

# Komplexná starostlivosť o diabetika pri kardiovaskulárnych ochoreniach

## Complex management in diabetic patients with cardiovascular disease

Ján Murín<sup>1</sup>, Martin Wawruch<sup>2</sup>, Soňa Kiňová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC | jan.murin@gmail.com | www.unb.sk

### Kľúčové slová

diabetes mellitus typu 2  
kardiovaskulárne ochorenie  
rizikové faktory

### Key words

cardiovascular disease  
diabetes mellitus type 2  
risk factors

### Abstrakt

Diabetes mellitus typu 2 (DM2T) má dnes epidemický rozmer výskytu a celoživotné riziko pre vznik DM2T je v Európe asi 30–40 %. V čase zistenia prítomnosti DM2T je pacient obvykle ľahko kardiovaskulárne chorý. Preto u každého kardiaka pátrame po prítomnosti diabetu. Diabetes významne akceleruje aterogenézu a zvyšuje významne aj kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Diabetik s ďalším kardiovaskulárny rizikovým faktorom či s orgánovým poškodením sa hodnotí ako kardiovaskulárne veľmi rizikový chorý a vyžaduje intenzívnu liečbu rizikových faktorov a ochorení. Riešime u neho všetky rizikové faktory: hypertenziu (kombinovaná liečba s účasťou RAAS blokátorov a s cielovou hodnotou krvného tlaku  $\leq 140/90$  mm Hg), aterogénnu dyslipidému (atorva- či rosuva-statín vo vysokej dávke), antiagreganciu (aspirin a niekedy i 2-krát 100 mg denne, ev. klopidogrel), samotný diabetes liekmi, ktoré ovplyvňujú kardiovaskulárne riziko (SGLT2 inhibitor či liraglutid) – a štúdia STENO-2 dokladovala, že úpravou všetkých spomínaných faktorov redukujeme mortalitu o 50 %. Diabetik dnes vyžaduje konzultáciu nielen diabetológa, ale i kardiologa, nefrológa ev. ďalších odborníkov.

### Abstract

Diabetes mellitus type 2 (DM2T) has an epidemic prevalence in our societies and a life-risk for development of diabetes in Europe is about 30–40 %. When a diabetes is recognized in a patient, he or she is usually seriously cardiovascularly ill. We therefore search always for the presence of diabetes in every patient with a cardiovascular disease. Diabetes accelerates development of atherosclerosis and therefore enormously increases also cardiovascular morbidity and mortality. A diabetic patient with another cardiovascular risk factor or with a target organ damage has a very high cardiovascular risk and he is in need of intensive treatment of all risk factors or cardiovascular diseases. We try to manage all his cardiovascular risk factors: hypertension (combined antihypertensive treatment – RAAS blockers included, with treated blood pressure  $\leq 140/90$  mm Hg), atherogenic dyslipidemia (atorva- or rosuvastatin in a high dose), antiplatelet treatment (aspirin, sometimes twice a day, or clopidogrel), antidiabetic drugs which reduce cardiovascular events (SGLT2 inhibitor or liraglutid) – STENO-2 study showed that with a control of all risk factors mortality can be reduced by 50%. Diabetic patient is in need of consultation with a diabetologist, but also cardiologist, nephrologist or some other experts.

Doručené do redakcie/

Received 28. 11. 2017

Prijaté po recenzii/

Accepted 5. 1. 2018

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) má dnes epidemický rozmer výskytu V roku 2015 bolo vo svete 415 mil. diabetikov, z nich 95 % práve 2. typu. Prognóza pre rok 2040 je 642 mil. čo je o 50 % viac ako dnes [1]. Rovnako sa zvyšuje incidencia kardiovaskulárnych (KV) ochorení, pričom diabetes je tu najsilnejším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom [2]. U osôb vo veku < 60 rokov je výskyt DM2T < 10 %, ale u osôb starších ako > 70 rokov je 15–20% výskyt známeho DM2T a ak ich vyšetrujeme podrobnejšie, odhalíme ďalších 15–20 % asymptomatických diabetikov [3]. Celozivotné riziko pre vznik DM2T je dnes v Európe asi 30–40 % a podobne je to i s výskytom prediabetu (osoby s porušenou glukózovou toleranciou) [3]. Súvisí to so zmenou štýlu nášho života: diéta s prebytkom tuku a cukru, pokles telesnej aktivity (u detí výrazne, vplyv počítačov – hier a pod), obezita s inzulínovou rezistenciou a s kumuláciou ďalších rizikových faktorov v rámci metabolického syndrómu (hypertenzia, dyslipidémia, fajčenie). Dôležité je poznanie, že v čase zistenia prítomnosti DM2T (objavenia diabetu) je „postihnutý“ obvykle „ťažko kardiovaskulárne chorý“ v rámci pôsobenia spomínaných rizikových faktorov a ochorení v dlhom období „pre-diabetu“. Genetická (rodová) zložka má medzi príčinami DM2T silné postavenie. Nie je celkom jasné prečo, ale diabetička (žena) má horšiu prognózu ako diabetik (muž) [4, 5]. Len včasnému odhaleniu diabetikov, ale oveľa lepšie tzv. prediabetikov, môžeme prognózu priaznivo ovplyvniť edukáciou o ochorení a o jeho komplikáciách, nefarmakologickou a farmakologickou liečbou sprivedných rizikových faktorov, ovplyvnením obezity, a tým inzulínovej rezistencia, z ktorej diabetes i jeho komplikácie priamo vyvierajú [6].

## Je u kardiaka treba vždy pátrať po prítomnosti diabetu?

DM2T nemá počas svojho vývoja po mnoho rokov „špecifické“ symptómy. To vysvetľuje, že asi u polovice diabetikov diagnózu rozpoznávame až neskôr. Podľa WHO diagnostikujeme prítomnosť DM2T podľa glykémie nalačno  $\geq 7$  mmol/l (lepšie 2 vyšetrenia) alebo podľa glykémie 2 hodiny po najedení  $\geq 11,1$  mmol/l [7]. Štúdia DETECT-2 (44 000 osôb, 9 štúdií v 5 krajinách) preukázala, že diabetes 2. typu diagnostikujeme veľmi dobre a často u osoby, ktorá má sérový HbA<sub>1c</sub> > 6,5 % a glykému nalačno > 6,5 mmol/l [8]. Podmienkou je, že nejde o gravidnú ženu, o ženu so syndrómom polycystických ovárií, o osobu s hemoglobinopatiou a o akútne ochorenie u vyšetrovanej osoby. Ak je výsledok kombinácie HbA<sub>1c</sub> a glykémie nalačno nediagnostický, je indikovaný orálny glukózotolerančný test (oGTT).

## Čo diabetes spôsobuje v kardiovaskulárnom systéme?

Vzťah medzi zvýšenou KV-morbiditou/mortalitou a glykémiou preukázala štúdia DECODE [9] (viaceré európske kohortové sledovania, v úvode realizované vyšetrenie oGTT), pričom najčastejší je vzťah KV-mortality/morbidity s glykémiou 2 hodiny po jedle [10].

Metaanalýza 37 prospektívnych kohortových štúdií (spolu 447 064 diabetikov) preukázala vyšše riziko mortality pri ischemickej chorobe srdca (IHS) u diabetikov (5 %) než u nedиabetikov (1,6 %) a relatívne riziko (RR) (diabetici versus non-diabetici) bolo vyššie u žien (RR 3,50) než u mužov (RR 2,06) [11]. Vysvetľuje sa to väčším vplyvom diabetu na obezitu, na krvný tlak, na sérové lipidy, na endotelovú dysfunkciu a na systémový (vaskulárny) zápal u žien oproti mužom [12].

Vývoj aterogenézy je pri diabetes mellitus rýchlejší a intenzívnejší. Aterómy majú viac lipidov, intenzívnejší zápal v plakoch, a preto aj intenzívnejšiu trombogenézu pri ruptúre plakov.

V pozadí vývoja DM2T a následného KV-ochorenia je inzulínová rezistencia, ktorá je podmienená geneticky, ale aj vplyvom prostredia: obezita, uvoľňovanie voľných mastných kyselín a voľných kyslíkových radikálov, ktoré spolu bránia aktiváciu inzulínových receptorov a spôsobujú down-reguláciu aktivity Glu-transportéru (GLUT-4) [13]. Chronická inzulínová rezistencia stimuluje sekréciu inzulínu z pankreasu, pokým nevznikne dysfunkcia, neskôr až temer afunkcia B-buniek pankreasu s vývojom hyperglykémie. Hyperglykémia významne podporuje aterogenézu.

V priebehu vývoja diabetu vzniká sprievodná aterogénna dyslipidémia: náraast triacylglycerolov, nízky HDL-cholesterol (HDL-C) a náraast malých denzných LDL-C častic v sére; podporuje sa protrombotický stav (vzrast PAI-1, vzrast faktorov VII a XII, náraast fibrinogénu a pokles tPA v sére), je zvýšená aktivita trombocytov, častý je vývoj diabetickej kardiomyopatie a obvykle vzniká tzv. metabolický syndróm, súčasťou je nižšia produkcia endoteliálnych progenitorových buniek v kostnej dreni, čím viazne reparácia endotelu. V tom prostredí naberá na intenzite vaskulárny zápal, podporujúci makrovaskulárne i mikrovaskulárne (diabetické) poškodenia [14,15].

## Zhodnotenie kardiovaskulárneho rizika u diabetika

Obvykle užívame praktický prístup so zaradením pacienta z hľadiska KV-rizika ako nízko rizikového, stredne rizikového a vysoko rizikového. Tieto odporúčania [1] hodnotia diabetika s aspoň jedným ďalším KV-rizikovým faktorom alebo orgánovým poškodením ako veľmi vysoko rizikového, diabetika bez ďalších rizikových faktorov/orgánového poškodenia ako veľmi rizikového. Rizikové skóre (Framingham, SCORE, DECODE, PROCAM a iné skórovacie systémy), vyvinuté pre nedиabetikov, sa tu nehodí [16, 17].

Prítomnosť albuminúrie (proteinúrie) a sérový biomarker NTproBNP sú prediktormi zvýšenej KV-mortality. Aj subklinická ateroskleróza (koronárne kalcium pri CT-vyšetrení hrudníka) má dobrú predikciu prítomnosti (často tichej) myokardiálnej ischémie, podobne ako index ABI, intimo-medialné zhrubnutie karotickej arterie, rýchlosť šírenia pulzovej vlny a prítomnosť autónomnej kardiálnej neuropatie [18, 19, 20, 21].

## Prístup k riešeniu rizikových faktorov u diabetikov

Prevalencia hypertenzie u DM2T je > 80 % [22]. Hypertenzia sa tu vysvetluje hyperinzulinémiou (vzostup reálnnej reabsorpcie sodíka), zvýšenou aktivitou sympatiku a tiež renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) [23]. Prispievatelia sú obezita, vek a renálne (diabetické) poškodenie. Diabetes a hypertenzia sú aditívnymi rizikovými faktormi pre KV-ochorenie, keďže diabetes zdvojnásobuje KV-riziko diabetika a viac ako strojnásobuje toto riziko u diabetičky, a hypertenzia zvyšuje štvornásobne KV-riziko diabetikov.

To je dôvod, prečo treba liečiť diabetickú hypertenziu. Klinické štúdie preukázali pokles výskytu KV-príhod u diabetikov až k hodnote < 140 a < 85 mm Hg ortuťového stĺpca [24]. Väčší pokles TK viedol k vzostupu výskytu nežiaducích príhod. Posilujeme redukciu váhy a redukciu príjmu soli, ale bez antihypertenzívnej liečby nie sme úspešní. Indikované sú blokátory RAAS (duálna blokáda nepriniesla benefit), kalciové blokátory (veľmi účinné v kombinácii s blokátormi RAAS), ale i diuretičné a betablokátory (pokles krvného tlaku je dôležitejší než malé alterácie metabolického stavu diabetikov). K úprave krvného tlaku väčšina diabetikov potrebuje kombinovanú antihypertenzívnu liečbu.

U DM2T býva (temer vždy) tzv. **aterogénná (diabetická) dyslipidémia** (vzostup triacylglycerolov, triglyceridov, pokles sérovej hladiny HDL-C, vzostup počtu malých denzných LDL-C častíc). Je prítomná nerovnováha v pečeňovom importe a exporte lipidov v prospech prvej možnosti, ktorá vedie k akumulácii tuku v pečeni (non-alcoholic fatty liver disease), ale je prítomná aj iná ektopická akumulácia tukov s lipido-toxicitou (srdce, viscerálne orgány) [25]. Jestvuje vzťah aterogénnej dyslipidémie k vzostupu KV-príhod [26].

V liečbe dominujú svojim efektom aj bezpečnosťou statíny, účinnejšie sú ich vyššie dávky, hlavne u veľmi vysoko rizikových osôb a u osôb s akútym koronárny syndrómom [27]. Vtedy je cieľová hladina dobre liečeného diabetika  $\leq 1,8 \text{ mmol/l}$  u LDL-C v sére alebo redukcia východznej hladiny sérového LDL-C aspoň o 50 %. U diabetikov (len) s vysokým KV-rizikom treba dosiahnuť sérovú hladinu LDL-C  $\leq 2,6 \text{ mmol/l}$ , alebo tiež redukciu východznej hladiny LDL-C o 50 % [27]. Efekt možno posilniť kombináčnou liečbou s ezetimibom [28]. Efekt statínej liečby je podobný u diabetikov i nediatetikov, ale pre vyššie riziko diabetikov je absolútny benefit u diabetikov vyšší. Liečbu statínni treba začať hned pri diagnostikovaní diabetu (a nie až po KV-príhode), ako ukázali mnohé veľké štúdie (CARDS, HPS, ASCOT) [29, 30, 31]. V podskupine pacientov so sérovou hladinou TG  $> 2,3 \text{ mmol/l}$  a HDL-C  $< 0,9 \text{ mmol/l}$  je vhodné pridať liečbu fenofibrátom [32]. Sú už skúsenosti aj s PCSK9 inhibítormi, ktorými sa zapodieva osobitné zelenie v tomto číslе.

Viaceré štúdie našli **abnormality vo zvýšenej agregácii a aktivácii trombocytov** u diabetikov [33]. Z tohto dôvodu je antiagregáčná liečba užitočná i potrebná:

(a) Aspirín (ireverzibilný blokátor aktivity cyklooxygenázy) v dávke 75 –160 mg/denne. Niektoré práce hovoria o menšom efekte ako u nediatetikov a naznačujú potrebu dávkowania 2-krát denne [34]. V primárnej prevencii KV-ochorení u DM2T štúdie naznačili benefit, hoci nepotvrdili jeho štatistikú významnosť. (b) Irreverzibilný blokátor ADP receptora P2Y<sub>12</sub>, klopidogrel je inou alternatívou antiagregáčnej liečby u osôb s intoleranciou/kontraindikáciou k aspirínu v dávke 75 mg/denne. V kombinácnej liečbe s aspirínom v dávke 75–160 mg/d je vhodný pre liečbu pacientov s akútym koronárny syndrómom a u pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI) [35]. Podobné miesto tu majú nové antiagregáčné látky prasugrel (podobný klopidogrelu) a tikagrelor (reverzibilný inhibítorka, ale nonthienopyridín), pričom tikagrelor je účinný a bezpečný aj pri renálnom poškodení [36]. Problémom je t. č. v klinickej praxi liečba osoby s fibriliáciou predsienní (liečená novými perorálnymi antikoagulantmi: dabigatranom, rivaroxabanom, apixabanom, edoxabanom) a náhlym vznikom akútneho koronárneho syndrómu (s liečbou pomocou PCI, v ktorom prípade je potreba duálnej antiagregáčnej liečby 6–12 mesiacov od vykonania PCI) alebo osoba po PCI (pre akútny koronárny syndróm s duálnou antiagregáčnou liečbou), ktorá získa náhle predsieňovú fibriliáciu (pozri SPC nových perorálnych antikoagulantov a tiež Odporučania pre liečbu akútnych koronárnych syndrómov, publikované v našom písomníctve).

## Multifaktoriálne liečebné prístupy u diabetika

U diabetikov volíme v praxi multifaktoriálne liečebné prístupy s riešením všetkých rizikových faktorov (obezity, diéty, fajčenia, hypertenzie, dyslipidémie), ale aj všetkých sprievodných KV-ochorení a komorbidít (ischemickej choroby srdca, srdcového zlyhávania, arytmii, periférneho arteriálneho ochorenia, cerebrovaskulárneho ochorenia). Význam tohto prístupu potvrdili klinické štúdie s globálnym prístupom k liečbe KV-rizikových faktorov a KV-ochorení (STENO – 2 štúdia: pokles príhod o 50 % v priebehu 7,8 rokov sledovania, menší efekt v štúdii ADDITION: pokles výskytu prvej KV-príhody o 17 %, celkovej mortality o 9 %) [37, 38], ale i údaje registra Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart: významný pokles celkovej mortality (3,5 % vs 7,7 %, S) a výskytu KV-príhod (11,6 % vs 14,7 %, S) po 1 roku sledovania (u osôb na plnej liečbe aspirínom, betablokátorm, RAAS blokátorm a statínom oproti osobám, ktoré všetky alebo niektoré spomínané lieky ne-uvívajú) [39].

## Prístup k liečbe ICHS u diabetika

Diabetes prispieva k horšej prognóze pacientov s akútou i chronickou formou ICHS [40]. Je preto potrebné u ICHS zistiť, či liečime diabetika alebo nediatetika. U akútnej formy ICHS je viac dní po príhode vhodné realizovať oGTT na potvrdenie alebo vylúčenie diabetes mellitus s výnimkou, ak hodnoty pri prijatí boli

> 11,1 mmol/l alebo glykémie nalačno > 7,0 mmol/l (aspoň 2-krát kontrolované), kedy je diagnóza DM2T jasná.

Liečebný prístup pri akútnej aj chronickej forme ICHS je podobný u diabetikov i nedиabetikov, u diabetikov je efektívnejší pre zvýšené KV-riziko. Podávajú sa betablokátori, ktoré ulavujú symptómom myokardiálnej ischémie, zlepšujú prognózu po prekonaní akútneho infarktu (pokles výskytu reinfarktov, náhlej srdcovej smrti, arytmii) a benefit liečby tu výrazne prevyšuje mierne metabolické nežiaduce účinky [41], blokátori RAAS hneď po ošetrení akútneho koronárneho syndrómu, hlavne u pacientov s hypertensiou, nízkou ejekčnou frakciou < 40 %, ale aj u chronickej formy ICHS [štúdia HOPE: 25% redukcia infarktov, náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP), KV-mortality, podobne to preukázali štúdie EUROPA, ONTARGET] [42], hypolipidemiká (hlavne statíny). Nitráty sú len symptomatickou liečbou. Kalciové blokátori nondihydropyridíny sú indikované v preventii reinfarktov a mortality ak pacient netrpí dysfunkciou ľavej komory a betablokátori sú súčasne kontraindikované [43]. Dihydropyridíny sú symptomatickou liečbou a liečbou sprievodnej hypertenzie, ivabradín má antianginózny efekt blokovaním If-kanála v pacemakerových bunkách sínusového uzla, pôsobí redukciou srdcovej frekvencie samotne či v kombinácii s betablokátormi, ak je srdcová frekvencia v klúde > 70/min, a má miesto i v liečbe systolického srdcového zlyhávania (štúdia SHIFT) [44, 45]. Indikovaná je antiagregačná liečba a úprava hyperglykémie.

Revaskularizačná liečba u ICHS: asi štvrtina všetkých revaskularizácií je u pacientov s diabetes mellitus. Pre diabetes je charakteristické difúzne aterosklerotické poškodenie epikardiálnych koronárnych artérií, vyššia náhľenosť k restenózam po liečbe PCI, vyššia náhľenosť aj k oklúzii venózneho štoku (v. saphena) po aorto-koronárnom bypass (CABG), a vyššia progresia aterogenézy než u nedиabetikov [46]. Tieto okolnosti vedú k vyšiemu riziku u diabetikov (vrátane dlhodobej mortality), a to bez ohľadu na revaskularizačnú modalitu.

U stabilnej formy ICHS (s výnimkou ≥ 50% stenózy kmeňa ľavej koronárnej artérie, proximálnej stenózy RIA či trojcievneho ochorenia s poruchou funkcie ľavej komory) nemá revaskularizácia väčší benefit ako dobrá medikamentózna liečba. U akútnej formy ICHS (akútny koronárny syndróm) je efekt revaskularizačnej liečby priaznivejší u diabetikov ako u nedиabetikov, lepší ako fibrinolytická liečba [47]. U diabetikov je prognóza lepšia po CABG než po PCI [48]. V prípade PCI je efekt lepší s DES (drug eluting stent) než s BMS (bare metal stent) [49].

## Diabetes a srdcové zlyhávanie

Obe ochorenia sa často vyskytujú spolu a vzájomne nepriaznivo ovplyvňujú prirodzený priebeh každého ochorenia zvlášť. Ide tu hlavne o vysokú prevalenciu rizikových faktorov a ochorení pre vznik srdcového zlyhania (SZ), ktoré je časté u diabetikov (hlavne ICHS,

a hypertenzia sú dôležité). Diabetická dysglykémia prispieva k vzniku diabetickej kardiomyopatie, po ktorej je v skorých štadiách prítomná diastolická dysfunkcia.

Prevalencia srdcového zlyhávania v obecnej populácii je 1–4 % (asi 0,3–0,5 % osôb má obe ochorenia súčasne, t. j. diabetes i SZ). Podľa klinických štúdií osôb so SZ je prevalencia diabetikov 12–30 % a stúpa s vekom [50]. Podľa Framinghamskej štúdie je relatívne riziko pre vznik SZ u diabetikov (45–74 ročných) 2-násobne vyššie oproti nedиabetikom, u diabetičiek je až 6-násobne vyššie [51]. Prítomnosť ďalších rizikových faktorov (diabetes, dyslipidémia, fajčenie) a prítomnosť diabetických (makro- i mikrovaskulárnych) komplikácií zvyšuje riziko vzniku SZ.

Prevalencia diabetu vo všeobecnej populácii je 6–8 %, ale je vyššia u pacientov so symptomatickým SZ (12–30 %), je až 40 % u hospitalizovaných so SZ [52]. Incidenciu diabetu u pacientov so SZ hodnotila talianska štúdia a novodiagnostikovaný diabetes sa vyskytol u 29 % pacientov so SZ oproti 18 % pacientov bez SZ [53].

Diabetická kardiomyopatia je u diabetikov častá. Obvykle vyvoláva diastolickú dysfunkciu [54]. Väčšina týchto pacientov trpí aj hypertensiou a ICHS, a tak vplyv čistej diabetickej kardiomyopatie na ľavokomorovú dysfunkciu je ťažké určiť. Experimentálne štúdie uvažujú o týchto mechanizmoch: akumulácia AGEs, zvýšená tvorba kolagénu a intersticiálnej fibrózy, porucha homeostázy kalciových iónov a porucha signalizácie inzulínu v myokarde, následkom čoho narastá myokardiálna tuhost [55]. Následne aj vplyvom komorbidít (hypertenzia, ICHS) vzniká aj systolická dysfunkcia a symptomatické SZ.

Diabetes zvyšuje morbiditu a mortalitu osôb so SZ. V štúdiu DIABHYCAR (diabetici s hypertensiou a mikroalbuminúriou) bolo SZ hlavnou príčinou rehospitalizácií [56]. V štúdiu BEST (osoby so SZ) diabetes zvyšoval riziko hospitalizácií o 16 % [57] a v štúdiu MERIT-HT (osoby so SZ) mali diabetici 31% výskyt hospitalizácií v priebehu 1 roku, oproti len 24% u osôb bez diabetu [58]. V spomínanej štúdiu DIABHYCAR mali diabetici so SZ až 12-násobne vyššiu ročnú mortalitu než diabetici bez SZ (36 % vs 3 %) [56].

Liečba SZ systolického typu je podobná u diabetikov ako u nedиabetikov, t. j. RAAS blokátori, betablokátori, diuretík, ivabradín, ale i nefarmakologická liečba ako resynchronizačná liečba a transplantácia srdca [59].

Ako vplyvajú antidiabetiká na prognózu pacientov so SZ? Len tiazolidindióny boli v tomto smere prešetrené v klinickej štúdie. Vyvolávajú retenciu sodíka a vody, a tým expanziu objemu krvi, čo zhoršuje/provozuje SZ a hospitalizácie pre SZ. Preto nie sú odporúčané k liečbe diabetikov s rizikom vzniku/zhoršenia SZ [60]. O ostatných antidiabetikách vieme len z podskupinových analýz klinických štúdií, z registrov a observačných štúdií. Metformín je účinným liekom znižujúcim mortalitu asi o 30–35 % a je aj bezpečným liekom [61]. Sulfonylureové liečivá sú bezpečné, ale neutrálne, čo sa týka vplyvu na SZ [62]. Inkretíny – sem patria GLP1 receptorové agonisty, ktoré sú účinnejšou lieč-

bou (liraglutid v štúdii LEADER [63], do ktorej bolo zaraďených 9 340 diabetikov s vysokým KV-rizikom a sledovaných v priebehu po dobu 3,8 roka redukoval výskyt KV-mortality a výskyt nefatálnych infarktov aj cievnych príhod významne o 13 %, tiež významne celkovú mortalitu a infarkty, ale nemal vplyv na mozgové príhody a výskyt hospitalizácií pre SZ. Aj semaglutid v štúdii SUSTAIN 6 [64] veľmi dobre obstaral s významnou redukciami podobného primárneho end-pointu o 26 %, a ostatné podobné látky (lixisenatid, exenatid) neovplyvnili veľké KV-príhody významnejšie ako DPP4 inhibitory. DPP4 inhibitory, ktoré tiež patria k inkretínom, mali neutrálny vplyv na výskyt KV-mortality a výskyt nefatálnych infarktov a mozgových príhod, ale saxagliptin významne zhoršoval výskyt SZ o 27 % v štúdii SAVOR TIMI [65] a alogliptin v štúdii EXAMINE [66] vykazoval trend k zhoršeniu SZ o 19 %, ostatné látky boli v tomto smere v ďalších štúdiach neutrálné. Osobitnú zmienku si zaslúžia SGLT2 inhibitory: empagliflozin v štúdii EMPA-REG OUTCOME [67] (7020 diabetikov 2. typu s prítomným KV-ochorením) ohromne priaznivo ovplyvnil (redukoval významne) výskyt KV-mortality a výskyt nefatálnych infarktov a mozgových príhod o 14 %, ale aj výskyt hospitalizácií pre SZ o 35 %, KV-mortalitu až o 38 % a celkovú mortalitu o 32 %. Štúdia CANVAS s kanagliflozínom napriek podobnému efektu na primárny end-point ako v predošej štúdii, na srdcové zlyhávanie a na renálne príhody ale nepotvrdila vplyv na KV-mortalitu a na celkovú mortalitu a neočakávane stúpol výskyt periférnych amputácií na dolných končatinách a zlomenín. Táto skupina antidiabetík sa hodí jednak k prevencii vzniku SZ, ale aj k liečbe SZ u diabetikov, ale keďže redukuje aj KV-mortalitu, mali by byť v liečbe rizikových diabetikov uprednostňované a výhodná by mohla byť aj ich kombinácia s liraglutidom, keďže aj on významne KV-mortalitu redukoval. Inzulín sa javí byť neutrálnym pri ovplyvnení prognózy osôb so SZ.

### Arytmie a diabetes

Predsieňová fibrilácia (PF) spôsobuje zvýšené riziko vzniku embolickej cievnej mozgovej príhody (CMP) a 2-násobne vyššie riziko mortality z KV-pričin oproti osobám na sínusovom rytle [69]. Diabetes je u pacientov s PF častý (13 %) [70]. Spoločný výskyt PF a diabetu významne zvyšuje riziko celkovej mortality, KV-mortality, CMP a SZ [71]. Perorálna antikoagulačná liečba výrazne znížuje výskyt embolických CMP u diabetikov [72], týka sa to warfarínu, ale i tzv. nových antikoagulancií dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu.

Prevencia náhlnej srdcovej smrti (NSS). NSS zodpovedá za asi 50 % KV-úmrtí, väčšinou pre ventrikulárne tacharytmie, často v priebehu akútneho koronárneho syndrómu či pri štrukturálnom srdciovom ochorení [73,74]. Diabetici majú zvýšené riziko pre NSS, vyššie je u žien a podľa Framinghamskej štúdie je to až 4-násobne vyššie oproti nedиabetikom [75], a podobne v štúdii pacientov diabetikov po prekonanom IM [76]. Profylaktická implantácia kardiovertera je vhodná pre diabetikov s ejekč-

nou frakciou < 35 % a v NYHA triede II–IV [77]. Prevencia vzniku diabetu a jeho globálnej liečby je aj prevenciou NSS.

### Periférne arteriálne ochorenie a diabetes

Vzniká akceleráciou aterogenézy u diabetikov. Klinickým vyšetrením zistujeme u diabetikov jeho prítomnosť, vrátane vyšetrenia ABI (hodnota < 0,9). Prevenciou je liečba hypolipidemická, antihypertenzívna, antiagregčná a antidiabetická [78]. Pátrame po progresii ochorenia (ulcerácie, gangréna) a konzultujeme angiochirurga ohľadom intervenčnej liečby, diabetes zodpovedá za 50 % non-traumatických amputácií dolných končatín [79]. Osobitnou komplikáciou je tzv. diabetická noha, často vedúca k amputácii časti končatiny. V pozadí je neuropatia, trauma, arteriálne ochorenie, infekcia a zápal – často v kombináciách [80].

### Cerebrovaskulárne ochorenie a diabetes

Aj tu je diabetes nezávislým rizikovým faktorom ischemickej CMP s incidenciou 2,5 až 3,5-krát vyššou oproti nedиabetikom. Asi 20 % prípadov ischemickej CMP ide na vrub ochorenia karotíd [81]. Diagnostika ochorenia karotíd je klinická, doplnená zobrazovacou diagnostikou (obvykle ultrasonograficky). U symptomatických pacientov je okrem konzervatívnej liečby vhodná kardiácia end-arterektómia, ev. doplnená stentom [82].

### Mikrovaskulárne ochorenie a diabetes

Z praktického hľadiska ide hlavne o diabetickú nefropatiu. Analyzujeme a monitorujeme glomerulárnu filtráciu a prítomnosť mikroalbuminúrie či proteinúrie. Prevenciou je úprava krvného tlaku, hlavne blokátori RAAS. Vývoj renálnej insuficiencie akceleruje KV-príhody a komplikácie [83].

Retinopatiu riešime v spolupráci s oftalmológom a prevenciou je úprava (dlhodobá) glykémie. Diabetická neuropatia sa rieši aj v spolupráci s neurológmi a prevenciou je opäť dlhodobá úprava glykémie.

### Čo zdôrazniť záverom?

U všetkých KV-ochorení treba pátrať po prítomnosti (pre)diabetu. V prípade prediabetu sa úpravou životného štýlu (úprava váhy, diéta, šport) snažíme brániť vzniku diabetu, alebo jeho vývoj spomaliť.

Ak ide o diabetika, tak sa edukáciou, nefarmakologicou liečbou, liečbou všetkých sprievodných rizikových faktorov a KV-ochorení (globálny liečebný prístup) snažíme ovplyvniť vysokú mortalitu, morbiditu i kvalitu života chorých.

*Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17.*

### Literatúra

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 2017. 8th ed. Dostupné z WWW: <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>.
2. Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD et al. GBD 2010: design, definitions and metrics. Lancet 2012; 380(9859): 2063–2066. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61899-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61899-6)>.

3. Report of the expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1183–1197.
4. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991; 265(5): 627–631.
5. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S et al. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2898–2904.
6. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(1): 3–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-002-1009-0>>.
7. World Health Organization (WHO). Report of a WHO/IDF consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia 2006. ISBN: 978 92 4 159493 6. Dostupné z WWW: <[http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/)>.
8. Colaguri S, Lee CM, Wong TY et al. Glycaemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 145–150. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc10-1206>>.
9. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association Diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354(9179): 617–621.
10. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F et al. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(6): 590–596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.10.007>>.
11. 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(7553): 73–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38678.389583.7C>>.
12. Wanamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2012; 55(1): 80–87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2284-4>>.
13. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414(6865): 799–806. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/414799a>>.
14. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol* 2008; 102(12A): 5L–9L. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.067>>.
15. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262(2): 157–171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x>>.
16. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635–1701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/euroheartj/ehs092>>. Erratum in *Eur Heart J* 2012; 33(17): 2126.
17. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation* 2009; 119(24): 3078–3084. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694>>.
18. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286(4): 421–426.
19. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetolog-*  
gia 2005; 48(1): 156–163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1607-0>>.
20. Anand DV, Lim E, Hopkins D et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006; 27(6): 713–721. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi808>>.
21. Hanssen NM, Huiberts MS, Schalkwijk CG et al. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2012; 35(8): 1731–1735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0178>>.
22. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 2011; 20(6): 348–354. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.3109/08037051.2011.587288>>.
23. Redon J, Cifkova R, Laurent S. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens* 2009; 27(3): 441–451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/JHH.0b013e32831e13e5>>.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1565–1576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806359>>.
25. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes* 2011; 60(1): 47–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db10-0867>>.
26. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61305-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61305-5)>.
27. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of 40 000 patients. *Eur Heart J* 2011; 32(11): 1409–1415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr035>>.
28. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(7): 615–628. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01383.x>>.
29. Colhoun HM, Betteridge DG, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685–696. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)>.
30. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2005–2016.
31. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1151–1157.
32. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D et al. Fibrate effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(2): 267–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0b013e318202709f>>.
33. Santilli F, Formoso G, Sraccia P et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2010; 8(4): 828–837. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03742.x>>.
34. DiChiara J, Bilden KP, Tantry US et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes*

- 2007; 56(12): 3014–3019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db07-0707>>.
- 35.** Patrono C, Andreotti F, Arnesen H et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2922–2932. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/euroheartj/ehr373>>.
- 36.** James S, Dudaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122(11):1056–1067. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796>>.
- 37.** Gaede P, Vedel P, Parving HH et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353(9153): 617–622. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07368-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07368-1)>.
- 38.** Janssen PG, Gorter KJ, Stoll R et al. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract* 2009; 59(558): 43–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3399/bjgp09X394851>>.
- 39.** Anselmino M, Malmberg K, Ohrvirk J et al. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15(2): 216–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJR.0b013e328f335d0>>.
- 40.** Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25(21): 1880–1890. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.027>>.
- 41.** Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(3): 615–629. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007990903533681>>.
- 42.** Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145–153. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200001203420301>>. Erratum in 2000; 342(18):1376. *N Engl J Med* 2000; 342(10): 748.
- 43.** Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1341–1381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl001>>.
- 44.** Fox K, Ferrari R, Böhm M et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9641): 807–816. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61170-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61170-8)>.
- 45.** Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875–885. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1)>. Erratum in Lancet 2010; 376(9757): 1988.
- 46.** Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(4): 766–774. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.041>>.
- 47.** Lagerqvist B, Husted S, Kontny F et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006; 368(9540): 998–1004. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69416-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69416-6)>.
- 48.** Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9670): 1190–1197. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60552-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60552-3)>.
- 49.** Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC et al. Impact of drug-eluting stents among insulin-treated diabetic patients: a report from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1(2): 139–147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2008.02.005>>.
- 50.** Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW et al. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 699–703.
- 51.** Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53(1): 45–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2010.02.010>>.
- 52.** MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29(10): 1224–1240. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/euroheartj/ehn156>>.
- 53.** Amato L, Paolisso G, Cacciatiore F et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *The Osservatorio Geriatrica Regione Campania Group. Diabetes Metab* 1997; 23(3): 213–218.
- 54.** Jarnert C, Melcher A, Caidahl K et al. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(11): 1080–1087. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.08.012>>.
- 55.** Liu JE, Palmieri V, Roman MJ et al. The impact of diabetes on left ventricular-filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7): 1943–1949.
- 56.** Vaur L, Gueret P, Lievre M et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 855–860. Erratum in Diabetes Care 2003; 26(8): 2489.
- 57.** Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 914–922.
- 58.** Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes nad chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005; 149(1): 159–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2004.05.056>>.
- 59.** McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–1847. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>>. Erratum in Eur Heart J 2013; 34(2): 158.
- 60.** Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9541): 1096–1105. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69420-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8)>. Erratum in Lancet 2006; 368(9549): 1770.
- 61.** Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2345–2351.
- 62.** [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)]. GroupIntensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in Lancet 1999; 354(9178): 602.
- 63.** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
- 64.** Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.

- 65.** Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
- 66.** White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.
- 67.** Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
- 68.** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
- 69.** Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285(18): 2370–2375.
- 70.** Levy S, Maarek M, Coumel P et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFa study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99(3): 3028–3035.
- 71.** Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99(2): 295–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/TH07-08-0508>>.
- 72.** Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369–2429. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>>.
- 73.** Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345(20): 1473–1482. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra000650>>.
- 74.** Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22(16): 1374–1450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/euhj.2001.2824>>. Erratum in *Eur Heart J* 2002; 23(3): 257.
- 75.** Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB et al. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998; 136(2): 205–212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/hj.1998.v136.90226>>.
- 76.** Junntila MJ, Barthel P, Myerburg RJ et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm* 2010; 7(10): 1396–1403. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.07.031>>.
- 77.** Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114(10): e385–e484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178233>>.
- 78.** Stettler C, Allemann S, Juni P et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152(1): 27–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2005.09.015>>.
- 79.** Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(22): 2851–2906. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>>.
- 80.** Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C et al. Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42(Suppl 2): S60–S74. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1078-5884\(11\)60012-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1078-5884(11)60012-9)>.
- 81.** Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32(11): 2559–2566.
- 82.** de Boer IH, Rue TC, Cleary PA et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011; 171(5): 412–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.16>>.
- 83.** Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(2): 302–308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012070718>>.