

Diabetes mellitus z pohľadu asistovanej reprodukcie

Diabetes mellitus from the aspect of assisted reproduction

Silvester Galo

GYN-FIV a.s.

✉ **MUDr. Silvester Galo, PhD.** | silvestergalo@yahoo.com | www.gyn-fiv.sk

Doručené do redakcie 1. 10. 2023

Prijaté po recenzii 10. 11. 2023

Abstrakt

Asistovaná reprodukcia je pomerne rýchlo sa rozvíjajúci odbor medicíny, ktorý poskytuje liečbu neplodným párom. Od narodenia prvého dieťaťa zo „skúmavky“ uplynulo viac než 45 rokov, za ktoré obdobie boli vyvinuté rôzne metódy za účelom zvýšenia úspešnosti liečby. Samotná spontánna koncepcia je podmienená mnohými faktormi, o ktorých máme aj v súčasnosti pomerne málo informácií. Vývoj asistovanej reprodukcie postupne odhaľuje jednotlivé významné procesy a stavy ktoré ovplyvňujú vznik a vývoj úspešnej tehotnosti. Diabetes mellitus a s ním spojené metabolické poruchy majú negatívny vplyv na kvalitu pohlavných buniek, fertilizáciu, nidáciu a vývoj tehotnosti. Identifikácia a úspešná liečba diabetu má preto dôležitý význam pred zahájením liečby neplodnosti.

Kľúčové slová: asistovaná reprodukcia – diabetes mellitus

Abstract

Assisted reproduction is a relatively rapidly developing field of medicine focused on the treatment of infertile couples. More than 45 years have passed since the birth of the first “test-tube baby”. Since that time various methods were developed to increase the success rate of the treatment. Spontaneous conception itself is conditioned by many factors, about which we still have relatively little information. The development of assisted reproduction techniques gradually reveals important processes and conditions that influence the development of a successful pregnancy. Diabetes mellitus and associated metabolic disorders have a negative impact on the quality of gametes, fertilization as well as the development of pregnancy. Identification and successful treatment of diabetes plays a key role before starting infertility treatment.

Key words: assisted reproduction – diabetes mellitus

Úvod

Podľa WHO je sterilita definovaná ako rok trvajúca neúspešná snaha o tehotnosť pri nechránenom a pravidelnom pohlavnom styku. Odhaduje sa, že každý siedmy pár má určitý problém s počatím. Príčin môže byť mnoho, pričom nesmieme zabudnúť na fakt, že tento problém je problémom páru a nie jednotlivca. Štatistiky príčin neplodnosti uvádzajú rôzne zastúpenie jednotlivých faktorov. Vo všeobecnosti 40 % príčin z mužskej, 40 % zo ženskej strany, 20 % je idiopatických. Konkrétne sú to najmä zo strany muža poruchy spermioqramu, zo strany ženy dominujú kategórie: tubárny faktor, endometrióza, ovariálne príčiny, imunologické faktory, genetické poruchy a pod. Diabetes mellitus (DM) ako príčina mužskej alebo ženskej neplodnosti sa v štatistikách neuvádza, pričom môže byť v pozadí známych faktorov napr. pri patologickom spermioqráme,

pri zníženej ovariálnej rezerve, pri PCOS a pod. Charakteristika a následný vplyv DM na plodnosť a jednotlivé patomechanizmy je závislá od typu diabetu – typ 1. (DM1T) a typ 2. (DM2T) [1].

Diabetes mellitus a mužská neplodnosť

DM postihuje čoraz viac mužov v reprodukčnom veku. V 21. storočí sa DM stal jedným z hlavných globálnych zdravotných problémov súvisiaci s rozvojom spoločnosti a zlepšovaním kvality života. Štúdie ukázali, že DM má negatívne dopady na mužskú reprodukciu na viacerých úrovniach. Vo všeobecnosti DM ovplyvňuje mužskú reprodukčnú funkciu ovplyvnením erektilnej dysfunkcie, ejakulácie (retrográdna ejakulácia), štrukturálnych zmien v reprodukčných orgánoch a kvality spermií. Nadprodukcia reaktívnych foriem kyslíka (Reactive Oxygen Species – ROS), ktorá bola spôsobená

DM, môže priamo alebo nepriamo ovplyvniť celý reprodukčný systém vrátane osi hypotalamus-hypofýza-gonáda (os HPG), tkanivá semenníkov a nadsemenníkov. Hyperglykémia podporuje nadprodukciu ROS, ktorá spolu s narušenou antioxidantnou obranou predstavuje hrozbu pre fyziológiu celého organizmu. DM2T je hlavným typom diagnostikovaných prípadov DM, predstavuje asi 85–95 %. Početné štúdie dokázali, že u mladých dospelých v plodnom veku s DM2T sa môže vyskytnúť dočasná alebo úplná neplodnosť [2].

Erektálna dysfunkcia

DM je jedným z najčastejších chronických ochorení a vyznačuje sa poruchou metabolizmu sacharidov. Výskyt a prevalencia DM v priebehu rokov stúpa, pričom jeho komplikácie predstavujú vážny zdravotný problém. Medzi dlhodobé komplikácie DM patrí makroangiopatia, mikroangiopatia a neuropatia. DM je tiež dôležitou príčinou sexuálnej dysfunkcie (SD) u mužov aj žien, pričom erektilná dysfunkcia (ED) je považovaná za najdôležitejšiu SD u mužov s DM [3]. Výskyt ED u mužov s DM je v priemere 52,5 % čo predstavuje 3,5-násobne vyššiu prevalenciu v porovnaní s mužmi bez DM. V prípade DM1T je výskyt 37,5 %, u pacientov s DM2T až 66,3 % [4]. ED má veľmi zložitú etiológiu, ktorá zahŕňa množstvo nemedifikovateľných a modifikovateľných faktorov. Okrem DM zohrávajú úlohu vek, dyslipidémia, hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenia, obezita, metabolický syndróm, nedostatok pohybu a fajčenie. Vaskulogénne faktory sú výrazným spúšťačom ED a sú spôsobené poruchou arteriálneho prítoku ako aj venózneho odtoku. Ďalšími faktormi sú nízke hladiny testosterónu, neurogénne a iatrogénne faktory súvisiace s medikamentóznou alebo chirurgickou liečbou. Okrem toho sa na ňom podieľa aj psychologický komponent, ktorý komplikuje klinický obraz a zhoršuje kvalitu života. Liečba ED je mimoriadne zložitá a z časového hľadiska vzhľadom k chronickému charakteru ochorenia aj časovo náročná. Okrem komplexného manažmentu DM zahŕňa aj andrologické vyšetrenie a v prípade plánovaného rodičovstva aj liečbu v centre asistovanej reprodukcie [2,4].

Porucha spermatogenézy

Výskyt neplodnosti u diabetických pacientov je síce známy, mechanizmy, ktorými DM spôsobuje mužskú neplodnosť, nie sú úplne objasnené. Negatívny vplyv DM na spermatogenézu zasahuje na pretestikulárnej, testikulárnej aj posttestikulárnej úrovni. Patomechanizmus vzhľadom k rozdielnym charakteristikám základného ochorenia sa môže líšiť u pacientov s DM1T a DM2T. Závažnosť negatívnych vplyvov sa môže rozdielne prejavovať v závislosti od trvania ochorenia ako aj miery metabolickej kompenzácie a závažnosti DM. Konvenčné parametre spermogramu ako objem ejakulátu, koncentrácia spermií, progresívny pohyb, morfológia, prítomnosť leukocytov sú zhoršené u pacientov s DM. Koncentrácia spermií u diabetických pacientov je výrazne nižšia ako v zdravej populácii, pričom najmarkantnejší je v skupi-

ne DM2T. Motilita spermií je rovnako nižšia, avšak výraznejší pokles je v skupine DM1T. Objem ejakulátu je signifikantne nižší u pacientov s DM1T, zatiaľ čo u pacientov s DM2T sa nelíši od zdravej populácie. Morfológia spermií je zhoršená v oboch skupinách a nadmerný výskyt leukocytov možno pozorovať v skupine DM2T. Uvedené parametre sú súčasťou štandardného vyšetrenia spermogramu a poskytujú základný obraz o plodnosti muža [5]. Ďalšie analýzy na bunkovej a molekulárnej úrovni takisto dokazujú negatívny vplyv DM na spermatogenézu. Funkcia mitochondrií, ktorá je veľmi dôležitá z pohľadu energetickej rovnováhy, a tým aj motility spermií, je alterovaná v oboch skupinách DM. Ďalším negatívnym patomechanizmom je zvýšenie oxidatívneho stresu najmä u mužov s DM2T. Oxidatívny stres je kauzálnou príčinou poškodenia DNA a predstavuje vážny problém aj pri metódach asistovanej reprodukcie. DM najmä v spojitosti s obezitou dokázateľne zasahuje do epigenetických zmien na úrovni metylácie DNA, modifikácie histónov a nekódujúcej RNA. Tieto zmeny výrazne znižujú úspešnosť liečby neplodnosti metódou asistovanej reprodukcie a majú negatívny vplyv nielen na kvalitu embrya, ale aj v prípade gravidity môžu viesť k potratom, ev. rôznym tehotenským komplikáciám [6].

Diabetes mellitus a neplodnosť u žien

Prvá epidemiologická štúdia o miere plodnosti u žien s DM1T sa uskutočnila vo Švédsku v rokoch 1965 až 2004. Štúdia sledovala 5 978 žien s DM1T vo veku 16 rokov alebo mladších, ktoré boli identifikované vo švédskom registri, do veku 48 rokov, do úmrtia alebo emigrácie. Počet živonarodených detí bol 4 013, čo bolo menej, ako v zdravej populácii. Prítomnosť diabetických mikrovaskulárnych alebo kardiovaskulárnych komplikácií bola spojená s obzvlášť nízkou plodnosťou, v podstate bez ohľadu na rok prvej hospitalizácie. Celkovo bola plodnosť u žien s DM1T v tejto štúdii znížená o 20 % v porovnaní so zodpovedajúcou všeobecnou švédskou ženskou populáciou. Najnižšia plodnosť bola zaznamenaná na začiatku sledovaného obdobia s postupným nárastom až normalizáciou plodnosti v posledných rokoch sledovania. Nárast plodnosti po roku 1985 bol nezávislý od stavu komplikácií, veku pri prvej hospitalizácii alebo dĺžky trvania diabetu, a preto bol pripísaný k lepšej medikamentóznej kontrole diabetu. Výsledky tejto štúdie dokazujú, že intenzívnejšia inzulínová terapia a metabolická kontrola má obrovský význam aj z hľadiska zachovania plodnosti [7].

Poruchy menštruačného cyklu

Pred érou zavedenia inzulínu do klinickej praxi bol častým prejavom ochorenia u dievčat s DM1T neskorý nástup menarché, resp. primárna amenorea. Spontánne tehotenstvo bolo raritné a bolo dosiahnuté len u 2 % žien s DM1T. Začatie liečby inzulínom spôsobilo, že sa menštruácia objavila u väčšiny diabetičiek, ale s určitou nepravidelnosťou najmä charakteru zriedkavej menštruácie. Vplyv DM1T na reprodukčnú endokrinnú os môže

byť chápaný ako anorexii podobná centrálna anovulácia: hypogonadotropný-hypogonadizmus. Diabetičky s nízkym BMI majú časté poruchy menštruačného cyklu. Dochádza u nich ku katabolickým procesom a nutričnému obmedzeniu, čo vedie k intracelulárnemu hladovaniu. To môže následne spôsobiť narušenie hypotalamickej pulznej sekrécie GnRH s následným znížením sekrécie gonadotropínov [8]. Je známe, že u pacientov s DM dochádza k zmenám, ktoré vedú k skoršiemu starnutiu buniek proti zdravej populácii. Menopauza ako prejav ukončenia fertílného obdobia ženy, a teda prejav starnutia ovariálneho tkaniva sa môže u diabetičiek objaviť skôr. Na základe štúdie Dormana et al 2001 bol potvrdený skorší nástup menopauzy u žien s DM1T o 6 rokov. V tej istej štúdií sa zistilo, že vek menarché je výrazne vyšší u žien s DM1T v porovnaní so ženami bez diabetu [9]. Strotmeyer et al 2003 zistili skorší nástup prirodzenej menopauzy u žien s DM1T takmer o 10 rokov v porovnaní s ich nediabetickými sestrami a nepríbuznými nediabetickými kontrolami. Priemerný vek menopauzy u žien s DM1T bol 42 rokov, avšak perimenopauzálne symptómy boli pozorované už skôr vo veku 30 až 40 rokov. Vo všeobecnosti teda platí, že u žien s DM1T je reprodukčné obdobie skrátené [10]. U žien s DM2T je pomerne málo štúdií so zameraním na nástup menopauzy. López-López R et al porovnávali 409 žien bez diabetu a 404 žien s DM2T a nezistili žiadny rozdiel vo veku nástupu menopauzy medzi dvomi skupinami [11]. Ďalšia štúdia od autorov Sekhar et al 2015 potvrdila podobný trend ako pri DM1T. Zistili skorší nástup menopauzy o 3,5 roka skôr ako u zdravej populácie žien [12]. V tomto duchu sú aj závery autorov Wang a Wang 2022, ktorí na základe sledovaných hladín folikulostimulačného hormónu (FSH), luteinizačného hormónu (LH) a estradiolu potvrdili predčasné zlyhávanie ovariálnych funkcií u žien s DM2T [13]. Predčasná menopauza najmä u žien s DM1T ako aj DM2T môže súvisieť s autoimunitnými aspektmi ochorenia, ale aj zmenami metabolizmu glukózy s následnou akceleráciou oxidačného stresu. Mladé ženy s predčasným zlyhaním vaječníkov sú vystavené zvýšenému riziku autoimunitnej hypotyreózy, čo predstavuje ďalší možný spolupôsobiaci faktor pri neplodnosti. Laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy by malo byť preto súčasťou základných algoritmov pri metódach asistovanej reprodukcie. DM1T a autoimunitné ochorenia štítnej žľazy sa často vyskytujú spoločne v rodinách a u toho istého jedinca. Preto môžeme predpokladať, že pacientky s DM1T, ktoré majú zjavnú alebo skrytú hypotyreózu, môžu byť tiež ohrozené predčasným zlyhaním vaječníkov. Hodnotenie predčasného zlyhania vaječníkov a predčasnej menopauzy je najjednoduchšie realizovateľné pomocou vyšetrenia sérovej hladiny anti-Müllerovho hormónu (AMH) a ultrasonografického (USG) vyšetrenia s posúdením počtu antrálnych folikulov (Antral Follicle Count – AFC). Vyšetrenie AMH je na Slovensku od roku 2016 súčasťou preventívnej gynekologickej prehliadky a je hradené z verejného zdravotného poistenia. Ide o najcitlivejší marker, na základe ktorého je možné

rýchlejšie a efektívnejšie určiť algoritmy ďalších vyšetrení a následnú indikáciu metód asistovanej reprodukcie [14].

Kvalita oocyty

Negatívny vplyv diabetu na spermatogézu a kvalitu spermií bol opísaný vyššie. Analogicky je možno predpokladať podobný negatívny účinok aj na oocyty. V prípade spermií sa jedná o technicky jednoduché vyšetrenie, ktoré je reprodukovateľné aj v časovom horizonte. V prípade oocytov takéto vyšetrenie predstavuje etický aj technický problém, lebo oocyty sú získané v cykloch in vitro fertilizácie (IVF) po stimulácii preparátmi FSH, následne odobraté v celkovej anestézii s cieľom fertilizácie a následnej tehotnosti. Preto vedomosti o priamom negatívnom vplyve DM na kvalitu oocytov pochádzajú výlučne z animálnych modelov. Preukázalo sa, že diabetes matky nepriaznivo ovplyvňuje preimplantačný vývoj embrya a výsledky tehotenstva. Nové dôkazy naznačujú, že tieto účinky sú spojené so zníženou kvalitou oocytov. DM zapríčiňuje vznik vývojových defektov počas dozrievania oocytov. Boli dokázané metabolické dysfunkcie mitochondrií u diabetických myší, čo zapríčiňuje zhoršenú kvalitu oocytov. Tieto defekty sa môžu preniesť na embryo a neskôr sa prejaví ako vývojové abnormality v preimplantačnom štádiu embrya, vrodené malformácie, a dokonca aj metabolické ochorenia u potomkov [15,16].

Syndróm polycystických ovárií

Syndróm polycystických ovárií (PCOS) je najčastejšou príčinou anovulácie, ktorá postihuje až 80 % žien s týmto ochorením. Etiopatogenéza ochorenia dodnes nie je známa. Výskyt PCOS sa odhaduje na 9–18 % žien v reprodukčnom veku v závislosti od použitých kritérií a intenzity klinických prejavov. Diagnóza je založená na klinickom a/alebo biochemickom hodnotení hyperandrogenizmu v kombinácii s USG-hodnotením polycystických vaječníkov (PCO, *CAVE!* nie PCOS) a/alebo oligomenorey podľa Rotterdamských kritérií. Klinické príznaky, ktoré sprevádzajú túto diagnózu, veľmi často zahŕňajú aj obezitu a iné aspekty metabolického syndrómu. Chronická anovulácia je kľúčovou príčinou neplodnosti. Ženy s PCOS majú vyššie hladiny AMH v sére, pričom granulózne bunky majú 75-násobne zvýšenú produkciu AMH. Sérové hladiny sú 18-krát vyššie u žien s anovulačným PCOS ako u žien s ovulačným cyklom. K zvýšenej hladine AMH prispievajú aj početné metabolické aberácie vrátane zvýšenia LH a zvýšených sérových hladín androgénov. Tieto mechanizmy, okrem účinkov inzulínovej rezistencie a hyperandrogenizmu, prispievajú k anovulácii a neplodnosti pozorovanej pri PCOS. Aj keď je prítomná ovulácia, pacienti s PCOS môžu mať vyššie riziko neplodnosti. Môže to byť spôsobené zníženou kvalitou oocytov ako aj poruchou receptivity endometria. Okrem toho pacientky s PCOS, ktoré ovulujú a otehotnejú, majú zvýšené riziko rozvoja gestačného diabetu, preeklampsie a predčasného pôrodu [17].

Základom liečby neplodnosti u pacientok s PCOS je indukcia ovulácie. Klomifén, ktorý sa používa dlhé roky v klinickej praxi, je postupne nahradený letrozolom (inhibitor aromatázy) pre jeho lepší bezpečnostný profil. V prípade dostatočnej odpovedi na stimulačnú liečbu je možné určiť koncepčné optimum, alebo pri dostačujúcich parametroch spermogramu partnera vykonať insemináciu. Pri ťažkých formách PCOS je liečba klomifénom alebo letrozolom často neúčinná (rezistencia). Gonadotropíny predstavujú 2. líniu liečby indukcie ovulácie, pričom táto liečba je základným pilierom IVF. Ešte pred zahájením cyklu IVF by sa mali realizovať náležité opatrenia za účelom optimalizácie priebehu liečby a dosiahnutia fyziologickej gravidity. Medzi tieto opatrenia nepochybne patrí vyšetrenie inzulínovej rezistencie (IR), ev. DM2T v spolupráci s diabetológom. IR je potvrdená až u 35 % pacientok s PCOS a diabetes mellitus až v 10 % prípadov [18]. Hyperlipidémia sa najčastejšie spája s obezitou a tieto faktory negatívne zasahujú do priebehu a výsledkov IVF. Spolupráca s diabetológom alebo špecialistom na metabolizmus a výživu, s následnými liečebnými opatreniami môžu zásadne ovplyvniť výsledky metód asistovanej reprodukcie. Cieľom je aj úprava životného štýlu, najmä úbytok na váhe a primeraný kalorický príjem. Ďalej je to priming (príprava) cyklu pomocou adjuvantov, t.j. výživovými doplnkami alebo liečivami, ktoré majú pozitívny vplyv na patofyziológiu PCOS. *Myoinozitol* ako prirodzený senzibilizátor inzulínu zlepšuje metabolizmus glukózy. Zlepšuje reakciu ovarií na stimuláciu počas IVF a zvyšuje počet zreloch oocytov schopných na fertilizáciu. *Melatonin* funguje ako vychytávač voľných radikálov, pomáha kompenzovať nežiaduce účinky oxidačného stresu, ktorý je hlavným prispievateľom k starnutiu vaječníkov. Preto sa melatonin považuje za faktor, ktorý môže zvýšiť správnu oogenézu. *Kyselina listová*, najmä v kombinácii s myoinozitolom prispieva k tvorbe blastocýst. Výhodou uvedených preparátov je bezpečne používanie bez výraznejších nežiadúcich účinkov. Inzulínová rezistencia negatívne zasahuje do adekvátnej ovariálnej odpovede pri stimulácii gonadotropínmi. Najviac používaným liečivom na elimináciu takéhoto efektu je *metformín*. Okrem zlepšenia odpovede na stimuláciu redukuje výskyt ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS). Obvyklá dávka v súvislosti s cyklom IVF je 500 až 1 500 mg denne [19]. V poslednom období sa do popredia liečby DM2T a obezity dostávajú *agonisti GLP1-receptora (semaglutid, liraglutid)*, ktoré sa ukazujú byť veľmi účinné aj z pohľadu asistovanej reprodukcie. Ich použitie v súvislosti s výsledkami IVF sú veľmi sľubné, hoci skúsenosti sú ešte krátkodobé. Na základe dostupných štúdií výrazne zlepšujú priebeh a úspešnosť IVF-procesu a predstavujú bezpečnú liečebnú modalitu aj vzhľadom k priebehu tehotnosti a perinatálnym výsledkom [18,19].

Kľúčom úspešnej liečby neplodnosti u pacientok s PCOS sú: výber optimálneho protokolu (najvhodnejší s GnRH-antagonistom), voľba primeranej dávky gonadotropínov, intenzívny monitoring, spôsob triggeringu –

spúšťania ovulácie. Tieto opatrenia okrem adjuvantnej liečby a prípravy sú zásadné pre zníženie pravdepodobnosti rozvoja OHSS pri IVF-cykloch. OHSS predstavuje najzávažnejšiu, až život ohrozujúcu komplikáciu asistovanej reprodukcie s prevahou výskytu u pacientok s PCOS [20].

Záver

Diabetes mellitus je metabolické ochorenie s mnohými negatívnymi vplyvmi na rôzne fyziologické funkcie organizmu. Okrem typických klinických prejavov zasahuje aj do reprodukčného systému muža a ženy. Stúpajúca incidencia DM spolu so stúpajúcim vekom neplodných párov vyžaduje komplexný manažment liečby v spolupráci so špecialistami v oblasti diabetológie a asistovanej reprodukcie. Nové liečebné metódy prinášajú nádej pre lepšie výsledky, cieľom ktorých je narodenie zdravého potomka.

Literatúra

1. Njagi P, Groot W, Arsenijevic J et al. Financial costs of assisted reproductive technology for patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Hum Reprod Open* 2023; 2023(2): hoad007. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/hropen/hoad007>>.
2. Dai M, Guo W, Zhu S et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of abnormal spermatozoa: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:1035338. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1035338>>.
3. Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metab Res Rev* 2022; 38(2): e3494. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/dmrr.3494>>.
4. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med* 2017; 34(9): 1185–1192. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/dme.13403>>.
5. Condorelli R, La Vignera S, Mongioi L et al. Diabetes Mellitus and Infertility: Different Pathophysiological Effects in Type 1 and Type 2 on Sperm Function. *Front Endocrinol* 2018; 9: 268. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00268>>.
6. Zajayeri M, Alizadeh A, Sadighi M et al. Underestimated Aspects in Male Infertility: Epigenetics is A New Approach in Men with Obesity or Diabetes: A Review. *Int J Fertil Steril* 2022; 16(3): 132–139. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.22074/IJFS.2021.534003.1158>>.
7. Jonasson J, Brismar K, Sparen P et al. Fertility in women with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2271–2276. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc06-2574>>.
8. Livshits A, Seidman D. Fertility issues in women with diabetes. *Women's Health (Lond)* 2009; 5(6): 701–707. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2217/whe.09.47>>.
9. Dorman S, Steenkiste R, Foley P et al. Menopause in Type 1 diabetic women – is it premature? *Diabetes* 2001; 50(8): 1857–1862. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1857>>.
10. Strotmeyer S, Steenkiste R, Foley R et al. Menstrual cycle differences between women with Type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1016–1021. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1016>>.
11. López-López R, Huerta R, Malacara M. Age at menopause in women with Type 2 diabetes mellitus. *Menopause* 1999; 6(2): 174–178.
12. Sekhar T, Medarametla S, Rahman A et al. Early Menopause in Type 2 Diabetes – A Study from a South Indian Tertiary Care Centre. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(10): 8–10. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14181.6628>>.
13. Wang Y, Wang Y. Accelerated Ovarian Aging Among Type 2 Diabetes Patients and Its Association With Adverse Lipid Profile. *Front EN-*

doocrinol (Lausanne) 2022; 13: 780979. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780979>>.

14. Harbulák P. Vek a ovariálna rezerva. Slov Gynek Pôrod 2016; 23(1): 36–39.

15. Wang Q, Moley K. Maternal diabetes and oocyte quality. Mitochondrion 2010; 10(5): 403–410. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.03.002>>.

16. Wang Q, Ratchford M, Chi M et al. Maternal diabetes causes mitochondrial dysfunction and meiotic defects in murine oocytes. Mol Endocrinol 2009; 23(10): 1603–1612. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1210/me.2009-0033>>.

17. Kotlyar M, Seifer D. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes.

Reprod Biol Endocrinol 2023; 21(1): 70. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12958-023-01120-7>>.

18.

19. Sparić R, Andjić M, Rakić A et al. Insulin-sensitizing agents for infertility treatment in woman with polycystic ovary syndrome: a narrative review of current clinical practice. Hormones (Athens) 2023. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s42000-023-00494-y>>.

20. Teede HJ, Tay CT, Laven E et al. International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2023; 189(2): G43-G64. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>>.

doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

KLINICKÁ OBEZITOLÓGIA

(ISBN 978-80-88056-16-4)

2. doplnené a úplne prepracované vydanie, 496 strán, cena 62 EUR (bez DPH a poštovného a balného), kontakt: fama@fa-ma.cz



Prvé vydanie, ktoré vyšlo pred 10 rokmi, už nevyhovovalo súčasným poznatkom v diagnostike a liečbe obezity. Editorka zmenila koncepciu publikácie a doplnila autorový tím o mladých kolegov. Kompletný zoznam autorov zahŕňa 48 mien predných slovenských, ale aj českých odborníkov, ktorí sa dlhodobo venujú starostlivosti o pacientov s obezitou, napríklad:

Mgr. Miroslav Baláž • MUDr. Igor Bartl, PhD. • MUDr. František Cibulčík, PhD. • prof. MUDr. Martin Demeš, PhD. • doc. MUDr. Karol Dókuš, PhD. • doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD. • MSc. Petronela Forišek Paulová • MUDr. Patrik Gabriš • doc. MUDr. Pavol Holčecy, PhD. • MUDr. Viera Kisssová, PhD. • Mgr. Judita Konečná • MUDr. Mária Kráľová, CSc. • doc. MUDr. Ľubomír Marko, PhD. • MUDr. Peter Mikus, PhD. • doc. MUDr. MSc. Peter Minárik, PhD. • RNDr. Matúš Mišuth, PhD. • prof. MUDr. Mgr. Mariana Mrázová, PhD., MPH • prof. MUDr. Mária Pallyayová, PhD. • MUDr. Jirí Patka • doc. MUDr. Adela Penesová, PhD. • PharmDr. Alena Pilková • MUDr. Marek Rác, PhD. • MUDr. Ivana Ságová, PhD. • PhDr. Šárka Slabá, Ph.D. • MUDr. Martina Slováčiková • MUDr. Daniela Staníková, PhD. • doc. MUDr. Jana Štefaničková, PhD. • MUDr. Ján Števík • MUDr. Ľubica Tichá, PhD. • prof. MUDr. Barbara Ukropcová, PhD. • MUDr. Anna Vachulová, PhD.

Kniha je rozdelená do **10 kapitol**:

• **definícia obezity • epidemiológia (pre)obezity • etiopatogenéza (pre)obezity • patofyziológia (pre)obezity • diagnostika a liečba obezity • (pre)obezita ako podhubie vybraných chronických ochorení • obezita v rôznych vekových obdobiach • prevencia rozvoja (pre)obezity • obezita a jej socioekonomické dopady • posudzovanie obezity na účely sociálneho zabezpečenia**

Z posudku lektora:

„Kniha docentky Fábryovej podrobne popisuje definíciu, epidemiológiu, etiopatogenézu, patofyziológiu, diagnostiku aj liečbu obezity. Dôležitou časťou sú aj vekové aspekty a kontext k akcelerácii aterosklerózy a jej komplikácií, možnosti prevencie a posudkovú problematiku. Celý text monografie je napísaný veľmi zrozumiteľne a je bohato dokumentovaný. Bude preto veľmi cennou pomôckou nielen pre študentov medicíny v pregraduálnej výchove, ale i lekárov v postgraduálnom štúdiu a predovšetkým dôležitou pomôckou pre všetkých lekárov pracujúcich v našej klinickej praxi s pacientmi s (pre)obezitou.“

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP
Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave