proLékaře.cz | 12.7.2025

Venózny tromboembolizmus u pacientov s diabetes mellitus

Venous thromboembolism in diabetic patients

Lucia Stančiaková[1], Miroslava Dobrotová[1], Pavol Hollý[1], Tomáš Bolek[2], Matej Samoš[2], Peter Galajda[2], Marián Mokáň[2], Peter Kubisz[1], Ján Staško[1]

[1]Národné centrum hemostázy a trombózy, KHaT JLF UK a UNM, Martin
[2]I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **MUDr. Lucia Stančiaková, PhD.** | stanciakova2@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie 17. 4. 2021
Prijaté po recenzii 5. 5. 2021

Abstrakt
Kardiovaskulárne ochorenia sú vedúcou príčinou mortality u pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu. DM je jedným z rizikových faktorov vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE). DM je známym rizikovým faktorom ischemickej choroby srdca vyplývajúcej z aterosklerózy, ale jeho úloha v etiopatogenéze VTE nebola doposiaľ celkom upresnená. Veľa odhadov z predchádzajúcich štúdií totiž nezohľadnilo potenciálny skresľujúci účinok obezity. Keďže klinické prejavy a diagnostika oboch chorobných stavov sú veľmi dobre známe, budeme sa v článku venovať predovšetkým etiopatogenézou a prevenciou tejto život ohrozujúcej komplikácie DM. Zároveň pripájame kapitolu o VTE pri DM a CoronaVirus Disease 19 (COVID-19).

Kľúčové slová: diabetes mellitus – etiopatogenéza – venózny tromboembolizmus

Abstract
Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in patients with diabetes mellitus (DM) type 2. DM is one of the risk factors of the development of venous thromboembolism (VTE). DM is well-known risk factor of ischemic heart disease associated with atherosclerosis, but its role in the etiopathogenesis of VTE has not been fully clarified. Many estimates from previous studies did not took into account potentially confounding effect of obesity. As the clinical manifestations and diagnostics of both clinical states are described elsewhere, in this article, we will focus predominantly on etiopathogenesis and prevention of this life-threatening complication of DM. Simultaneously, we add the chapter about VTE in DM and CoronaVirus Disease 19 (COVID-19).

Key words: diabetes mellitus – etiopathogenesis **–** venous thromboembolism

Úvod

V posledných desaťročiach bola rastúca prevalencia diabetes mellitus (DM) potvrdená v takmer všetkých regiónoch sveta. Nárast počtu prípadov DM alebo s dlhším trvaním tejto diagnózy zvyšuje pravdepodobnosť poškodenia ostatných orgánov, najmä v rámci dôsledkov pre diabetes-špecifických komplikácií, akými sú obličkové zlyhanie a periférne artériové ochorenie. Epidemiológia ostatných klinických stavov často asociovaných s DM vrátane kardiovaskulárnych ochorení (KVO) môže tiež meniť kvalitu života a v neposlednom rade aj požiadavky na zdravotnícky systém [1].

Epidemiológia VTE pri DM

Podľa Medzinárodnej federácie pre diabetes (The International Diabetes Federation – IDF), v súčasnosti žije 352 miliónov dospelých jedincov s porušenou glukózovou toleranciou, u ktorých existuje riziko rozvoja DM v budúcnosti. V roku 2017 sa odhadovalo, že na svete je 425 miliónov ľudí vo veku 20–79 rokov s DM, a odhaduje sa, že toto číslo sa do roku 2045 zvýši na 629 miliónov [2]. DM 2. typu (DM2T) je najčastejšia forma DM, ktorá predstavuje približne 90–95 % všetkých prípadov [3].

Presný počet pacientov s VTE nie je známy, no predpokladá sa, že každý rok by mohlo byť v Spojených štátoch amerických postihnutých až 900 000 ľudí (1–2/1 000 prípadov) [4]. Odhaduje sa, že u pacientov s DM sa riziko VTE zvyšuje 1,4-krát [5]. 80 % pacientov s DM zomrie v dôsledku trombózy. 75 % z týchto úmrtí sa pripisuje kardiovaskulárnym komplikáciám a zvyšok vzniká v dôsledku cerebrovaskulárnych príhod a periférnych vas-

proLékaře.cz | 12.7.2025

kulárnych komplikácií [6]. DM 1. typu (DM1T) je spájaný s 2- až 10-násobne vyššou mortalitou a rizikom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení [7]. Najvyššie riziko VTE je u týchto pacientov vo veku 29–40 rokov [8].

Etiopatogenéza VTE pri DM

DM je systémové, chronické ochorenie charakterizované prolongovanou elevácioU glykémie, čo spôsobuje abnormálnu absorpciu glukózy endotelovými bunkami vystieľajúcimi krvné cievy. Po určitom čase na základe tejto skutočnosti dochádza k permanentnému poškodeniu krvných ciev s následnou endotelovou dysfunkciou, porušenou aktiváciou trombocytov a hyperkoagulabilitou, čo vedie k zvýšenému riziku vzniku trombózy [9].

Niektorým štúdiám sa však nepodarilo nájsť asociáciu medzi pľúcnou embóliou alebo VTE a DM. Táto situácia však mohla nastať v dôsledku toho, že osoby s DM sú často hospitalizované z dôvodu rozsiahleho chirurgického výkonu, akútnej komplikácie zdravotného stavu, alebo sú odkázané na domácu ošetrovateľskú starostlivosť, respektíve chronické rehabilitačné zariadenie s obmedzenou pohyblivosťou, pričom všetky tieto vplyvy sú zároveň rizikovými faktormi VTE. Diabetes môže byť komplikovaný mikrovaskulárnou okluzívnou chorobou, ktorá sa prejavuje ako diabetická retinopatia, nefropatia alebo neuropatia. Avšak predpokladá sa, že rovnaký proces, ktorý spôsobuje takéto artériové cievne poškodenie, vedie aj k vzniku VTE pri DM [5]. Tradičné rizikové faktory aterosklerózy (obezita, DM, artériová hypertenzia, hypercholesterolémia a hypertriglyceridémia) by totiž mohli mať pozitívnu koreláciu aj vo vzťahu voči riziku vzniku VTE [10]. Potvrdilo sa tiež, že diabetes zvyšuje riziko hlbokej venóznej trombózy (HVT) u pacientov po náhrade kolenného kĺbu [11].

Endotelová dysfunkcia

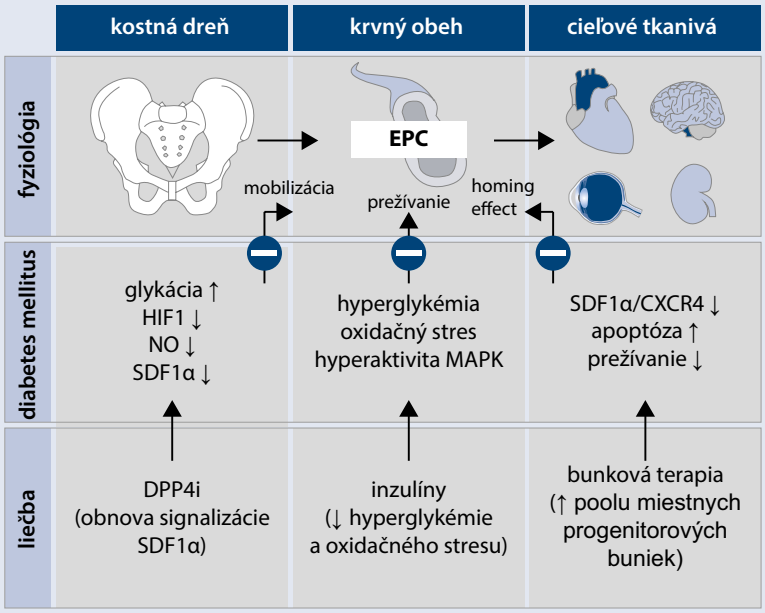
Pomerne rozsiahle údaje z dostupnej literatúry poukazujú na včasný vznik endotelovej dysfunkcie pri DM1T kvôli hyperglykémiou indukovanému oxidačnému stresu. Tento činiteľ má vplyv aj na hladkú svalovinu ciev. Pri DM2T je riziko vzniku kardiovaskulárnych (KV) komplikácií 2- až 4-krát vyššie.

Endotelové bunky poskytujú za fyziologických okolností fyzikálnu bariéru medzi cievnou stenou a lumenom cievy a produkujú mediátory, ktoré regulujú agregáciu trombocytov, procesy koagulácie, fibrinolýzy a tonusu ciev. Tieto mediátory môžu sprostredkovať vazokonstrikciu (endotelín 1 a tromboxan A2) aj vazodilatáciu (oxid dusnatý – NO, prostacyklín a hyperpolarizujúci faktor odvodený od endotelu). U pacientov s DM je endotelová dysfunkcia typickým prejavom a vedie k poruche produkcie a aktivity NO. Endotelium má len obmedzené možnosti samoobnovy a je tvorené bunkami s nízkym proliferatívnym potenciálom. To je dôvodom, prečo je proces obnovy endotelových buniek sprevádzaný endotelovými progenitorovými bunkami – EPCs (schéma 1) [12].

Porušená aktivácia trombocytov

Diabetickú trombocytopatiu charakterizuje zvýšená aktivita trombocytov, ktorá môže byť prejavom dysfunkcie megakaryocyto-trombocytového systému, alebo ako dôsledok komplikácií DM, akými sú chronická hyperglyk-

Schéma 1 | Schematická biologická úloha endotelových progenitorových buniek (EPC) pri DM a potenciálne dostupné liečebné možnosti úpravy ich cirkulujúcej koncentrácie. Upravené podľa [12]



CXCR4 – chemokínový receptor typu 4 **DPP4-inhibítory** – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 **EPC** – endotelové progenitorové bunky **HIF1α** – hypoxiou inducibilný faktor 1alfa **MAPK** – mitogénmi aktivovaná proteínkináza **NO** – oxid dusnatý **SDF1α** – faktor odvodený od stromálnych buniek 1alfa

proLékaře.cz | 12.7.2025

émia a diabetická endotelopatia. Zároveň sa pri DM potvrdila zvýšená hladina markerov aktivácie trombocytov – koncentrácia doštičkového faktora 4 (PF4) a B-tromboglobulínu (BTG). V praxi môžeme okrem hodnotenia hladín PF4 a BTG enzymoimunoanalýzou (EIA) posúdiť funkčný stav trombocytov pomocou stanovenia stredného objemu trombocytov (MPV), solubilného P-selektínu (CD62P), glykoproteínu V (GPV) a tromboxanu B2 (TXB2), ktorý vzniká z tromboxanu A2 (TXA2). Nevyhnutnou podmienkou je však čo najšetrnejší odber krvi s minimalizáciou traumatického vpichu a rýchly transport do laboratória na ďalšie spracovanie.

Pri oboch typoch DM tiež existuje zvýšená agregabilita trombocytov po rôznych induktoroch, akými sú trombín, kolagén, adenozíndifosfát (ADP), adrenalín alebo kyselina arachidónová. U pacientov s DM1T sa v súvislosti s hyperglykémiou potvrdila zvýšená produkcia TXA2 a agregabilita trombocytov po ADP a trombíne. Podporná liečba inzulínom so zlepšením kompenzácie DM1T znižuje hladiny P-selektínu, TXB2 a upravuje hyperagregabilitu trombocytov. Pri obezite a DM2T sa však znižuje citlivosť na antiagregačný účinok inzulínu (schéma 2) [13,14].

Hyperkoagulabilita

Pri hyperkoagulačných protrombotických stavoch vrátane DM dochádza k zvýšeniu regulovanej trombinogenézy v korelácii s aktiváciou cievneho systému, na ktorej sa podieľajú aj proteázy koagulačnej kaskády. U pacientov s DM sa potvrdili rôzne prejavy aktivácie koagulačnej kaskády – zvýšená expresia tkanivového faktora (TF) na monocytoch, solubilného TF, zvýšená aktivita koagulačného faktora VII (FVII), VIII, XI, XII, kalikreínu, von Willebrandovho faktora, fibrinogénu, ako aj markerov aktivácie koagulácie a fibrinolýzy (fragmentov protrombínu F1+2, komplexov trombín-antitrombín (TAT), fibrinopeptidu A, komplexov inhibítora cesty tkanivového faktora a aktivovaného koagulačného faktora X (TFPI/FXa), fibrínových monomérov, fibrínových degradačných produktov a D-dimérov, ako aj plazmín/antiplazmínových komplexov) [6,13]. Na druhej strane je pri DM znížená aktivita antikoagulačného proteínu C (PC) a fibrinolytického systému, ktorý je v dôsledku vzostupu koncentrácie inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) rovnako znížený (schéma 3) [6].

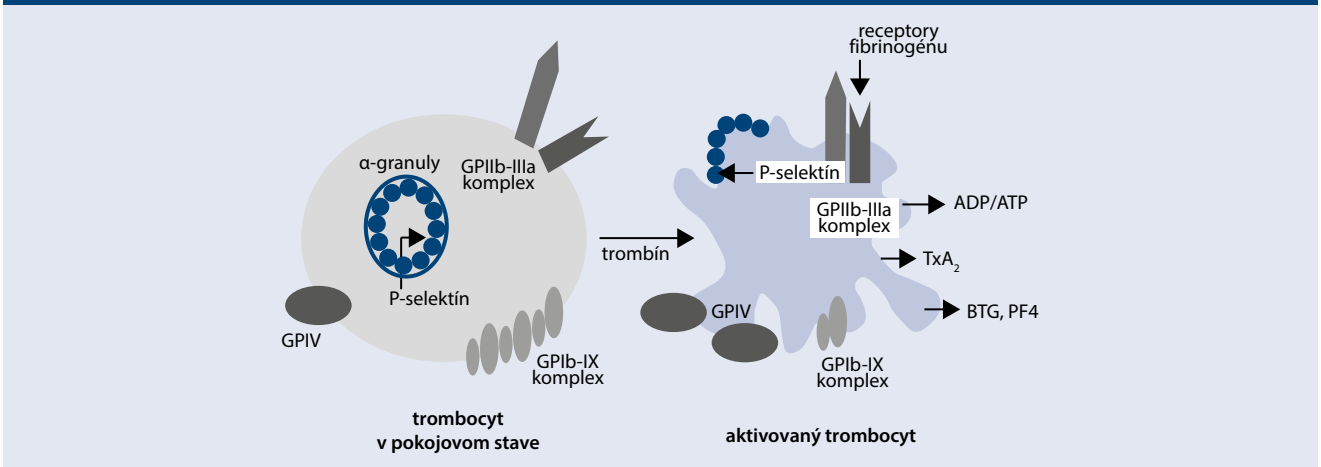
Výsledky viacerých štúdií predpokladajú, že DM a hlavne diabetická ketoacidóza predstavujú protrombotický stav asociovaný so zníženou aktivitou proteínu C a voľnej formy proteínu S. Ketoacidóza tak narúša stabilitu endotelových buniek. Ketoacidóza zvyšuje tiež počet trombocytov a skracuje aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), čím prispieva k protrombotickému stavu pacientov s DM. V neposlednom rade ťažká dehydratácia vznikajúca pri diabetickej ketoacidóze môže prispievať k zvýšenej rigidite erytrocytov a hyperviskozite krvi [15].

Manažment VTE pri DM

Pacienti s DM a VTE majú byť podľa dostupných odporúčaní liečení rovnako ako pacienti s VTE bez tejto metabolickej poruchy [16]. Štandardné metódy liečby VTE používané podľa dostupnej literatúry pri DM sú antagonisty vitamínu K, inhibítory koagulačného faktora X – nefrakcionovaný heparín (UFH) a heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), fondaparinux, priame perorálne antikoagulanciá (DOAK) a priamy trombínový inhibítor bivalirudín [17]. Bolo napr. dokázané, že rivaroxaban by mohol byť špecificky účinný v prevencii HVT po endoprotéze bedrového kĺbu u starších pacientov s DM a fraktúrou krčka femuru [18]. Dokázalo sa tiež, že pacienti hospitalizovaní kvôli DM asociovanému s hyperosmolaritou, majú zvýšené riziko vzniku VTE počas pobytu v nemocnici aj počas 3 mesiacov po prepustení. Preto by sa malo zvážiť predĺženie tromboprofylaxie u takýchto pacientov [19].

Avšak práve na úrovni DM existujú určité opatrenia, ktoré by mohli prispieť k zlepšeniu možností prevencie tohto život ohrozujúceho stavu u pacientov s DM. Inzulínová rezistencia prispieva veľkou mierou k rozvoju KV-komplikácií u pacientov s metabolickým syndrómom

Schéma 2 | Markery dysfunkcie trombocytov pri DM. Upravené podľa [14]



ADP – adenozíndifosfát **ATP** – adenozíntrisfosfát **BTG** – B-tromboglobulín **GPIb/IX** – komplex glykoproteínov Ib/IX **GPIIb/IIIa** – komplex glykoproteínov IIb/IIIa **GPIV** – glykoproteín IV **PF4** – doštičkový faktor 4 **TXA2** – tromboxan A2

proLékaře.cz | 12.7.2025

a DM2T. Preto liečba inzulínovými senzitizérmi ako napr. metformínom môže prispieť k zlepšeniu endotelovej funkcie a hyperaktivity trombocytov [20]. Ďalším dôležitým cieľom prevencie alebo aj liečby trombózy pri DM by mohol byť glukózový transportér 3 (GLUT3). Pri pokusoch na myšiach došlo pri jeho aplikácii k redukcii výskytu trombózy o 22 % [21]. U oboch liečiv sa však zatiaľ podarilo dokázať viac menej dominantný efekt v prevencii artériovej trombózy.

DM, VTE a COVID-19

V súčasnosti jedno z najviac medializovaných a život najohrozujúcejších infekčných ochorení – CoronaVirus Disease 19 (COVID-19), zapríčinené vírusom ťažkého akútneho respiračného syndrómu 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2, SARS-CoV-2) sa prejavuje hyperkoagulabilitou, pulmonálnou intravaskulárnou koaguláciou, mikroangiopatiou a VTE alebo artériovou trombózou. Pritom predisponujúcimi rizikovými faktormi ťažkého priebehu je mužské pohlavie, KV-komorbidita, nesprávne kontrolovaný DM alebo artériová hypertenzia, obezita a pokročilý vek [22].

DM je častá komorbidita, rizikový faktor a nezávislý prognostický faktor pri COVID-19. Horšia prognóza u pacientov s DM a COVID-19 sa pripisuje faktu, že zápal pľúc sa vyvíja v priebehu viacerých klinických štádií, v tomto prípade s vyššou rezistenciou na liečbu, potrebou oxygenoterapie a umelej pľúcnej ventilácie s nevyhnutnosťou hospitalizáciou na jednotke intenzívnej starostlivosti. DM a aj hyperglykémia nalačno sú nezávislé prediktory úmrtia a pacienti s obezitou a glukózovou intoleranciou sú rizikoví pre ťažšiu formu COVID-19 a úmrtie. Navyše, často bola u pacientov s COVID-19 pozorovaná ketoacidóza.

Naopak, COVID-19 tiež môže vyvolať vznik nových prípadov DM, keďže podporuje vznik inzulínovej rezistencie alebo priamo vplýva na aktivitu Langerhansových ostrovčekov pankreasu. Enzým konvertujúci angiotenzín 2 by mohol byť terapeutickým cieľom na zlepšenie mikrocirkulácie v osrovčekoch, keďže sa zároveň tvorí v B-bunkách pankreasu. Z vyššie uvedených dôvodov by sa mal ďalší výskum zamerať na udržiavanie glukózovej homeostázy. Predpokladá sa totiž, že liečba určitými hypoglykemizujúcimi liekmi by mohla zmierniť klinické prejavy ochorenia [23].

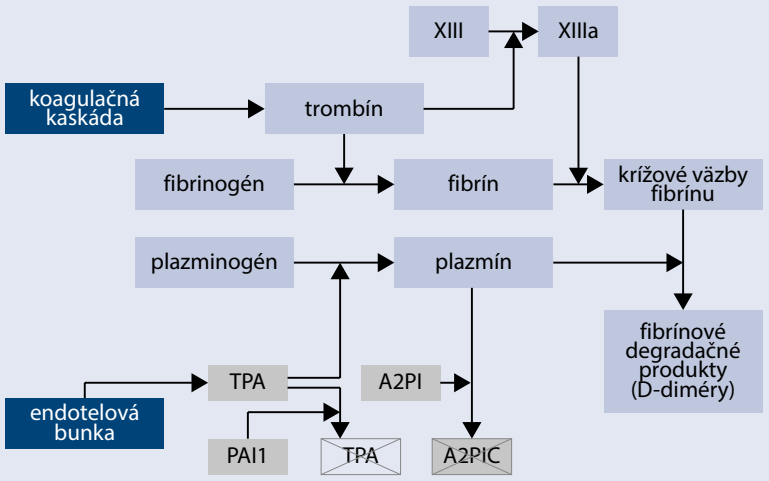
Hoci presný vzťah medzi DM a COVID-19-indukovanými závažnými komplikáciami je stále nejasný, podľa dostupných údajov sa medzi markery týchto komplikácií považujú interleukín (IL) 1, IL6, C-reaktívny proteín a D-diméry [24].

U pacientov s vaskulárnym ochorením alebo rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych chorôb, ktorí sú liečení v domácom prostredí, sa odporúča hodnotenie rizika vzniku VTE a u vysokorizikových osôb tromboprofylaxia s použitím rivaroxabanu, betrixabanu alebo LMWH. U pacientov s vaskulárnym ochorením alebo rizikovými faktormi vzniku KVO hospitalizovaných pre COVID-19 je odporúčaná rutinná tromboprofylaxia s intermediárnymi dávkami LMWH prispôsobenými podľa hmotnosti pacienta, pokiaľ takýto postup nie je kontraindikovaný. LMWH je považovaný za liek voľby a mal by byť preferovaný pred UFH alebo DOAK v prípade liečby VTE alebo hyperkoagulabilného stavu. Odborná skupina tiež odporúča monitoring koncentrácie D-dimérov za účelom optimalizácie antitrombotickej liečby a hodnotenie rizika rozvoja VTE pred prepustením z nemocnice používaním IMPROVE-D-dimer skóre. Po prepustení tiež navrhuje prolongovanú tromboprofylaxiu s rivaroxabanom, betrixabanom alebo LMWH [22].

Záver

Napriek častému výskytu DM je výskum tohto ochorenia stále veľmi významný, lebo umožňuje hľadať čo najúčinnejšie a zároveň bezpečné lieky zasahujúce do meta-

Schéma 3 | Hyperkoagulačný stav pri DM. Upravené podľa [6]



XIII – koagulačný faktor XIII **XIIIa** – aktivovaný koagulačný faktor XIII **A2PI** – alfa2-antiplazmín **A2PIC** – C-terminálny koniec alfa2-antiplazmínu
PAI-1 – inhibítor aktivátora plazminogénu 1 **TPA** – tkanivový plazminogénový aktivátor

proLékaře.cz | 12.7.2025

bolických procesov organizmu s cieľom jeho dobrej kompenzácie a minimalizácie vzniku kardiovaskulárnych ochorení vrátane rozvoja VTE. V manažmente VTE pri DM má nezastupiteľné miesto aj medziodborová spolupráca hematológa s ďalšími špecialistami (internistom, anesteziológom, cievnym chirurgom a inými), a v neposlednom rade i s praktickým lekárom.

Autori by sa chceli poďakovať podpore projektov Vedeckej grantovej agentúry (Vega) 1/0549/19, Vega 1/0168/16 a Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV) APVV-16–0020.

Literatúra

1. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia 2019; 62(1): 3–16. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–018–4711–2>.

2. Aynalem SB, Zeleke AJ. Prevalence of Diabetes Mellitus and Its Risk Factors among Individuals Aged 15 Years and Above in Mizan-Aman Town, Southwest Ethiopia, 2016: A Cross Sectional Study. Int J Endocrinol. 2018; 2018: 9317987. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/9317987>.

3. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Cardiovasc Diabetol 2018; 17(1): 121. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933–018–0763–3>.

4. Data and Statistics on Venous Thromboembolism. In: Centers for Disease Control and Prevention. Dostupné z WWW: <https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/data.html>. [28–04–2021].

5. Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA et al. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based Case-Control Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29(9): 1399–1405. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.189290>.

6. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. J Diabetes Complications 2001; 15(1): 44–54. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s1056–8727(00)00132-x>.

7. Lespagnol E, Dauchet L, Pawlak-Chaouch M et al. Early Endothelial Dysfunction in Type 1 Diabetes Is Accompanied by an Impairment of Vascular Smooth Muscle Function: A Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 203. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00203>.

8. Peng YH, Lin YS, Chen CH et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of venous thromboembolism: A retrospective population-based cohort study. PLoS One 2020; 15(1): e0226997. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0226997>.

9. Leonard J, Caputo LM, Carrick MM et al. Does diabetes type increase the odds of venous thromboembolism following traumatic injury? Trauma Surg Acute Care Open 2016; 1(1): e000003. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/tsaco-2016–000003>.

10. Mi Y, Yan S, Lu Y et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis. A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95(32): e4495. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004495>.

11. Yang G, Meng F, Liu Y et al. Diabetes mellitus and risk of deep vein thrombosis after total knee replacement: a meta-analysis of cohort studies. Int J Clin Exp Med 2015; 8(6): 9086–9092.

12. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes. The role of reparatory mechanisms. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 2): S285-S290. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-s239>.

13. Galajda P, Mokáň M. Poruchy hemostázy pri diabetes mellitus. Osveta: Martin 2001. ISBN-13: 978–80–88866–18–3. ISBN-10: 80–88866–18–9.

14. Vinik AI, Erbas T, Park TS et al. Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2001; 24(8): 1476–1485. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1476>.

15. Scordi-Bello I, Kirsch D, Hammers J. Fatal Pulmonary Thromboembolism in Patients with Diabetic Ketoacidosis: A Seven-Case Series and Review of the Literature. Acad Forensic Pathol 2016; 6(2): 198–205. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.23907/2016.022>.

16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149(2): 315–352. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.

17. Pechlivani N, Ajjan RA. Thrombosis and Vascular Inflammation in Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. Front Cardiovasc Med 2018; 5: 1. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2018.00001>.

18. Zhang YM, Jiang X, Sun YS. Effect of rivaroxaban on preventing deep vein thrombosis in aged diabetics with femoral neck fractures after hip replacement. Biosci Rep 2017; 37(3): BSR20170289. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1042/BSR20170289>.

19. Keenan CR, Murin S, White RH. High risk for venous thromboembolism in diabetics with hyperosmolar state: comparison with other acute medical illnesses. J Thromb Haemost 2007; 5(6): 1185–1190. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538–7836.2007.02553.x>.

20. Lu DY, Huang CC, Huang PH et al. Metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with reduced risk of deep vein thrombosis: a non-randomized, pair-matched cohort study. BMC Cardiovasc Disord 2014; 14:187. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471–2261–14–187>.

21. Managing Patients with Diabetes for Risk of Thrombosis. In: EndocrineWeb. Dostupné z WWW: <https://www.endocrineweb.com/professional/endocrinology/role-glucose-update-metabolism-blood-clotting-uncovered>. [28–04–2021].

22. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. Thromb Haemost 2020; 120(12): 1597–1628. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040–1715798>.

23. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. J Clin Med 2020; 9(5): 1417. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9051417>.

24. Roy S, Mazumder T, Banik S. The Association of Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus with COVID-19 (SARS-CoV-2) and Their Possible Mechanisms. SN Compr Clin Med 2020; 1–6. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s42399–020–00376-z>.