

Komentár k novým odporúčaniam pre manažment dyslipidemií a kardiovaskulárne riziko z pohľadu diabetes mellitus

Comments on the new recommendations for dyslipidemia and cardiovascular risk management with regard to diabetes mellitus

Branislav Vohnout¹⁻⁴, Ingrid Bugáňová⁵

¹Ústav výživy, FOaZOŠ SZU v Bratislave

²Koordináčne centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, SZU v Bratislave

³Ústav epidemiológie LF UK v Bratislave

⁴Diabeda s.r.o., Bratislava

⁵MEDIVASA s.r.o., Žilina

✉ doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD. | bvohnout@yahoo.com | www.szu.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 7. 1. 2020

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 10. 1. 2020

Abstrakt

V roku 2019 boli publikované dve dôležité odporúčania pre prevenciu kardiovaskulárnych ochorení u diabetikov a prediabetikov a pre diagnostiku a liečbu dyslipidemií (ESC/EASD 2019, ESC/EAS 2019). Obidve priniesli niektoré nové informácie pre stratifikáciu rizika a liečbu dyslipidemií u pacientov s ochorením diabetes mellitus (DM). Podľa nových odporúčaní diabetici a priori v závislosti od prítomnosti orgánových postihnutí, prítomnosti rizikových faktorov, veku a dĺžky trvania DM spadajú do 3 kategórií rizika: veľmi vysokého, vysokého a stredného kardiovaskulárneho rizika. Najvýznamnejšou zmenou v nových guidelines je významné zníženie cieľových hladín LDL-C a nutnosť zníženia LDL-C o $\geq 50\%$ pre kategóriu veľmi vysokého ($< 1,4$ mmol/l) a vysokého rizika ($< 1,8$ mmol/l) a nová cieľová hodnota pre stredné riziko ($< 2,6$ mmol/l).

Kľúčové slová: diabetes mellitus – dyslipidémia – LDL-C – odporúčania – riziko

Abstract

Two important guidelines for prevention of cardiovascular disease in diabetes and prediabetes and for the management of dyslipidaemias were published in 2019 (ESC/EASD 2019, ESC/EAS 2019). Both present new information on risk stratification and treatment of dyslipidemias in patients with diabetes. According the new recommendations diabetics are a priori at very-high, high or moderate cardiovascular risk based on presence of target organ damage, other major risk factors, age and duration of diabetes. The most important change in the guidelines is significant shift towards lower LDL-C treatment goals and a minimum 50 % reduction, together with reaching the tailored goal for very-high (< 1.4 mmol/l) and high (< 1.8 mmol/l) risk categories and a new goal (< 2.6 mmol/l) for moderate risk.

Key words: diabetes – dyslipidemia – LDL-C – recommendation – risk

Úvod

Prítomnosť ochorenia diabetes mellitus (DM) vo všeobecnosti predstavuje viac ako 2-násobné riziko kardiovaskulárnych príhod: ischemická choroba srdca – ICHS, ischemická cievná mozgová príhoda – CMP a kardiovaskulárne úmrtia, nezávisle od iných rizikových faktorov [1,2]. Toto zvýšené

relatívne riziko vaskulárnych príhod spojené s DM je väčšie v mladšom veku a u žien. Navyše, prítomnosť DM spôsobuje, že ženy s DM nie sú chránené pred predčasným výskytom kardiovaskulárnych ochorení, tak ako tomu je u žien vo všeobecnej populácii [3,4].

Inzulín má významnú úlohu v regulácii metabolizmu plazmatických lipoproteínov, a preto neprekvapuje, že pri DM je veľmi vysoký výskyt dyslipoproteinémie (DLP). DLP a DM predstavujú 2 závažné nezávislé rizikové faktory aterosklerózy, ktorých súčasný vplyv zvyšuje riziko kardiovaskulárnych (KV) príhod a úmrtí. Dyslipidémia je tak jedným z kľúčových rizikových faktorov KV-ochorenia pri DM. Je preto logické, že diagnostika a liečba DLP patrí k základným postupom v prevencii diabetickej makroangiopatie, ktorá je príčinou vyššej kardiovaskulárnej mortality u pacientov s DM 1. typu (DM1T) aj DM 2. typu (DM2T) [5,6].

V roku 2019 boli publikované 2 dôležité odporúčania: pre prevenciu kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s diabetom ako aj u prediabetu (ESC/EASD 2019) a pre diagnostiku a liečbu dyslipidémii (ESC/EAS 2019) [2,7]. Obidve priniesli niektoré nové informácie pre stratifikáciu rizika a liečbu dyslipidémii u pacientov s DM. S prihliadnutím na národné špecifiká a indikačné obmedzenia budú vhodným základom pre manažment dyslipidémii a kardiovaskulárneho rizika aj u pacientov s DM na Slovensku. Novinkou je tiež používanie definície aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (ASKVO, resp. v originálnom texte Atherosclerotic Cardiovascular Disease – ASCVD) namiesto širšej definície kardiovaskulárne ochorenie.

Definícia rizika u pacientov s DM

Tak ako aj v predchádzajúcich guidelines, vychádza stratifikácia kardiovaskulárneho rizika z výpočtu SCORE a z presne definovaných skupín pacientov, ktorí sú automaticky zara-

dení do jednej z rizikových kategórií (tab. 1). V predchádzajúcich odporúčaníach z roku 2016 [8] boli diabetici zaradení v závislosti od prítomnosti poškodenia cieľových orgánov alebo iného hlavného rizikového faktora do veľmi rizikovej kategórie. Všetci pacienti s DM2T bez komplikácií alebo bez rizikových faktorov boli zaradení do vysokého rizika. Pridané bolo konštatovanie, že niektorí mladí pacienti s DM1T bez komplikácií a prítomnosti rizikových faktorov môžu mať stredné alebo nízke riziko. Nové odporúčania rozdeľujú diabetikov do 3 kategórií (tab. 2): 1. diabetici s orgánovým postihnutím alebo prítomnosť najmenej 3 veľkých rizikových faktorov spadajú do **veľmi vysokého** kardiovaskulárneho rizika; 2. pacienti s DM bez orgánového poškodenia, s dobou trvania DM ≥ 10 rokov alebo s ďalším rizikovým faktorom majú **vysoké riziko** a 3. novinkou je zaradenie mladých pacien-

Tab. 2 | Kategórie rizika u pacientov s DM. Upravené podľa [2]

veľmi vysoké riziko	pacienti s DM a preukázaným KV-ochorením alebo iným poškodením cieľového orgánu alebo prítomnosťou najmenej 3 hlavných rizikových faktorov* alebo skoro vzniknutý DM1T s dobou trvania >20 rokov
vysoké riziko	pacienti s DM bez orgánového poškodenia, s dobou trvania DM ≥ 10 rokov alebo s ďalším rizikovým faktorom
stredné riziko	mladí pacienti (s DM1T do veku < 35 rokov; DM2T do veku < 50 rokov) s trvaním diabetu < 10 rokov, bez ďalších rizikových faktorov

* - vek, artériová hypertenzia, dyslipidémia, fajčenie, obezita

Tab. 1 | Kategórie kardiovaskulárneho rizika. Upravené podľa [7]

veľmi vysoké riziko	vysoké riziko	stredné riziko	nízke riziko
klinicky alebo zobrazovacou metódou preukázané KV-ochorenie aterosklerotickej etiológie (ASKVO): ASKVO zahŕňa predchádzajúci AKS (IM alebo nestabilnej AP), stabilnú AP, koronárnu revaskularizáciu (PCI, CABG a iné arter. revaskularizácie), CMP a TIA a ICHDK za ASKVO jednoznačne preukázané zobrazovacou metódou považujeme nález postihnutia viacerých koronárnych tepien so stenózou 2 veľkých epikardiálnych tepien > 50 %, alebo významné AS zmeny karotíd detegované USG	významné zvýšenie izolovaného rizikového faktora, hlavne TC > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l alebo TK ≥ 180/110 mm Hg	mladí pacienti (s DM1T do veku 35 rokov; DM2T do veku 50 rokov) s trvaním diabetu < 10 rokov, bez ďalších rizikových faktorov	vypočítané riziko fatálnej KV-príhody pomocou SCORE < 1 %
DM s orgánovým postihnutím*, alebo prítomnosť najmenej 3 veľkých RF; skoro vzniknutý DM1T s dobou trvania > 20 rokov	pacienti s FH bez ďalších veľkých rizikových faktorov	vypočítané riziko fatálnej KV-príhody pomocou SCORE ≥ 1 % a < 5 %	
CKD 4. a 5. stupňa (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)	pacienti s DM bez orgánového poškodenia, s dobou trvania DM ≥ 10 rokov alebo s ďalším rizikovým faktorom		
vypočítané riziko fatálnej KV-príhody pomocou SCORE ≥ 10 %	CKD 2. a 3. stupňa (eGFR 30–59 l/min/1,73 m ²)		
FH s ASKVO alebo aspoň jedným ďalším veľkým rizikovým faktorom	vypočítané riziko fatálnej KV-príhody pomocou SCORE ≥ 5 % a < 10 %		

to (s DM1T do veku 35 rokov; DM2T do veku 50 rokov) s trvaním diabetu < 10 rokov a bez ďalších rizikových faktorov do kategórie stredného rizika. Použitie tejto kategórie u pacientov s DM má z nášho pohľadu niekoľko slabín. Určenie reálneho trvania diabetu je u podstatného počtu pacientov s DM2T zložitá (často trvá nediagnostikovaný relatívne dlhý dobu). Berúc do úvahy nárast obezity [9] v Európe aj u mladšej populácie možno predpokladať, že aj u pacientov do veku 50 rokov môže byť významné množstvo pacientov falošne vyhodnotených s trvaním menej ako 10 rokov, a tak dôjde k podhodnoteniu reálneho rizika. Navyše je otáznosť, aké reálne množstvo pacientov s DM, hlavne 2. typu, nemá iný rizikový faktor, a teda bude patriť do stredného rizika.

Zaujímavosťou je tiež rozdiel v definícii **cieľového orgánového poškodenia** medzi ESC/EAS 2019 a ESC/EASD 2019 guidelines. ESC/EAS 2019 ho definuje ako mikroalbuminúriu, retinopatiu alebo neuropatiu. ESC/EASD 2019 ako proteinúriu, zhoršenie obličkových funkcií definované ako eGFR < 30 ml/min/1,73 m², hypertrofiu ľavej komory alebo retinopatiu. Z pohľadu bežnej klinickej praxe bude asi racionálne využívať všetky spomenuté komplikácie ako kvalifikujúce pre veľmi vysoké riziko. Úsmevne tiež pôsobí nesúlad medzi farebným označením veľmi vysokého a vysokého rizika v tabuľkách oboch guidelines. Novinkou je v texte odporúčani uvádzaná nová kategória, tzv. **extrémneho rizika**, s požiadavkou maximálnej intenzity intervencie, ktorá zahŕňa pacientov s opakovanou aterotrombotickou príhodou v priebehu 2 rokov od prvej príhody pri zavedenej liečbe.

Stanovovanie lipidových parametrov

Aj keď stanovenie LDL-C je odporúčané ako primárna analýza pre skrining, diagnózu a liečbu dyslipidémie, berúc do úvahy potenciálnu nepresnosť stanovenia LDL-C a možné podhodnocovanie množstva cholesterolu prenášaného LDL, a tiež celkovej koncentrácie apoB obsahujúcich lipoproteínov (a tým podhodnotenia rizika ASKVO) u pacientov s DM, s vysokými hladinami TAG alebo veľmi nízkou hladinou LDL-C, nové lipidové guidelines odporúčajú u takýchto pacientov meranie apoB a nonHDL-C ako súčasť rutinej analýzy lipidov pre posúdenie rizika. ApoB môže byť u týchto pacientov použité ako alternatíva LDL-C pre diagnostiku, skrining a manažment liečby, a mohlo by byť preferované pred nonHDL-C. Stanovenie nonHDL-C však nie je spojené s dodatočnými nákladmi. Guidelines odporúčajú rutinné vyšetrenie hladiny TAG (obzvlášť u pacientov s DM a metabolickým syndrómom)

a tiež stanovenie HDL-C pre ďalšie posúdenie rizika pomocou SCORE, keďže nízka hladina HDL-C predstavuje zvýšenie rizika. Novinkou v odporúčaníach je, že by malo byť u všetkých pacientov aspoň raz v živote zvažované vyšetrenie koncentrácie lipoproteínu(a) – Lp(a) na identifikáciu tých osôb, ktoré majú dedične veľmi vysoké hladiny Lp(a) ≥ 180 mg/dl (≥ 430 nmol/l), a tým veľmi vysoké celoživotné riziko ASKVO, ktoré je obdobné s rizikom u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

Aj keď samotné lipidové odporúčania hovoria, že meranie lipidových parametrov bez predchádzajúceho lačnenia môže byť použité pre všeobecný skrining, v prípade pacientov s DM toto nepovažujeme za praktické a ani vhodné, keďže zvyčajne u takýchto pacientov vyšetrujeme rutinne aj hladinu glykémie nalačno. Navyše nelačnenie môže u pacientov s DM ešte viac ovplyvniť stanovenie LDL-C.

Cieľové hodnoty lipidov a lipoproteínov

V súlade s predchádzajúcimi odporúčaniami ostáva LDL-C primárnym liečebným cieľom. Je zdôrazňované, že redukcia rizika ASKVO je závislá od veľkosti poklesu LDL-C, pričom benefit spojený s redukciami LDL-C nie je špecifický len pre statíny. Nemenej dôležité je tiež konštatovanie, že nie je stanovená dolná hranica hladiny LDL-C, od ktorej by došlo k významnému benefitu na KV-riziko, alebo ktoré by bolo spojené s poškodením zdravia. Sekundárnym cieľom liečby je hladina nonHDL-C (o 0,8 mmol/l vyššia ako cieľová hladina LDL-C pre danú rizikovú kategóriu) a apoB, čo treba využívať hlavne u pacientov so zvýšenými TAG a s DM.

Nové cieľové hodnoty LDL-C pre kategórie veľmi vysokého, vysokého a stredného rizika sú z pohľadu bežnej klinickej praxe najvýznamnejšou zmenou oproti predchádzajúcim odporúčaniam (tab. 3). Tento posun k nižším cieľovým hodnotám vychádza z nových dôkazov z klinických štúdií a z pohľadu pacientov s DM je dôležité, že efekt redukcie LDL-C v týchto štúdiách bol porovnateľný, respektíve dokonca výraznejší ako u nediabetikov [10]. Pre bežnú klinickú prax to znamená, že v princípe žiadny pacient s DM, ktorý je dobre manažovaný, nemá mať hladinu LDL-C ≥ 2,6 mmol/l, samozrejme s ešte nižšou cieľovou hladinou u tých, ktorí sú vo veľmi vysokom a vysokom riziku.

Nemenej dôležitou zmenou je aj dôraz na ≥ 50% redukciu hladiny LDL-C u pacientov v kategórii veľmi vysokého a vysokého rizika. Kým predchádzajúce guidelines odporúčali dosiahnutie cieľovej hodnoty, alebo redukciu LDL-C aspoň

Tab. 3 | Cieľové hodnoty LDL-C, nonHDL-C a apoB

riziko	nízké	stredne zvýšené	vysoké	veľmi vysoké	extrémne*
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6	< 1,8 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou	< 1,4 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou	< 1,0
nonHDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	-	< 1,0	< 0,8	< 0,65	< 0,55

* pacienti s opakovanou aterotrombotickou príhodou v priebehu 2 rokov od prvej príhody pri zavedenej liečbe

o 50 %, súčasné guidelines vyžadujú cieľovú hodnotu a redukciu LDL-C aspoň o 50 %. Z nášho pohľadu preto stojí požiadavka redukcie LDL-C o minimálne 50 % nadradene nad cieľovou hodnotou, čo značí, že **treba vždy znížiť LDL-C o minimálne 50 %**, aj keby menšie zníženie viedlo k dosiahnutiu cieľových hodnôt LDL-C.

Nie úplne šťastne sú v ESC/EASD 2019 guidelines a v sekcii venovanej DM v ESC/EAS guidelines uvádzané ciele liečby len pre pacientov s DM2T (tab. 4), aj keď v texte autori uvádzajú fakt, že pacienti s DM1T majú porovnateľný benefit z redukcie LDL-C ako pacienti s DM2T. Pri posudzovaní cieľa liečby u diabetikov 1. typu preto treba vychádzať zo všeobecných odporúčaní podľa jednotlivých rizikových kategórií (tab. 3).

Liečba DLP

Hlavné zásady farmakoterapie DLP, teda že LDL-C je primárnym cieľom hypolipidemickej liečby a statíny sú liekom voľby aj u pacientov s DM, sa nezmenili. Statíny neindikujeme u tehotných pacientiek a nie sú odporúčané u žien plánujúcich tehotenstvo, resp. u žien vo fertilnom veku bez používania adekvátnej antikoncepcie. Ak pacient nedosahuje ciele liečby, má byť zväznená intenzifikácia liečby statínom, a až potom prechod na kombinovanú liečbu.

Paradoxne v tejto sekcii oboch guidelines sa nachádzajú asi najpodstatnejšie rozdiely medzi oboma guidelines. Kým ESC/EASD 2019 guidelines v prípade nedosahovania cieľových hodnôt LDL-C kombinovanú liečbu statínom a ezetimibom doporučujú (úroveň IB), podľa ESC/EAS 2019 lipidových guidelines má byť takáto kombinovaná liečba „len“ zväznená (úroveň dôkazov IIaB). Vzhľadom na výsledky štúdie IMPROVE-IT, ktorá ukázala benefit takejto kombinovanej liečby hlavne u diabetikov [11], sa prikláňame k názoru, že takúto kombináciu v prípade nedosahovania cieľa liečby treba doporučiť.

Ďalšia inkonzistencia medzi oboma guidelines sa týka použitia inhibítorov PCSK9 u pacientov vo veľmi vysokom riziku, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-C napriek maximálnej tolerovanej dávke statínu v kombinácii s ezetimibom, alebo so statínovou intoleranciou. ESC/EASD 2019 guidelines u diabetikov v takomto prípade pridanie inhibítora PCSK9 odporúčajú (úroveň IA), ESC/EAS lipidové guidelines takúto liečbu odporúčajú na úrovni dôkazov IA len u vysoko rizikových pacientov v sekundárnej prevencii, kým u veľmi vysoko rizikových pacientov s primárnej prevencii môže byť zväznená (úroveň dôkazov IIbC). V súčasnosti platné

indikačné obmedzenia nás na Slovensku, ironicky povedané, „chránia“ pred dilemou, či v takomto prípade odporúčame, alebo „len“ môžeme zväziť inhibítora PCSK9. Takéto rozdiely v odporúčaní v dvoch guidelines publikovaných v približne rovnakom čase za participácie významnej európskej odbornej spoločnosti na oboch z nich vyvoláva určité rozpaky.

Táto časť ESC/EASD 2019 odporúčaní uvádza aj špecifické odporúčanie pre hypolipidemicкую liečbu u pacientov s DM1T. Statíny majú byť zväznené u pacientov s DM1T vo vysokom riziku (i keď to nie je explicitne uvedené, logicky sa dá predpokladať aj vo veľmi vysokom riziku), a to bez ohľadu na základnú hladinu LDL-C.

Drobné rozdiely medzi oboma guidelines nachádzame aj pri farmakoterapii pre hypertriglyceridémiu. Liekom prvej voľby k redukcii rizika ASKVO u vysokorizikových pacientov s hypertriglyceridémiou > 2,3 mmol/l je statín (netýka sa to pacientov so závažnou hypertriglyceridémiou – TAG > 10 mmol/l, u ktorých je primárnym cieľom liečby znížiť riziko vzniku akútnej pankreatitídy). U vysoko a veľmi vysoko rizikových pacientov s hladinou TAG 1,5–5,6 mmol/l má byť zväznené pridanie omega-3 mastných kyselín vo forme ikosapent etylu 2 × 2 g denne k liečbe statínom (ikosapent etyl je v súčasnosti u nás nedostupný a tiež bez úhrady poisťovňami). U pacientov dosahujúcich cieľové hodnoty LDL-C a s pretrvávajúcou hladinou TAG > 2,3 mmol/l môže byť zväznená možnosť pridania fenofibrátu k liečbe statínom. Podľa ESC/EASD guidelines má byť zväznená intervencia v oblasti životosprávy a fibrát u pacientov s nízkou hladinou HDL-C a zvýšenými TAG.

Záver

Nové odporúčania pre liečbu DLP a pre DM a kardiovaskulárne riziko prinášajú najnovšie poznatky a zmeny, ktoré sa odrážajú v klinických odporúčaní. Rozsiahly text odporúčaní je síce veľmi dobrým zdrojom informácií, avšak pre použitie v každodennej praxi je neprakticky dlhý. Hlavné praktické využitie tak majú informácie vo forme tabuliek a boxov s odporúčaniami.

Cieľom tohto komentára bolo poukázať na najhlavnejšie zmeny v odporúčaní pre liečbu DLP v prevencii KVO u pacientov s DM. Najvýznamnejšou zmenou je významné zníženie cieľových hodnôt LDL-C v kategóriách veľmi vysokého, vysokého a stredného rizika a redukcia LDL-C aspoň o 50 % u pacientov s veľmi vysokým a vysokým rizikom. Dosahovanie týchto nových cieľových hodnôt bude určite veľkou klinic-

Tab. 4 | Ciele pre liečbu DLP u pacientov s DM. Upravené podľa [2]

	trieda	úroveň
u pacientov s DM2T v strednom riziku je odporúčaným cieľom LDL-C < 2,6 mmol/l	I	A
u pacientov s DM2T vo vysokom riziku sa doporučuje LDL-C < 1,8 mmol/l a zníženie LDL-C najmenej o 50 %	I	A
u pacientov s DM2T vo veľmi vysokom riziku sa doporučuje LDL-C < 1,4 mmol/l a zníženie LDL-C najmenej o 50 %	I	B
u pacientov s DM2T sa doporučuje sekundárny cieľ nonHDL-C < 2,2 mmol/l / u veľmi vysoko rizikových pacientov a < 2,6 mmol/l u vysoko rizikových pacientov	I	B

kou výzvou pre každého z nás aj s ohľadom na nie optimálnu adhérenciu k hypolipidemickej liečbe u pacientov (a bohužiaľ niekedy aj lekárov).

ESC/EASD 2019 guidelines sa venujú problematike kardiovaskulárneho rizika u pacientov s DM zo širšieho pohľadu, preto je aj podrobnosť venovaná problematike DLP logicky nižšia. Pre samotnú liečbu DLP je preto podľa nášho pohľadu praktickejšie a komplexnejšie využívať ESC/EAS odporúčania, aj keď s výnimkou vyššie spomenutých rozdielov sa v ďalších zásadných veciach obe odporúčania nelíšia.

A aj keď sme sa v tomto komentári nevenovali nefarmakologickej liečbe DLP, táto ostáva v prvej línii manažmentu DLP, na čo netreba zabúdať.

Literatúra

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)>. Erratum in *Lancet* 2010; 376(9745): 958. Hillage, H L [corrected to Hillege, H L].
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
3. Ritsinger V, Hero C, Svensson AM et al. Characteristics and prognosis in women and men with type 1 diabetes undergoing coronary angiography: a nationwide registry report. *Diabetes Care* 2018; 41(4): 876–883. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-2352>>.
4. [Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration]. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(7): 538–546. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30079-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30079-2)>.
5. Olesen KKW, Madsen M, Egholm G et al. Patients with diabetes without significant angiographic coronary artery disease have the same risk of myocardial infarction as patients without diabetes in a real-world population receiving appropriate prophylactic treatment. *Diabetes Care* 2017; 40(8): 1103–1110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2388>>.
6. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376(15): 1407–1418. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>>.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>>. Erratum in Erratum to “2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemia: Lipid modification to reduce cardiovascular risk” [Atherosclerosis 290 (2019) 140–205]. [Atherosclerosis. 2020]. Corrigendum to “2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk” [Atherosclerosis 290 (2019) 140–205]. [Atherosclerosis. 2019].
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [Authors/Task Force Members]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037>>.
9. Dostupné z WWW: <<http://www.euro.who.int/en/health-topics/non-communicable-diseases/obesity/data-and-statistics>>. [04–01–2020]
10. Sillars A, Sattar N. Management of Lipid Abnormalities in Patients with Diabetes. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21(11): 147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11886-019-1246-1>>.
11. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 137:1571–1582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>>.