastnila všech čtyř EA studií. Nejen v České republice, ale i v ostatních zemích Evropy existuje ještě velký prostor pro implementaci preventivních opatření u pacientů s KVO.

V posledních 20 letech je věnována velká pozornost tzv. *reziduálnímu vaskulárnímu riziku* zvl. u osob a pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem. Reziduální riziko lze chápat velmi široce jako přetrvávající riziko dané nedostatečnou léčbou standardních rizikových faktorů; přetrvává mnoho pacientů, kteří i přes léčbu statiny nedosahují cílových hodnot LDL-cholesterolu, i přes zavedenou antihypertenzní léčbu nedosahují cílových příležitostných hodnot krevního tlaku atd. Za jednu z hlavních příčin lze považovat nedostatečnou adherenci nemocných k doporučovaným změnám v životním stylu i k pravidelnému užívání medikamentů. Reziduální vaskulární riziko však může být definováno jako riziko standardně léčeného pacienta, který respektuje doporučené změny

životního stylu a dosahuje cílových hodnot standardních rizikových faktorů, ale vyskytují se u něho další tzv. nově se objevující rizikové faktory (emerging risk factors) související s metabolickým syndromem a diabetem mellitem 2. typu (DM 2). Ze studií je stále více důkazů o tom, že na reziduálním vaskulárním riziku se podílí především aterogenní dyslipidémie, tj. zvýšená koncentrace triglyceridů a snížená koncentrace HDL-cholesterolu (16). Hladina triglyceridů je považována za marker lipoproteinů bohatých na triglyceridy a jejich remnanty, které jsou velmi aterogenní. Zvláště remnanty cholesterolu hrají kauzální roli u ICHS a velmi přispívají k reziduálnímu kardiovaskulárnímu riziku (17). Studie EPIC Norfolk jasně ukazuje, že non-LDL komponenty lipidového profilu velmi významně přispívají k reziduálnímu vaskulárnímu riziku také u jedinců, kteří dosáhli cílové hodnoty LDL-cholesterolu (18).

Srovnávací analýza českých souborů pacientů zařazených do studií EA I-IV ilustruje důležité markery reziduálního kardiovaskulárního rizika, především vysoký aterogenní index plazmy, který přetrvává u stejného počtu nemocných se stabilní ICHS v posledních 16 letech trvání EA studií. Tyto výsledky ukazují velký potenciál pro prevenci u pacientů se stabilní ICHS, kteří jsou léčeni statiny, beta-blokátory, inhibitory renin angiotensinového systému i antiagregační léčbou. Všechny markery reziduálního vaskulárního rizika se vyskytovaly významně více u nemocných s DM 2, jehož prevalence strmě roste v poslední době (19). Kromě toho mají pacienti s DM 2 vysoké riziko pro rozvoj mikroangiopatických komplikací (retinopatie, nefropatie, neuropatie), které nejsou dostatečně ovlivňovány standardní terapií včetně statinů v monoterapii. Je velmi dobře prokázáno, že fenofibrát v monoterapii nebo v kombinaci se statinem významně snižuje nutnost první amputace dolních končetin u pacientů s DM 2 a zpomaluje vývoj diabetické retinopatie (20).

Důležitým tématem současné preventivní kardiologie je také vaskulární riziko dané obstrukční spánkovou apnoí (OSA). I když se jedná o problematiku primárně pneumologickou, pacienti s OSA trpí episodami zúžení horních cest dýchacích ve spánku, což vede ke zvýšení spavosti přes den a k řadě kardiovaskulárních i metabolických poruch.

Přibližně 4 % mužů a 2 % žen ve středním věku trpí OSA danou indexem apnoe/hypopnoe (AHI) ≥ 5 (21). Nedávno publikovaná španělská studie ukázala, že prevalence metabolického syndromu u pacientů s OSA je vysoká a zvyšuje se s tíží OSA. Proto je velmi důležité u pacientů s OSA pátrat po přítomnosti rizikových faktorů typických pro metabolický syndrom a provést časnou intervenci ke snížení KV rizika a následně snížení jejich KV nemocnosti a úmrtnosti (22).

Ovlivňování životního stylu představuje největší prostor pro ovlivnění kardiovaskulárního a metabolického rizika jak u zdravých jedinců (tj. v primární prevenci KVO a DM 2), tak i u pacientů s KVO nebo DM 2, tj. v sekundární prevenci KVO a v prevenci mikrovaskulárních komplikací. Životní návyky a následně rizikové faktory se postupem času mění. Před 50 lety dominovala arteriální hypertenze, vysoký cholesterol a kouření související s vysokotučnou příliš slanou stravou a prudce se rozšiřujícím návykem na tabáku. I když tyto rizikové faktory stále patří ke standardním rizikovým faktorům pro KVO, v posledních 20 letech dominuje v životním stylu většiny populací (včetně české) sedavý způsob života a příjem vysokoenergetické (sladké a tučné) stravy, což vede k nadváze, obezitě, u jedinců s geneticky daným sklonem k inzulinové rezistenci k rozvoji metabolického syn-

dromu a DM 2. Tento nezdravý životní styl vede k prudkému nárůstu prevalence obezity a DM 2; naše země patří v současnosti k zemím s nejvyšší prevalencí DM 2 v Evropě.

Mnoho studií prokázalo účast viscerální tukové tkáně na zhoršování inzulínové rezistence a na rozvoji clusteru hemodynamických (zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence) i metabolických rizikových faktorů (aterogenní dyslipidémie a porušený glukózový metabolismus), které se vyskytují nápadně často společně a jejichž společné riziko pro předčasný rozvoj aterosklerózy, KVO a cukrovky 2. typu se násobí. Relativní riziko pro KV příhody u jedinců s metabolickým syndromem nebo DM 2 je 2–3krát vyšší u mužů a 3–4krát vyšší u žen ve srovnání s osobami bez metabolického syndromu nebo bez DM 2. Pacienti s metabolickým syndromem mají 5krát vyšší riziko, že se stanou diabetiky 2. typu. Proto se metabolický syndrom, hraniční lačná glykémie (5,6 – 6,9 mmol/l) a porušená glukózová tolerance (podle orálního glukózového testu, kdy je glykémie ve 2.h. 7,8 – 11 mmol/l) nazývají *prediabetes*. Prediabetická stadia reprezentují reverzibilní stav, který lze nejlépe ovlivnit změnou životních návyků (snížením energetického příjmu skladbou i množstvím stravy, pravidelným pohybem a nekouřením). Společnému kardiometabolickému riziku jedinců v prediabetu ale také přístupu v léčbě nemocných s KVO a DM 2 se věnují poslední společná doporučení evropských kardiologů a diabetologů z r. 2013 (23).

Ateroskleróza a její komplikace (především KVO) nebo DM 2, ale i řada častých zhoubných nádorů jsou preventabilní onemocnění, lze jim předejít především zdravými životními návyky. Vyvážená racionální strava, pravidelný pohyb, nekouření a kompenzování stresu dokážou potlačit řadu genetických vloh k polygenně zakódovaným nemocem. Žít zdravě a udržet si svoje zdraví je spojeno s dobrým pocitem, kdy se člověk cítí dobře, nemá žádné potíže. Tento přístup k vlastnímu zdraví je také mnohem levnější než když žijeme nezdravě a objeví se nemoc, např. vysoký krevní tlak, dyslipidémie, obezita aj., a později komplikace aterosklerózy, především KVO nebo DM 2 až selhávání orgánů (srdce a ledvin). Tyto stavy jsou často spojeny s potížemi a nutností užívat řadu léků, podrobit se různým intervenčním léčebným procedurám nebo hospitalizaci. To vše je zatíženo nejen špatným pocitem, potížemi a finanční zátěží pro nemocného i pro celou společnost, ale především zkrácením vlastního života. Proč však lidé dělají raději nezdravé věci než zdravé, to je stále nezodpovězená otázka.

SOUHRN

Preventivní kardiologie existuje ve světě jako speciální obor od 60. let minulého století a stala se jednou z důležitých součástí kardiologie. Kardiovaskulární onemocnění (KVO) na podkladě aterosklerózy dnes zahrnují kromě ischemické choroby srdeční (ICHS) i další cévní choroby – ischemickou cévní mozkovou příhodu, stenózu karotických tepen, ischemickou chorobu dolních končetin aj. Kardiovaskulární onemocnění představují největší neinfekční epidemii a patří j nejčastějším příčinám úmrtí na naší planetě. V článku je stručně popsána epidemiologie ICHS ve světě i u nás a stručná historie české preventivní kardiologie. Jsou uvedeny hlavní epidemiologické kardiovaskulární studie prováděné u nás, především mezinárodní projekt MONICA (Multinational MONItoring of trends and

determinants in Cardiovascular disease) a její pokračování Česká Post-MONICA sledující náhodný reprezentativní populační vzorek České republiky. Výsledky těchto studií poskytují informace o vývoji prevalence rizikových faktorů a markerů KVO a hlavně důležité změny v mortalitě na KVO. Dalšími významnými studiemi jsou EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) surveys. Zásadou prof. J. Šimona z Plzně se Česko podílelo a podílil na všech studiích EUROASPIRE (I-IV), jejichž hlavním cílem bylo zjistit úroveň implementace předcházejících evropských doporučení pro prevenci KVO. Nejen v České republice, ale i v ostatních zemích Evropy existuje velký prostor pro implementaci preventivních opatření u pacientů s KVO. Jsou zmíněna nejdůležitější témata současné preventivní kardiologie – reziduální vaskulární riziko, které souvisí především s inzulinovou rezistencí a s rozvojem prediabetu a diabetes mellitus 2. typu. Společný rizikový profil pro aterosklerózu a diabetes 2. typu vyžaduje i společné preventivní úsilí.

Preventive Cardiology over the past 25 years

SUMMARY

Preventive cardiology as a full-fledged subspecialty emerged in the 1960s and has become one of the most important parts of cardiology. The term cardiovascular disease (CVD) covers not only coronary heart disease (CHD) but, also, other manifest complications of atherosclerosis such as carotid artery stenosis, ischemic stroke, peripheral artery disease, and other conditions. Cardiovascular disease represents a biggest non-infectious epidemic and main cause of death worldwide. In the article, the world CHD epidemiology and the short history of the Czech preventive cardiology are described. The international MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) project continuing as the Czech post-MONICA study are mentioned. Those studies have provided crucial data about the current prevalence of risk factors and CVD markers, and long-term trends in mortality assessed in a representative sample of the Czech population. European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) surveys belong to the next important international studies. Czech centers (in Pilsen and Prague) have participated in all four EUROASPIRE surveys thanks professor J. Simon from Pilsen, who was one of the founders of that survey. The main aim of EUROASPIRE surveys was to evaluate the level of implementation of the preceding European Guidelines on CVD prevention. It is generally accepted, that there is still much room not only in the Czech Republic but also throughout Europe countries to raise the standards of preventive cardiology. Another issue attracting considerable attention is residual cardiovascular risk, which is in an association with insulin resistance and high risk of type 2 diabetes mellitus development. The same risk profile of atherosclerosis and type 2 diabetes requires the same preventive efforts.

LITERATURA

1. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO, Dec 2009. Assessed at: WHO/Europe, European HFA Database, July 2012. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf. – 2. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al.: Task Force Members: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Joint ESC Guidelines. *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/esh092. – 3. Reiniš Z. et al.: Epidemiologie ischemické choroby srdce u zemědělské a průmyslové populace. Thomayerova sbírka č. 476. Praha, Avicenum 1977. – 4. Widimský J., Víšek V. et al.: Preventivní kardiologie. Avicenum Praha 1981: 394. – 5. Geizerová H. et al.: Multifaktoriální primárně preventivní studie srdečních infarktů a cévních mozkových příhod. Závěrečná zpráva 1. Etapy ÚSP 17–335–328–02 HE- 8/6, IKEM, Praha 1980. – 6. Škodová Z. et al.: Multifaktoriální primárně preventivní studie srdečních infarktů a cévních mozkových příhod. Závěrečná zpráva VÚ-ZP: 17–335–452/03–4/2, IKEM, Praha 1985. – 7. Škodová Z., Piša Z., et al.: Mezinárodní studie MONIKA – první zkušenosti v ČSSR. *Prakt. Lék.* 66, 1986: 668–670. – 8. Cífková R., Škodová Z., Bruthans J., et al.: Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis* 211, 2010: 676–81. – 9. Cífková R., Škodová Z., Bruthans J. et al.: Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J. Hypertens.* 28, 2010: 2196–2203. – 10. Rosolová H., Šimon J., Šefrna F.: Impact of cardiovascular risk factors on morbidity and mortality in Czech middle-aged men: Pilsen Longitudinal Study (PILS). *Cardiology* 85, 1994: 61–68. – 11. Rosolová H., Krejsová L., Emmer J. et al.: Vliv věku a vzdělání na rizikový profil mužů a žen v průmyslové populaci (PILS II). *Vnitř. Lék.* 37, 1991: 678–685. – 12. Šimon J., Karlíček V., Rosolová H.: Závěrečná zpráva Výzkumného projektu P-12–333–810: Výzkum komplexní léčebné a preventivní péče o organizovanou (průmyslovou) populaci, Plzeň 1990. – 13. Stožický F., Slabý P., Voleníková L.: Serum lipid and apolipoprotein levels in children. *Cesk Pediatr.* 38 (11), 1983: 646–9. – 14. Urbanová Z., Šamáněk M., Češka R. et al.: Recommendations for the diagnosis and therapy of hyperlipoproteinemia in childhood and adolescence developed by the Committee of the Czech Society for Atherosclerosis. *Cas. Lek. Cesk.* 137 (3), 1998 :89–92. – 15. Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al.: Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 373, 2009: 929–940. – 16. Fruchart J. Ch., Sacks F. M., Hermans M. P. et al.: The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. A condensed position paper by the Residual Risk Reduction Initiative (R3i). *Diabetes and Vascular Disease Res.* 5, 2008: 319–335. – 17. Varbo A., Benn M., Tybjaerg- Hansen A. et al.: Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 61, 2013: 427–436. – 18. Sondermeijer B. M., Rana J. S., Arsenault B. J. et al.: Non-HDL cholesterol vs. apo B for risk of coronary heart disease in healthy individuals: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur. J. Clin. Invest.* 43 (10), 2013: 1009–15. doi: 10.1111/eci.12129. – 19. Nussbaumerova B., Rosolova H., Mayer O. et al.: Residual cardiovascular risk in patients with stable coronary heart disease over the past 16 years (Czech part of the EUROASPIRE I-IV surveys). *Cor Vasa* 56, 2014: e98–e104. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865014000198. – 20. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group: Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010, 10.1056/NEJM0a1001288. – 21. Young T., Palta M., Dempsey J. et al.: The Occurrence of sleep disorder breathing among middle-age adults. *N. Engl. J. Med.* 1993: 1230–5. – 22. Barreiro B., Garcia L., Lozano L. et al.: Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome in Spanish Population. *The Open Respir. Med. J.* 2013: 71–76. – 23. Ryden L., Grant P. J., Anker S. D. et al.: ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. *Europ. Heart J.* 34, 2013: 3035–3087.

Adresa autorky: H. R., Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň