

Současná koncepce preventivní kardiologie

Úvod do cyklu publikací z preventivní kardiologie*

Hana Rosolová, Jaroslav Šimon

*Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika Univerzity Karlovy,
Praha – Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni, Plzeň, Česká republika*

Rosolová H, Šimon J (Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika Univerzity Karlovy, Praha – Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni, Plzeň, Česká republika). **Současná koncepce preventivní kardiologie. Úvod do cyklu publikací z preventivní kardiologie.** *Cor Vasa* 2007;49(7–8):272–276.

Hlavní cíle preventivní kardiologie jsou: 1. předejít vzniku nejčastějších kardiovaskulárních (KVN), resp. aterosklerotických vaskulárních nemocí (AVN), tj. primární prevence; 2. zabránit jejich progresi, recidivě akutních příhod a úmrtí, tj. sekundární prevence. I když je klesající trend v úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční, stále 50 % všech akutních koronárních příhod usmrtí své nositele dříve, než se jim může poskytnout odborná péče! V tomto století se očekává epidemie diabetu 2. typu, která s sebou přinese další vzestup incidence, prevalence a úmrtnosti na AVN. Tyto skutečnosti jsou enormní výzvou pro preventivní kardiologii. V článku jsou uvedeny definice pro rizikový faktor, typy rizik (absolutní, relativní, přídavné) a základní přístupy v preventivní kardiologii (lékařský model a populační strategie). Vzhledem k tomu, že nejčastější AVN a nejčastější metabolické poruchy (metabolický syndrom, abdominální obezita, porušená glukózová homeostáza, diabetes) spolu těsně souvisejí, autoři upozorňují na problematiku kardiometabolického rizika a připomínají nově vzniklá evropská doporučení pro diabetes, prediabetes a KVN.

Klíčová slova: Prevence – Aterosklerotické vaskulární nemoci – Rizikové faktory – Absolutní a relativní riziko

Rosolová H, Šimon J (Preventive Cardiology Center, Department of Internal Medicine II, Charles University, Prague – Medical School and University Hospital at Pilsen, Pilsen, Czech Republic). **Current concepts in preventive cardiology. Introduction to a series of publications on preventive cardiology.** *Cor Vasa* 2007;49(7–8):272–276.

The main goals of preventive cardiology are: 1. to prevent the development of the most frequent cardiovascular (CVD) and/or atherosclerotic vascular (AVD) diseases (primary prevention) and 2. to prevent their progression, recurrence of acute events and related morbidity (secondary prevention). Despite the downward trend of mortality from coronary heart disease, 50% of all acute coronary events continue to kill those affected before professional care can be provided! An epidemic of Type-2 diabetes is expected in this century, resulting in a further rise in the incidence, prevalence, and mortality from AVD. These facts pose an enormous challenge to preventive cardiology. The paper provides definitions for the risk factor, types of risks (absolute, relative, additive) and basic approaches in preventive cardiology (medical model and a population-based strategy). As the most frequent AVDs and the most frequent metabolic disorders (metabolic syndrome, abnormal obesity, impaired glucose homeostasis, diabetes) are closely interrelated, the authors point to the issue of cardiometabolic risk and draw the readers' attention to the recent European guidelines for diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease.

Key words: Prevention – Atherosclerotic vascular disease – Risk factors – Absolute and relative risk

Adresa: prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika FN a UK – LF v Plzni, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, Česká republika, e-mail: rosolova@fnplzen.cz

Hlavní cíle preventivní kardiologie jsou: 1. předejít vzniku nejčastějších kardiovaskulárních nemocí (KVN) – primární prevence KVN, které stále usmrcují více než polovinu populace vyspělých zemí; 2. zabránit jejich progresi, recidivě akutních příhod a úmrtí – sekundární prevence. Mezi nejčastější KVN patří ischemická choroba srdeční (ICHS), ischemické cévní mozkové příhody (CMP), ischemická choroba dolních končetin a jiné komplikace aterosklerózy; v poslední době se v odborné literatuře začíná více než KVN používat název *aterosklerotické vaskulární nemoci (AVN)*.

Věkově standardizovaná úmrtnost na AVN v posledních desetiletích má ve vyspělých zemích světa i v naší populaci klesající tendenci, stále však 50 % všech akutních koronárních příhod usmrtí své nositele dříve, než se jim může poskytnout odborná péče! V tomto století se očekává nárůst aterosklerotických vaskulárních nemocí i v rozvojových populacích. Na celém světě se navíc očekává epidemie diabetu 2. typu, která s sebou přinese další vzestup incidence, prevalence a úmrtnosti na AVN, neboť diabetici umírají v 80 % na vaskulární aterosklerotické nemoci

*Garantem je pracovní skupina Preventivní kardiologie České kardiologické společnosti.

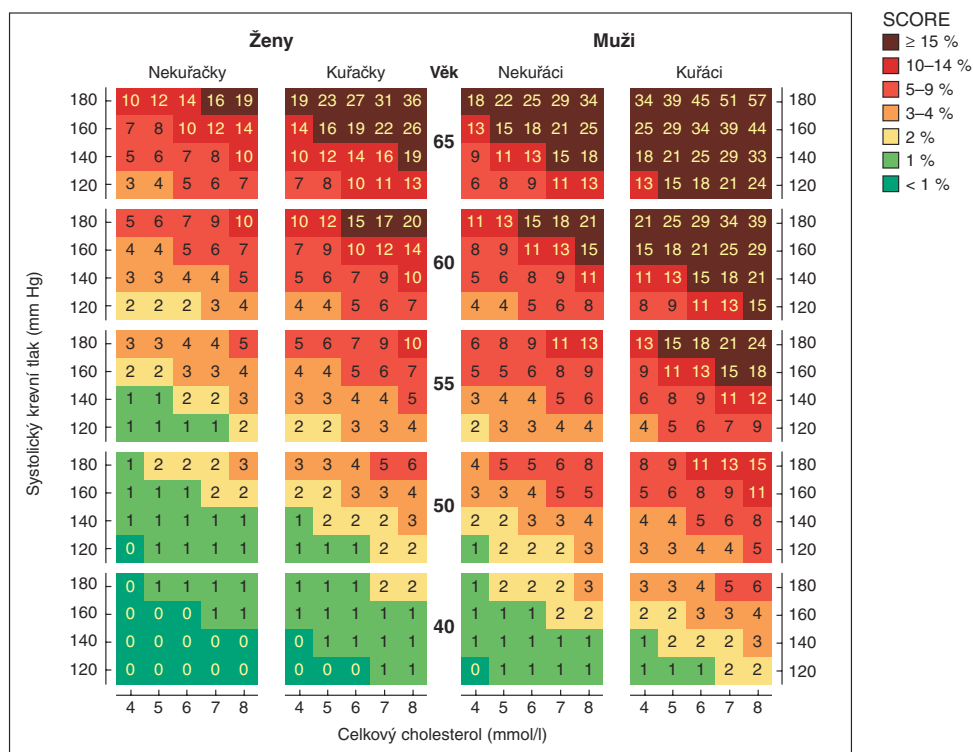
a jejich riziko je 3krát vyšší u mužů s diabetem a 4krát vyšší u žen s diabetem ve srovnání s nediabetickou populací. Tyto skutečnosti jsou obrovskou výzvou pro preventivní kardiologii. O významu preventivní kardiologie svědčí také prostor dvanácti kongresů na evropských i našich odborných kongresech, a to nejen na kongresech kardiologických; narůstá počet a kvalita publikací z oboru preventivní kardiologie přinášející stále nové poznatky o etiologii a patogenezi aterosklerózy a jejích komplikací. Základní výzkum přispívá k porozumění vlivu rizikových faktorů na vznik aterosklerózy a aterosklerotických příhod na molekulární úrovni. Velké intervenční farmakologické i nefarmakologické studie potvrzují (například u diabetické dyslipidemie, inzulinové rezistence) nebo i naopak vyvracejí (například u mírné hyperhomocysteinémie) kauzalitu nových nekonvenčních rizikových faktorů, jejich nezávislost a sílu asociace s AVN.

Ateroskleróza je multifaktoriální onemocnění; na jejím vzniku se podílí celá řada rizikových faktorů – na jedné straně jsou to rizikové faktory ze zevního prostředí, na straně druhé genetická náchylnost jedince. Ateroskleróza a její komplikace vznikají na podkladě interakce genetických predispozic individua a zevních vlivů. Každá epidemie (infekční i neinfekční) má nějaký obecný zdroj v životním stylu populace. U aterosklerózy je tímto obecným zdrojem vysokoenergetická tučná strava, která vede ke zvýšení LDL-cholesterolu a dalším poruchám vedoucím k atherogenezi. Každou epidemií se zabývá epidemiolo-

gie; epidemií KVN se zabývá *kardiovaskulární epidemiologie*, která se začala rozvíjet po 2. světové válce a její význam pro preventivní kardiologii bude tématem dalšího sdělení z našeho cyklu článků o preventivní kardiologii.⁽¹⁾ Výsledky výzkumu KV epidemiologie významně přispěly k lékařské praxi i k veřejnému zdravotnictví. Nejen lékaři, ale i laická veřejnost byla průběžně informována o rizikových faktorech pro aterosklerózu a KVN a o možnostech prevence.

Rizikový faktor (RF) je jev, který je v asociaci se sledovanou nemocí; definice kauzálního RF uvádí, že asociace musí být trvalá, silná, specifická a časově následná; další charakteristikou kauzálního RF je to, že jeho modifikací ovlivníme incidenci choroby; například snížením krevního tlaku se sníží riziko CMP. Za významné nezávislé RF pro KVN se pokládají následující parametry: věk, mužské pohlaví, kouření, hypertenze, dyslipidemie (především hypercholesterolemie, tj. zvýšení LDL-cholesterolu), obezita abdominálního typu, diabetes mellitus a socioekonomické faktory. Jak je patrné, ne všechny tyto faktory lze příznivě ovlivnit, a proto se rozlišují na *ovlivnitelné* a *neovlivnitelné* RF. Nejdůležitější neovlivnitelný RF je věk. S věkem se zhoršují jednotlivé rizikové faktory, ale věk zvyšuje riziko atherogeneze i u osob bez výrazných RF v anamnéze.

Preventivní kardiologie nepracuje pouze s RF, ale především se stupněm rizika. Rozlišujeme dva základní druhy rizika: *absolutní riziko*, tj. pravděpodobnost v %, že daný jedinec na základě přítomných rizikových faktorů bude v následujícím období ohrožen



Obr. 1 Tabulka pro zjištění absolutního rizika kardiovaskulárních nemocí vysoké riziko ≥ 5 %

nemocí (fatální nebo nefatální); *relativní riziko* je riziko vztažené k jinému tzv. standardnímu riziku jedince. Optimálně standardním jedincem je například nekuřák bez hypertenze s normálními hodnotami biochemických parametrů – toto riziko se označuje hodnotou 1. Někdy se používá rozdíl rizik tzv. „attributable“ risk – *přidatné riziko*, které vyjadřuje rozdíl mezi absolutním rizikem sledovaného a standardního jedince. Stejná rizika lze zjistit i u populace: absolutní riziko je vyjádřené výskytem nemoci podle pohlaví a věku v dané populaci; relativní riziko poměrem výskytu nemoci v populaci s RF, které jsou v asociaci s nemocí a výskytem nemoci v populaci bez RF.⁽²⁾ Relativní riziko má význam především pro zkoumání validity jednotlivých rizikových faktorů nebo léčebných procedur, např. srovnání výskytu AVN u souboru léčeného statinem oproti souboru léčeným placebem. Cílem prevence nebo léčby je nefarmakologické nebo i farmakologické snížení absolutního rizika jedince nebo populace. Absolutní riziko odráží konkrétní stav rizika nebo nemoci u daného jedince nebo dané populace.⁽³⁾

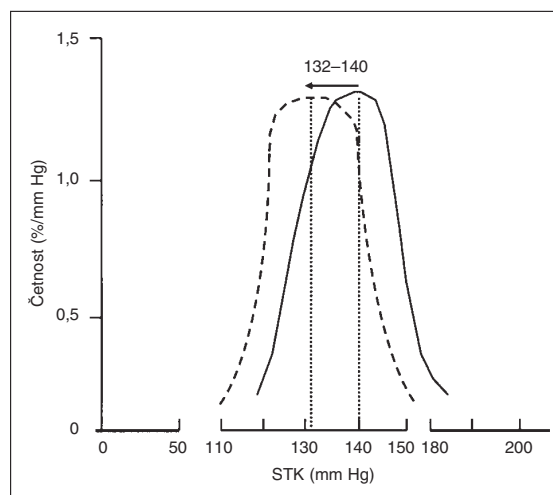
Strategie preventivní kardiologie využívá dvou základních přístupů: *celospolečenského modelu*, tj. *populační strategie a lékařský model*, tj. *„high-risk“ strategie*. V lékařském modelu prevence se staráme o jedince s vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo o jedince s manifestní AVN a snažíme se snížit jejich absolutní riziko nefarmakologickým ovlivněním i léčbou RF či nemoci, např. hypertenze nebo hypercholesterolemie. Krevní tlak i koncentrace cholesterolu jsou kvantitativní RF, které jsou v pozitivní asociaci s rizikem aterosklerózy a jejích komplikací. Čím jsou vyšší hodnoty cholesterolu nebo krevního tlaku, tím je vyšší riziko AVN; riziko tedy roste kontinuálně, a to již v rámci normálních hodnot těchto parametrů. V klinické praxi jsou proto stanoveny pro diagnózu hypertenze a hypercholesterolemie arbitrární hranice normy, které jsou zároveň horním limitem pro cílové hodnoty léčby. Zahájení léčby se řídí vždy globálním, absolutním rizikem pro KVN, nikoliv pouze hodnotou jednoho RF. Ke stratifikaci absolutního rizika byly vytvořeny *tabulky rizika* vypočtené podle evropských mortalitních studií z projektu SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation).⁽⁴⁾ I naše Česká republika má tabulky „ušité na míru“, tj. vypočtené na základě českých mortalitních studií (*obrázek 1*). Naše země patří v Evropě k zemím s vysokým rizikem pro AVN.

Pro každou zemi existují dva typy tabulek „RISK SCORE“ – jeden typ využívá standardních RF: pohlaví, věk, kouření, koncentrace celkového cholesterolu a systolický krevní tlak; druhý typ tabulek se používá u jedinců s nízkou koncentrací HDL-cholesterolu a využívá poměru celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu, čímž zohledňuje další rizikový faktor, tj. nízký HDL-cholesterol. Jedinec v primární prevenci má vysoké absolutní kardiovaskulární riziko, jestliže jeho pravděpodobnost, že zemře na nějakou kardiovaskulární příhodu v následujících 10 letech, je 5% a více (v *tabulce* červené a tmavočervené pole). Toto riziko vždy ještě interpolujeme do věkové skupiny 60 let a při rozhodování o intervenci RF bereme v úvahu i toto riziko přenesené do vyššího věku. Pokud má daný jedinec pozitivní rodinnou anamnézu pro AVN, tj. časný výskyt AVN u otce do 55 let nebo

u matky do 65 let, anebo výskyt dalších RF (metabolického syndromu aj., popř. má enormní hodnoty některého z RF aj.), zahajujeme léčbu dříve a jsme více důrazní než u jedince či nemocného s nižším absolutním rizikem, tj. pod 5 %. Nemocný s již přítomnou AVN anebo nemocný s diabetem má vždy vysoké absolutní riziko pro recidivu AVN nebo jinou aterosklerotickou komplikaci, která přesahuje tabulkové hodnoty. Proto u takového nemocného zahajujeme léčebnou a preventivní intervenci okamžitě a důrazně. Cílové hodnoty pro základní RF jsou všeobecně známy a uvádí je i naše české společné doporučení 11 odborných společností – Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku.⁽⁵⁾

V lékařském modelu prevence zachováváme následující pořadí priorit: největší pozornost věnujeme nemocným s manifestními AVN, dále diabetikům bez AVN i s AVN v anamnéze, jedincům s vysokým rizikem pro AVN, tj. u jedinců s kombinací rizikových faktorů anebo s enormně zvýšenými koncentracemi rizikových faktorů, v dalším pořadí blízkým příbuzným pacientů s předčasnou manifestací AVN (u mužů do 55 let a u žen do 65 let věku) a v poslední řadě i ostatním jedincům, u nichž jsou rizikové faktory zjištěny v běžné klinické praxi.^(5,6)

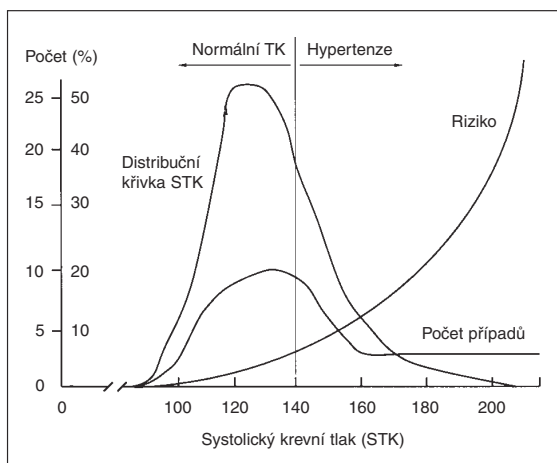
Celospolečenský (populační) model prevence je založen na intervenci celé populace, jejíž riziko je vyjádřeno kontinuální distribuční křivkou. Cílem prevence je ovlivnit distribuci kvantitativních rizikových faktorů. Distribuční křivky rizikových faktorů v populaci jsou nejlépe ovlivnitelné právě změnou životního stylu, zaměřenou na nutriční, kouření, spotřebu alkoholu, kuchyňské soli a pohybovou aktivitu aj. Jestliže se nám podaří v dané populaci snížit průměrnou hodnotu (nebo medián) například krevního



Obr. 2 Posun distribuční křivky systolického krevního tlaku (STK) v populaci

Posun distribuční křivky pro systolický krevní tlak v populaci doleva znamená snížení průměrné hodnoty tohoto rizikového faktoru v populaci, a tím dojde ke snížení výskytu nejen hypertenze, ale také ke snížení absolutního rizika populace pro nemoci, které jsou v asociaci s tímto rizikovým faktorem (tj. dojde ke snížení absolutního rizika populace pro CMP, ICHS aj.)

tlaku (TK), snížíme tím i prevalenci hypertenze (tj. TK $\geq 140/90$ mm Hg). Ke snížení prevalence hypertenze o 50 % by bylo zapotřebí snížení průměrného systolického TK o 8 mm Hg a diastolického TK o 4 mm Hg (obrázek 2). Podobně je tomu i u jiných rizikových faktorů KVN. Pokles průměrné hodnoty rizikového faktoru nese s sebou daleko větší účinek na snížení prevalence nemoci v populaci, pro níž je daný rizikový faktor kauzální (obrázek 3). Z obrázku je také patrné, že nejvíce kardiovaskulárních příhod se vyskytuje u jedinců s průměrnými hodnotami RF, neboť i když je u nich nižší kardiovaskulární riziko než u jedinců s vyššími hodnotami RF, je počet těchto jedinců v populaci daleko větší než je počet jedinců s nadprůměrnými hodnotami RF.

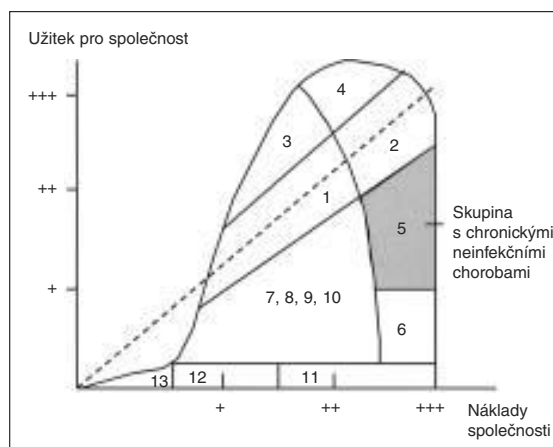


Obr. 3 Distribuce rizikového faktoru, výskyt kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární riziko v populaci

Nejvíce kardiovaskulárních příhod se vyskytuje u jedinců s průměrnými hodnotami RF, neboť i když je u nich nižší kardiovaskulární riziko než u jedinců s vyššími hodnotami RF, je počet těchto jedinců v populaci daleko větší než je počet jedinců s nadprůměrnými hodnotami RF.

Proces aterogeneze začíná již v mladém věku (někdy už i u dětí), ale přitom je velmi dobře prokázáno, že jej lze ovlivnit především životním stylem, tj. dietou, kouřením a pohybovou aktivitou i psychosociálním profilem a v případě nutnosti i farmakologicky léčbou rizikových faktorů aterosklerózy. Především zanechání kouření přináší jak v primární, tak i v sekundární prevenci KVN největší účinek na redukci absolutního i relativního rizika jedince.⁽⁷⁾

Ovlivnění rizika jedince nebo populace úpravou životního stylu anebo léčbou rizikových faktorů vede ke snížení nemocnosti a úmrtnosti na KVN. Jakmile však má jedinec manifestní KVN, stává se chronicky nemocným. I když lze zachránit život nemocného např. s akutním koronárním syndromem revaskularizací, tj. angioplastikou a příslušnou medikamentózní terapií, zůstane nemocný po aterotrombogenní příhodě chronicky nemocným. Má aterosklerotickou vaskulární nemoc, která postihuje i ostatní arterie v srdci nebo i v jiných orgánech; tento nemocný má nejvyšší riziko, že může dostat další koronární příhodu nebo aterotrombotickou příhodu jiného orgánu.



Obr. 4 Vztah mezi užítkem pro společnost a náklady společnosti u různých skupin lidí v populaci

Upraveno podle S. Wrighta v monografii McKusicka.⁽⁷⁾

Přerušovaná čára označuje průměrný, resp. vyrovnaný poměr mezi náklady a užítkem v dané společnosti. Pod čarou jsou nemocní vyžadující větší náklady než společnosti dávají, nad čarou jsou naopak lidé s větším užítkem pro společnost. Ve skupině 1–4 jsou lidé, kteří potřebují od společnosti prostředky na vzdělání a standardní život, ale přinášejí společnosti lehce podprůměrný nebo i nadprůměrný užitek. Skupina 5 představuje chronicky nemocné, kteří mají větší náklady než je jejich užitek. Do skupiny 6 se řadí např. kriminální živly nebo političtí demagogové. Ve skupinách 7–11 jsou zařazeni lidé, kteří vyžadují větší společenské náklady, ale sami nepřinášejí téměř žádný užitek – tj. lidé s těžkými fyzickými nebo duševními poruchami. Ve skupině 13 jsou zemřelé plody nebo novorozenci, ve skupině 12 jsou zemědělců nebo mladiství.

McKusick ve své knize *Human Genetics* zpracoval problematiku dopadu různých chorob na ekonomiku společnosti. Nemocní s aterosklerotickými vaskulárními nemocemi se řadí z tohoto pohledu do skupiny nemocných s chronickými neinfekčními chorobami, označenými na diagramu číslem 5 na obrázku 4.⁽⁸⁾ Tito nemocní kladou větší ekonomické nároky na společnost než sami společnosti přinášejí. Omezit počet jedinců v této skupině lze primární prevencí, tj. zabráněním vzestupu kvantitativních rizikových faktorů s věkem a vzniku AVN a aterosklerózy vůbec. Primární prevence může tímto způsobem snížit incidenci, následně i prevalenci a úmrtnost na AVN.

Evropská kardiologická společnost i národní společnosti, včetně České kardiologické společnosti a její pracovní skupiny Preventivní kardiologie, vynakládají nemalé úsilí na prosazování cílů preventivní kardiologie, které jsou shrnuty v evropských a následně v českých doporučeních.^(5,6) Tato doporučení vznikla na podkladě výsledků velkých prospektivních epidemiologických, klinických i experimentálních studií. Odborné společnosti se snaží rozšiřovat obsah těchto doporučení, edukovat praktické i odborné lékaře, ale přesto vlastní implementace doporučení do každodenní klinické praxe je stále nedostatečná; dokládají to audity, které proběhly v řadě evropských zemích v rámci studií EUROASPIRE I (1995), EUROASPIRE II (1999–2000) a EUROASPIRE III (2007), které posuzo-

valy úroveň sekundární prevence nemocných s prokázanou ICHS anebo i CMP.

Vzhledem k tomu, že nejčastější KVN a nejčastější metabolické poruchy (metabolický syndrom, abdominální obezita, porušená glukózová homeostáza, diabetes) představují „dvě strany jedné mince“, vznikla v rámci Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) skupina odborníků, kteří vytvořili Doporučení pro diabetes, prediabetes a KVN.⁽⁹⁾ Tato doporučení jsou určena pro lékaře v praxi a shrnují všechny současné poznatky o vzájemné souvislosti kardiovaskulárních a metabolických rizikových faktorů a o možnostech jejich nefarmakologického i farmakologického ovlivnění na podkladě současné medicíny založené na důkazech. Zároveň se hledají společné *kardio-metabolické markery* ke včasnému odhalení rizika těchto nemocí. Hlavním posláním těchto doporučení je, aby lékař ve své klinické praxi myslel u všech diabetiků na vysoké KV riziko a u všech kardiaků na vysoké riziko metabolických poruch a v tomto smyslu indikoval patřičná vyšetření a léčbu. Prevenci makrovaskulárních komplikací u diabetiků a vzniku diabetu u nemocných s AVN je věnována největší pozornost.⁽⁹⁾

Proto je nutné věnovat ještě více pozornosti metabolickým rizikovým faktorům, tj. nejen celkovému a LDL-cholesterolu, ale i dalším metabolickým RF, typickým pro metabolický syndrom, tj. abdominální obezité a nadváze (měřením obvodu pasu), zjišťování glykemie nalačno i postprandiálně, nízkým koncentracím HDL-cholesterolu a zvýšeným koncentracím triglyceridů, popř. apolipoproteinu B, který nejlépe odráží výskyt malých denzních LDL-částic, které jsou nejvíce aterogenní. Především při výběru antihypertenzní léčby je třeba myslet na metabolické riziko nemocného a vybírat vhodná metabolicky neutrální nebo metabolicky prospěšná antihypertenziva. Je třeba připomenout, že u nemocných s metabolickým syndromem, kteří ještě nemají porušený glukózový metabolismus, jsou sartany a inhibitory ACE nejúčinnější terapií v prevenci vzniku diabetu II. typu (kromě zavedení a dodržování zdravého životního stylu). Společný výskyt diabetu a hypertenze představuje několikanásobně vyšší riziko pro rozvoj makro- i mikroangiopatických komplikací ve srovnání s nediabetiky, a proto důsledná léčba hypertenze, dyslipidemie, hyperglykemie, popř. obezity, je nesmírně významná pro snížení rizika vaskulárních komplikací i rizika vzniku hypertrofie levé komory srdeční, selhání srdce a selhání ledvin.

Cílem preventivní kardiologie jsou léčebná a preventivní intervence AVN, jimiž lze snížit morbiditu a mortalitu na nejčastější nemoci v populaci. Smyslem prevence je prodloužit život i jeho kvalitu. Etické aspekty preventivní kardiologie jsou však někdy v kontradikci s ekonomickými faktory, protože ve všech zemích, kde je nízká úmrtnost a vysoká střední délka života, náklady na zdravotní péči neustále rostou. Zdravotní prosperita společnosti je však jedním z nejdůležitějších ukazatelů ekonomické a kulturní úrovně společnosti.⁽¹⁰⁾

LITERATURA

1. Macmahon B, Pugh FF. Epidemiology, Principles and Methods. Boston: Tittle Brown, 1970.
2. Rose G, Blackburn H. Cardiovascular Survey Methods. Ženeva: WHO, 1968.
3. Rosolová H, Šimon J, Šefrna F. Impact of cardiovascular risk factors on morbidity and mortality in Czech middle-aged men: Pilsen Longitudinal Study. *Cardiology* 1994; 85:61–8.
4. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A, et al. Prediction of 10-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003;24:997–1003.
5. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Together with members of the Task Force. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–10.
6. Cífková R, Býma S, Češka R, a spol. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005;51:1021–36.
7. Bartecki CE, Mac Kenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use. *New Engl J Med* 1994;330:907–12.
8. McKusick VA. Human Genetics. London: Prentice-Hall, INC, 1969.
9. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28: 88–136.
10. Šimon J a spol. Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční. Praha: Grada Publishing s. r. o., 2001:264.

Došlo do redakce 2. 4. 2007

Přijato k otisknutí 20. 4. 2007