

# Antihypertenzívna liečba v prevencii aterosklerózy u diabetikov

## Antihypertensive treatment in the prevention of atherosclerosis in diabetic patients

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

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

Doručené do redakcie 9. 3. 2021

Prijaté po recenzii 10. 4. 2021

### Abstrakt

Hypertenzia je hlavným rizikovým faktorom (RF) pre vznik ischemickej choroby srdca (asi 50 %), srdcového zlyhávania, cerebrovaskulárneho (asi 60 %) a periférneho arteriálneho ochorenia, renálneho zlyhávania, predsieňovej fibrilácie i celkovej mortality. Aj diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je významným RF vývoja kardiovaskulárnych ochorení (KVO) a väčšina pacientov trpí súčasne aj ťažkou a rezistentnou hypertenziou. Aterosklerotické vaskulárne ochorenie je u DM2T asi 2- až 4-násobne zvýšené vo výskyte: pôsobením hyperglykémie, AGEs a inzulínovej rezistencie, vaskulárnym zápalom, ale aj pôsobením hypertenzie s podporou vývoja endotelovej dysfunkcie a zmenami štruktúry a funkcie vaskulárnej matrix. Účinná antihypertenzívna liečba redukuje výskyt veľkých KV-príhod: cievnych mozgových, infarktov myokardu a srdcového zlyhávania. U DM2T začíname liečbu antagonistami RAAS (štúdia HOPE a EUROPA), ale pre často prítomnú ťažkú či rezistentnú hypertenziu siahame k pridaniu liečby tiazidmi a aj kalciiovými dihydropyridínovými blokátormi. Ak to nepostačuje, pridávame spironolakton. Betablokátory pridávame len vtedy, ak je pre to aj iná indikácia, napr. arytmie, srdcové zlyhávania či nedávno prekonaný infarkt myokardu.

**Kľúčové slová:** aterosklerotické vaskulárne ochorenie – diabetes mellitus 2. typu – hypertenzia – kardiovaskulárne príhody

### Abstract

Hypertension is the main risk factor (RF) for the development of ischemic heart disease (about 50%), heart failure, cerebrovascular (about 60%) and peripheral arterial disease, kidney failure, atrial fibrillation and all-cause mortality. Also diabetes (T2D) is an important RF for the development of cardiovascular (CV) disease and most patients suffer also from severe and resistant hypertension. Atherosclerotic vascular disease in T2D is about 2–4 times more frequent: due to hyperglycemia, AGEs and insulin resistance, due to vascular inflammation, but also due to hypertension supporting endothelial dysfunction and structural and functional changes of vascular matrix. Intensive antihypertensive treatment reduces the occurrence of major CV events: stroke, myocardial infarction and heart failure. In T2D we start with the antagonists of RAAS (HOPE and EUROPA studies), but due to severe or resistant hypertension present often in these patients we usually add-on also thiazide and calcium channel blockers (dihydropyridines). If we need still to add antihypertensive, it usually is spironolactone. Beta-blockers are used only if there is also another indication: arrhythmias, heart failure or recent acute myocardial infarction.

**Key words:** atherosclerotic vascular disease – cardiovascular events – diabetes mellitus type 2 – hypertension

## Epidemiologický úvod

### Výskyt kardiovaskulárnej mortality a hypertenzie

Centrálna a Východná Európa patria k regiónom s najvyšším výskytom kardiovaskulárnej (KV) mortality v rámci Európy. Štatistiky naznačujú, že kardiovaskulárne ochorenie (KVO) tu zapríčiňuje asi 60 % úmrtí v rámci celkovej mortality, pričom 55 % z nich je pre ischemickú chorobu srdca a 33 % pre cievne mozgové príhody [1].

Asi 60–62 % cievnych mozgových príhod (CMP) vo svete a asi 50 % prípadov ischemickej choroby srdca (ICHS) spôsobuje hypertenzia [2]. Vo svete prevalencia nekontrolovanej hypertenzie, pri zohľadnení veku po-

stihnutého, činí 30 % u mužov a 25 % u žien. Ale stúpa stále počet osôb s nekontrolovanou hypertenziou, pravdepodobne nárastom populácie vo svete a starnutím populácie [3].

## Hypertenzia

Hypertenzia je hlavným rizikovým faktorom pre vznik ICHS, srdcového zlyhávania, cerebrovaskulárneho ochorenia, periférneho arteriálneho ochorenia, renálneho zlyhávania, predsieňovej fibrilácie i celkovej mortality [4].

Observačné štúdie preukázali, že mortalita v dôsledku ICHS a CMP stúpa progresívne od systolického tlaku krvi (TK) 115 mm Hg a diastolického TK 75 mm Hg. Pre pacientov vo veku 40–70 rokov každý vzostup systolického tlaku o 20 mm Hg alebo diastolického tlaku o 10 mm Hg zdvojnásobuje riziko vzniku KV-ochorenia, až po hranicu TK 185/115 mm Hg [5] (riziko je iste zvýšené i pri vyšších hodnotách TK, ale nemáme už pre to dostatok údajov zo štúdií či registrov).

Prevalencia hypertenzie významne stúpa s vekom, ale i s nadváhou/obezitou a u diabetikov [4]. Asi 13 % liečených hypertenzív trpí rezistentnou hypertenziou, kedy nie je TK kontrolovaný troma antihypertenzívami v dostatočne vysokých dávkach, a jedným z nich sú tiazidové diuretiká [6].

Jestvujú viaceré rizikové faktory (i markery) vývoja hypertenzie: narastajúci vek, etnicita, rodinný výskyt hypertenzie, genetické faktory, nižší socioekonomický stav osoby, nadváha/obezita, nižšia fyzická aktivita, fajčenie, psychosociálny stres, syndróm spánkového apnoe a tiež diéta, hlavne vyšší príjem soli, tukov a alkoholu, ale menší príjem draslíku [5].

Významne KV-rizikovými hypertenzívami sú pacienti, ktorí súčasne trpia chronickou obličkovou chorobou (eGF < 60 ml/min), ale aj obézni pacienti, chorí s metabolickým syndrómom a diabetom 2. typu (> 70 % z nich má hypertenziu, ale vo vlastnej mojej praxi ju majú všetci) [7].

Desaťročné riziko vzniku KV-príhody u žien (30- až 74-ročných) s nekontrolovanou hypertenziou býva asi 6 % a asi polovicu týchto prípadov možno redukovať dobrou (liečbou) kontrolou TK [6].

Osobitným typom hypertenzie je izolovaná systolická hypertenzia, býva tu redukovaná elasticita artérií a objavuje sa častejšie u žien a vo vyššom veku. Problémom tu častejšie býva i nižší diastolický tlak, nakoľko pri hodnotách < 70 mm Hg klesá perfúzia koronárneho riečiska [8]. Aj pulzový tlak odráža stav tuhosti arteriálnej steny a asocjuje s nárastom výskytu infarktu myokardu. Pulzový tlak je tlakový rozdiel medzi systolickým a diastolickým TK a predikuje i ďalšie KV-príhody. Vypovedá to o význame arteriálnej tuhosti pri podpore aterosklerózy a pri vývoji hypertrofie ľavej komory. Arteriálna tuhosť v oblasti karotíd je tiež rizikovým faktorom vzniku CMP [9].

## Mechanizmy vzniku hypertenzie u diabetikov 2. typu

U starších osôb (≥ 55–60 rokov) býva častejšia izolovaná systolická hypertenzia a zvykne asociovať so zvýšenou

tuhosťou aorty i artérií. Aj DM2T býva v tomto veku často rozpoznávaný a iste participuje na tejto hypertenzii [10].

S nárastom váhy nastáva aktivácia sympatiku za účelom zvýšenia lipolýzy, ale „daňou“ za to býva podpora vzniku (progresie) hypertenzie, ktorá asocjuje s inzulínovou rezistenciou a s leptínom, angiotenzínom II a s adipokínmi [11].

Pacienti so syndrómom obštrukčného spánkového apnoe majú zvýšené koncentrácie katecholamínov (sérum, moč), pôsobením arteriálnej desaturácie počas apnoe vzniká aktivácia chemoreceptorov v karotickom teliesku v noci a podporuje to nárast TK [12].

Renálny mechanizmus vzniku hypertenzie je neschopnosť (získaná či vrodená) obličky vylučovať sodík pri bežnej diéte. Okrem vzostupu tlaku sodík podporuje aj kontrakcie hladkosvalových arteriálnych buniek (vazokonstrikcia), a tým prispieva k orgánovým komplikáciám hypertenziou ale aj podporou aterosklerózy [13].

### Vaskulárne mechanizmy vzniku hypertenzie:

- V patogeneze vzniku, ale i pri progresii hypertenzie hrajú úlohu aj alterácie štruktúry a funkcie malých i veľkých artérií
- Ide hlavne o vznik dysfunkcie endotelu, ktorý potom neprodukuje a neuvolňuje dostatočné množstvo NO, ale naopak podporuje produkciu proinflamačných, protrombotických a rastových faktorov
- Úlohu tu hrajú aj produkty zvýšeného oxidatívneho stresu (t. j. reaktívne kyslíkové radikály) [14]

Aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) je tiež významným mechanizmom, ktorý prispieva k endotelovej dysfunkcii, k vaskulárnej remodelácii a k hypertenzii – tiež je to akcelerátor aterosklerózy (podporou vazokonstrikcie, tvorbou voľných kyslíkových radikálov, podporou vaskulárneho zápalu, vaskulárnou remodeláciou a podporou intenzity procesu aterosklerózy). Produkcia aldosterónu podporuje reabsorpciu sodíka v obličke, podporuje vaskulárny zápal, proces vývoja tuhosti artérií, ale i fibrotizáciu srdca, ciev i obličiek [15].

## Diabetes mellitus 2. typu, hypertenzia a ateroskleróza

DM2T je systémové ochorenie, ktoré podporuje progresiu KVO, a tým aj KV-mortalitu na ICHS, na cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne ochorenia, pre srdcové zlyhávania a pre predsieňovú fibriláciu.

Aterosklerotické vaskulárne ochorenie je u DM2T asi 2- až 4-násobne zvýšené vo výskyte ICHS, KV-mortality, celkovej mortality (oproti nediabetikom) [16]. Spôsobuje to samotný diabetes hyperglykémiou, inzulínovou rezistenciou, tvorbou a následne aktivitou produktov pokročilej glykácie (AGEs – Advanced Glycated Endproducts) a tiež podporou vaskulárneho zápalu, ale aj hypertenzia, ktorá DM2T obvykle sprevádza. Oba stavy (DM2T i hypertenzia) sú silnými rizikovými faktormi vzniku srdcového zlyhávania i výskytu predsieňovej fibrilácie, čo tiež zhoršuje prognózu diabetikov [17–19].

**Diabetické vaskulárne ochorenie** podporujú tieto mechanizmy (pričom na viacerých sa podieľa aj hypertenzia, aj dyslipidémia a je ťažko tieto vplyvy separátne izolovať) [20]:

- **endotelová dysfunkcia:**
  - vzostup aktivácie nukleárneho faktora kappa B (NF-κB)
  - redukcia produkcie NO, tiež dostupnosti prostacyklínu
  - vzostup aktivity endotelínu 1, angiotenzínu II, COX-2 aktivity, tromboxanu, voľných kyslíkových radikálov, produktov peroxidácie – lipidov
- **vaskulárne hladkosvalové bunky a vaskulárna matrix:**
  - vzostup proliferácie a migrácie hladkosvalových buniek do intimy
  - vzostup degradácie vaskulárnej matrix
  - zmena zloženia matrix
- **vaskulárny zápal:**
  - vzostup produkcie a aktivity IL1 beta, IL6, CD36, MCP1
  - vzostup produkcie a aktivity ICAMs, VCAMs, selektínov
  - vzostup aktivity protein kinázy C
  - vzostup produkcie AGEs

## Liečebný prístup k hypertenzii u diabetikov 2. typu – jestvuje tu i ovplyvnenie aterosklerózy?

Viaceré triedy (látky) antihypertenzív sú obzvlášť účinné pri redukcii rizika vzniku KVO či progresie KVO u diabetikov [21]. Cieľom liečby u diabetikov z hľadiska historického bolo upraviť TK na cieľové hodnoty  $\leq 130/80$  mm Hg, ale dnes (na základe nedávnych klinických štúdií) sme spokojní s hodnotami TK  $\leq 140/85-90$  mm Hg [22], ale možno ísť nižšie, ak to pacient toleruje. Tieto hodnoty je tiež ťažko dosiahnuť, potrebujeme k tomu kombinovanú antihypertenzívnu liečbu (nezriedka s použitím 3–4 antihypertenzív) [22].

Významná štúdia [23] analyzovala relatívnu redukciu (RR) rizika výskytu vážnych (hlavne makrovaskulárnych) KV-príhod pomocou antihypertenzívnej liečby (podľa redukcie systolického TK): 1. RR pre výskyt infarktu myokardu (fatálneho i nefatálneho) je redukované o 12 % na 10 mm Hg poklesu systolického TK, 2) RR pre výskyt CMP (fatálnej i nefatálnej) je redukované o 19 % na 10 mm Hg poklesu systolického TK, 3) RR pre amputácie alebo úmrtie na periférne arteriálne ochorenie je redukované o 16 % na 10 mm Hg poklesu systolického TK, 4) RR pre srdcové zlyhávanie je redukované o 12 % na 10 mm Hg poklesu systolického TK (väčšinou ide o aterosklerotické KVO s príhodami).

## Čo je založené na dôkazoch v liečbe hypertenzie u diabetikov

- **Cieľové hodnoty TK** pri liečbe hypertenzie treba **individualizovať** zohľadnením KV-rizika pacienta a možnosti potenciálnych nežiaducich účinkov liečby. Snažíme sa dosiahnuť hodnoty TK  $< 140/90$  mm Hg, ale v prípade pacientov s vyšším KV-rizikom je to

$< 130/80$  mm Hg, ak to chorý toleruje. Dôležitým výsledkom je v tomto smere štúdia ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure), v ktorej boli pacienti zaradení do ramena štandardnej antihypertenzívnej liečby so systolickým TK  $< 140$  mm Hg, alebo do ramena intenzívnej liečby so systolickým TK  $< 120$  mm Hg. Išlo o súbor 4 733 diabetikov vo veku 40–79 rokov s KVO alebo s viacerými KV-rizikovými faktormi. V ramene intenzívnej kontroly TK nedošlo k redukcii „veľkých“ KV-príhod (nefatálneho IM, cievnych mozgových príhod i KV-mortality), ale došlo k významnej 41% redukcii výskytu cievnych mozgových príhod, ale za cenu nárastu nežiaducich účinkov liečby (vzostup sérového kreatinínu a elektrolytových abnormalít) v tomto ramene liečby [24].

- **RAAS antagonisty**, t.j. ACE-inhibítory a blokátory receptora (AT 1) pre angiotenzín II (ARB) sú hlavnými antihypertenzívami u diabetikov – priaznivo vplyvajú na diabetickú nefropatiu a majú významný KV-benefit [21,24]. ACE inhibítory patria do kategórie tzv. 1<sup>st</sup> line treatment u diabetikov: štúdia HOPE (ramipril) preukázala redukciu RR pre výskyt KV-mortality – výskyt infarktov myokardu a výskyt CMP o 25 % ( $p = 0,004$ ) a pre redukciu nefropatie o 24 % ( $p = 0,027$ ) a podobný výsledok mala i štúdia EUROPA (podskupina diabetikov, perindopril) a podobný bol výsledok i metaanalýzy štúdií s ACE inhibítormi [21]. Výsledky zo štúdií s ARB sú menej robustné oproti štúdiám s ACE inhibítormi, využívame ich hlavne u chorých s nežiaducimi účinkami (obvykle kašeľ) u ACE-inhibítorov [25].
- **Kalciové blokátory dihydropyridínového typu** (amlodipín, felodipín, nitrendipín a pod) sú obvykle dobre tolerované a efektívne redukujú krvný tlak – patria v tomto efekte k najúčinnnejším antihypertenzívam. Isté štúdie naznačujú, že majú klinický benefit pri redukcii výskytu KV-príhod podobný alebo i lepší, než je tomu u nediabetikov.
- **Tiazidové diuretiká** – istá obava tu bola pre nežiaduce účinky tiazidov na glykémiu a na sérové lipidy (hlavne triacylglyceroly). Klinické štúdie s indapamidom a chlortalidonom (do ktorých boli i diabetici zaradení) však preukázali KV-benefit u všetkých pacientov, teda aj u diabetikov. ADVANCE štúdia (indapamid,  $> 11\ 100$  pacientov s diabetom) preukázala významný KV-benefit liečby, tiež metaanalýza štúdií [21,26].
- **Betablokátory** dnes nepatria do štandardnej antihypertenzívnej liečby a užívame ich u hypertonikov (aj u diabetikov) vtedy, ak sú pre ich použitie aj iné dôvody: arytmie, srdcové zlyhávanie (systolické) a včasné obdobie po prekonanom infarkte myokardu (asi 1, niekedy 2 roky) [21].
- V odporúčaníach pre antihypertenzívnu liečbu sa dostal dnes **spironolaktón** do pozície použitia ďalšieho antihypertenzíva, ak pacient patrí do kategórie osôb s rezistentnou hypertenziou (užíva ACE-inhibítory či ARB, tiazidové diuretikum a kalciový blo-

kátor – a TK nie je stále kontrolovaný). Postupujeme tak aj u diabetikov, ktorí v týchto prípadoch často vtedy majú chronickú obličkovú chorobu, podporujúcu vývoj hypertenzie i výskyt KV-príhod, aby sme u nich ovplyvnili priaznivo ich prognózu. Použitie ďalších antihypertenzív je niekedy potrebné, hlavne ak ide o pacienta s renálnou insuficienciou – a takých je medzi diabetikmi mnoho. Jasně pravidlá tu už nie sú stanovené, ide skôr o skúsenosti lekára, ktorý sa o týchto pacientov stará. Siahame obvykle po urapidile, podávanom viackrát denne, alebo po ďalších liekoch, napr. alfablokátoroch, ev. po ďalších, napr. po rilmenidíne.

## Posolstvo

Výskyt diabetu ohromne stúpa a trend sa asi zatiaľ zachová. Diabetes zvyšuje KV-riziko ohromne a väčšina makrovaskulárnych komplikácií má aterosklerotické pozadie. V oblasti liečby diabetu v poslednej dekáde nastali ohromné a priaznivé zmeny (nové antidiabetiká), ktoré by mali prognózu chorých zlepšiť (a tieto liečivá redukujú aj krvný tlak). Antihypertenzívna liečba má pevné miesto v liečbe DM2T, ktorou vieme priaznivo ovplyvniť KV-prognózu postihnutých.

Je pre pacientov potrebné, aby sme v klinickej rutínnej praxi aplikovali naše poznatky (a výsledky klinických štúdií) u DM2T okamžite pri diagnostike ochorenia, a aby sme tak zlepšili ich KV-prognózu.

## Literatúra

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095–2128. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)>.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare, Seattle, University of Washington. 2015. Informácie dostupné z WWW: <<http://healthdata.org>>.
- Danaei G, Finucane MM, Lin JK et al. National, regional and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants *Lancet* 2011; 377(9765): 568–577. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62036-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62036-3)>.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(4): e38–e360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>>.
- James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507–520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.284427>>.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011; 124(9): 1046–1058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189>>.
- Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; 380(9841): 601–610. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60987-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60987-8)>.
- Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P et al. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(15):1952–1967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.064>>.
- van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(19): 2116–2125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.888>>.
- Burt V, Whelton P, Rocella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25(3): 305–313. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.25.3.305>>.
- Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015; 116(6): 976–990. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303604>>.
- Taylor KS, Murai H, Millar PJ et al. Arousal from sleep and sympathetic excitation during wakefulness. *Hypertension* 2016; 68(6): 1467–1474. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08212>>.
- Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease: N Engl J Med 2010; 362(7): 590–599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907355>>.
- Ridker PM. From CRP to IL-6 to IL-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016; 118(1): 145–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>>.
- Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006; 24(6): 983–991. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000226182.60321.69>>.
- Preis SR, Hwang SJ, Coady S et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950–2005. *Circulation* 2009; 119(13): 1728–1785. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176>>.
- Gore MO, Patel MJ, Kosiborod M et al. Diabetes mellitus and trends in hospital survival after myocardial infarction, 1994–2006, NRMI. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(6): 791–797. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965491>>.
- Standl E, Schnell O, McGuire DK. Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes. *Circ Res* 2016; 118(11):1830–1843. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306924>>.
- Huxley RR, Filion KB, Konety S et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108(1): 56–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.004>>.
- Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(5 Suppl): S35–S42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.055>>.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(6): 603–615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.18574>>.
- Standards of medical care in diabetes – 2016: summary of revisions. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl 1): S4–S5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-S003>>.
- Adder AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): a prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 412–423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>>.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. ACCORD study group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1575–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>>.
- Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015; 132(8): 691–718. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000230>>.
- Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26(2):165–179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2015.05.005>>.