

Manažment artériovej hypertenzie u osôb s diabetes mellitus 2. typu

Management of arterial hypertension in persons with type 2 diabetes mellitus

Ľudovít Gašpar^{1,2}, Slavomíra Filipová³

¹I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

²Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie (Piešťany) Univerzity sv. Cyrila a Metoda v Trnave

³Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, Bratislava

Súhrn

Artériová hypertenzia a diabetes mellitus sa často vyskytujú súčasne. Efektívna liečba artériovej hypertenzie u diabetikov významne zlepšuje ich kardiovaskulárnu prognózu. Cieľové hodnoty krvného tlaku u diabetikov boli v ostatných rokoch opakovane upravované a dnes, riadiac sa 2018 ESC/ESH Odporúčaním pre manažment artériovej hypertenzie, zníženie tlaku krvi (TK) < 130/80 mm Hg, resp. 130–139/70–79 mm Hg vo vekovej skupine nad 65 rokov, zabezpečuje optimálnu kardiovaskulárnu protekciu. Systolický TK by nemal pritom klesnúť pod 120 mm Hg a diastolický TK pod 70 mm Hg. Blokátory RAAS, blokátory kalciových kanálov a diuretiká, predovšetkým vo fixných kombináciách, sú liekmi voľby. Ortostatická hypotenzia ako i nočná hypertenzia, si zasluhujú u diabetických hypertenzíkov osobitnú diagnostickú pozornosť.

Kľúčové slová: artériová hypertenzia – diabetes mellitus – liečba – manažment – metabolický syndróm – prognóza

Summary

Diabetes mellitus and arterial hypertension frequently coexist. Effective treatment of arterial hypertension in diabetics significantly improves their cardiovascular prognosis. Different blood pressure targets have been formulated in recent years, and now following the 2018 ESC/ESH Guidelines for Management of Arterial Hypertension, lowering blood pressure to below 130/80 mm Hg, respectively 130–139/70–79 mm Hg in the age group over 65 years, provides optimal cardiovascular protection. Systolic blood pressure should not to be lowered below 120 mmHg and diastolic BP below 70 mmHg. For initial treatment RAS blockers, calcium channel blockers and diuretics, especially in fixed combinations, are the drug of choice. Orthostatic hypotension, as well as nocturnal hypertension, deserve special diagnostic attention in diabetic hypertensive subjects.

Key words: arterial hypertension – diabetes mellitus – management – metabolic syndrome – prognosis – treatment

✉ **prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.** | ludovitgaspar@gmail.com | www.unb.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 10. 2019

Prijaté po recenzii | Accepted 6. 11. 2019

Úvod

Artériová hypertenzia (AH) a diabetes mellitus (DM) sú závažnými chorobnými jednotkami a súčasne klasickými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych (KV) komplikácií, pričom ich koincidencia toto riziko potencuje. Osoba s diabetom a artériovou hypertenziou má preto štvornásobne vyššie riziko KV morbidita a mortality v porovnaní s normotenzným jedincom bez DM. AH sa častejšie vy-

skytuje ako u osôb s DM 2. typu (DM2T), tak i s DM 1. typu (DM1T). Pri DM1T je artériová hypertenzia spájaná významne s vývojom diabetickej nefropatie.

Prevalencia AH pri DM2T

Prevalencia AH pri DM2T sa odhaduje na cca 75 %, pričom stúpa s vekom, s trvaním DM, s jeho metabolickou kompenzáciou a orgánovými komplikáciami. Predovšet-

kým v starších vekových skupinách je častejší výskyt špecifickej formy – **izolovanej** systolickej hypertenzie, u ktorej sa na klinickom obraze významne podieľa akcelerovaná ateroskleróza stien veľkých elastických artérií. U osôb s DM pozorujeme častejšie i poruchy cirkadiánneho rytmu krvného tlaku (TK). Najmä reverzní dipperi (riseri) majú najvyššie riziko KV-komplikácií, predovšetkým infarktov myokardu (IM) a náhlych cievnych mozgových príhod (NCMP), v porovnaní s osobami s normálnym diurnálnym indexom (dippermi). Osobitne zreteľa hodnou komplikáciou DM je KV-autonómna neuropatia, ktorej najťažší, tretí stupeň predstavuje obávaná ortostatická hypotenzia (OH). Na OH treba preto myslieť, diagnostikovať ju a pri liečbe AH zvať do úvahy.

Koincencia DM a AH

Je typická pre metabolický syndróm (MS), ktorého výskyt i v súvislosti s pandemiou obezity v populácii stúpa. Všetky vyššie uvedené skutočnosti svedčia o tom, že v rámci manažmentu AH u osôb s DM2T je nevyhnutná znalosť patofyziologických mechanizmov vzniku a vývoja DM a AH, znalosť aktuálnych odporúčaní odborných spoločností pre ich diagnostiku a liečbu oboch ochorení. Navyiac je potrebná nielen znalosť ale aj „umenie“ lekára tieto vedomosti a skúsenosti optimálne využívať v reálnej klinickej praxi.

Podľa štatistických údajov 20 až 40 % pacientov s (DM1T) a 75 % pacientov s DM2T má súčasne aj artériovú hypertenziu [1]. Výsledkom je, že diabetici majú 2-násobne vyšší výskyt AH oproti populácii bez diabetu. Nepriaznivý vplyv oboch týchto chorôb na artériový systém spôsobuje akceleráciu procesu aterosklerózy a následne multiplikuje poškodenie cieľových orgánov, predovšetkým srdca, mozgu a obličiek.

Práve pre multiplikačný efekt na KV-riziko s priamym dosahom na morbiditu a mortalitu je k efektívnemu manažmentu artériovej hypertenzie u diabetika nevyhnutné poznať vzájomné efekty patofyziologických mechanizmov.

Zvýšené KV-riziko u osôb s DM

Zvýšené KV-riziko u osôb s DM je podmienené viacerými faktormi. Z nich sú významné predovšetkým KV-autonómna neuropatia, aterogénna dyslipoproteinémia, diabetická kardiomyopatia s typickou tachykardiou, vek a prítomnosť komorbidít. Z komorbidít významne ovplyvňujú rizikový status diabetika: AH, koronárna choroba srdca, rôzne typy arytmií, srdcové zlyhávanie a obličkové zlyhávanie.

Rozsah orgánových komplikácií pri AH nie je podmienený a ovplyvnený iba samotnou hodnotou systémoveho TK, ale aj variabilitou TK a jeho diurnálnym rytmom. Z klinického pohľadu majú práve poruchy diurnálneho

rytmu rozhodujúci vplyv na výskyt orgánových komplikácií u nediabetikov aj diabetikov. Výsledky získané ambulantným monitorovaním krvného tlaku (AMTK) potvrdzujú, že hodnoty AMTK sú lepším prediktorom rizika mortality ako hodnoty krvného tlaku získané meraním TK v ambulancii lekára [2]. Najlepším prognostickým ukazovateľom 5-ročného absolútneho rizika kardiovaskulárneho úmrtia sú priemerné hodnoty TK v nočnej fáze AMTK. Platí to ako pre systolický, tak aj diastolický krvný tlak. Austrálska štúdia **ANBP 2** [3] so staršími hypertonikmi ukázala, že nočná hypertenzia má signifikantný vzťah ku KV-príhodám a k riziku smrti. Každý vzostup priemerných nočných hodnôt TK o 10 mmHg zvyšuje riziko závažných KV-príhod o 18 %. Z uvedeného vyplýva význam AMTK. Toto vyšetrenie umožňuje získať prehľad o absolútnych hodnotách a variabilite TK v časovo definovaných periódach (deň – noc). Poskytuje tiež nenahraditeľné informácie ohľadom efektivity farmakoterapie, a to nielen vo vzťahu ku miere zníženia hodnôt TK, ale aj o trvaní účinnosti použitých liekov v priebehu 24 hodín (chronofarmakologické aspekty). Korelácia medzi závažnosťou hypertenzie pri AMTK a komplexnou formou srdcovej arytmie, predstavujúcou riziko náhlej srdcovej smrti, sa potvrdila ako pre systolický tak i diastolický TK [4].

Analýza súborov pacientov zo štúdií ONTARGET/TRANSCEND [5] ukázala, že osoby s DM (n = 11 487) majú v porovnaní s osobami bez DM (n = 19 450) signifikantne zvýšené riziko KV-úmrtia, úmrtia zo všetkých príčin, výskytu IM, NCMP ako i hospitalizácii pre srdcové zlyhávanie vo všetkých terapeutických ramedách. Toto riziko u pacientov s DM bolo zvýšené bez ohľadu na dosiahnutie terapeutického pásma systolického TK. V oboch skupinách bolo ale riziko týchto závažných koncových ukazovateľov najvyššie pri hodnotách \geq TK 160/90 mm Hg, ale tiež pri hodnotách TK < 120/70 mm Hg (s výnimkou NCMP).

Do štúdie HOT [6] bolo z celkového súboru 18 790 osôb, zaradených 1 501 diabetikov (8 %). V rámci tejto podskupiny mali signifikantne najnižší výskyt závažných KV-príhod tí sledovaní jedinci, ktorí dosiahli nižšie priemerné hodnoty diastolického TK, t. j. 81 mm Hg v porovnaní s tými, ktorí dosiahli 85 mm Hg. Obdobne v štúdiu UKPDS bol v skupine diabetikov signifikantne nižší výskyt závažných KV-príhod v terapeutickom ramene s nižšími hodnotami TK (144/82 mm Hg) v porovnaní s hodnotami TK 154/87 mm Hg v druhom, menej intenzívne liečenom ramene (bez inhibítora ACE). Dôležitá je skutočnosť, že prognosticky priaznivý účinok pretrvával, keďže i po 8,4-ročnom následnom sledovaní bolo riziko KV-mortality znížené o 32 % [7].

Nakoľko osoby s DM majú konzistentne vyššie riziko komplikácií v celom rozsahu hodnôt TK, je práve v tejto

skupine pacientov obzvlášť dôležité dosiahnuť cieľové hodnoty TK v zmysle 2018 ESC/ESH Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie [8,9].

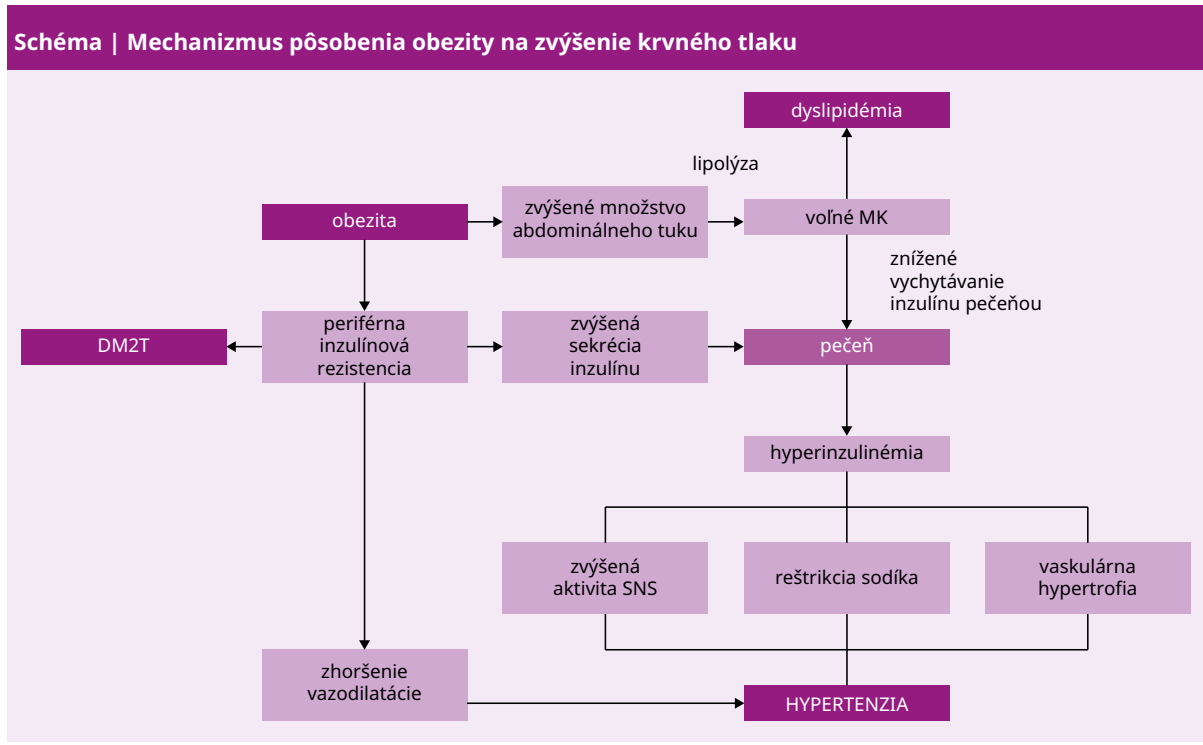
Podľa 2018 ESC/ESH Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie sú cieľové hodnoty TK v ambulancii lekára u osôb s AH a DM nasledovné:

Vo vekovej skupine 18–65 rokov systolický TK ≤ 130 mm Hg, ak je tolerovaný, avšak nie < 120 mm Hg. U starších pacientov, vo veku 65 rokov a viac, je cieľová hodnota systolického TK v rozmedzí 130–139 mm Hg. Pre diastolický TK sú cieľové hodnoty pre všetky vekové skupiny rovnaké, t.j. 70–79 mm Hg, avšak nie < 70 mm Hg.

V terapii hypertenikov s DM je potrebné myslieť na to, že jednotlivé skupiny antihypertenzív sa významne odlišujú vo svojich **metabolických efektoch**. Zároveň je potrebné prihliadať na významné rozdiely v tomto účinku aj medzi jednotlivými typmi účinných látok v rámci samotných skupín. To platí obzvlášť pre beta-blokátory. Vo všeobecnosti platí, že efekt diuretík a beta-blokátorov na inzulínovú senzitivitu je obvykle negatívny. Efekt blokátorov vstupu kalcia do bunky (BKK) je neutrálny a účinok inhibítorov ACE, sartanov a centrálnych antihypertenzív je pozitívny. Z centrálnych antihypertenzív bol dokázaný priaznivý efekt moxonidínu na redukciu telesnej hmotnosti.

Voľba antihypertenzíva je preto veľmi dôležitá už v prevencii DM2T ako u hypertenika nediabetika, tak i hypertenika s poruchou glukózovej tolerancie. Je do-

kázané, že inhibítory renín-angiotenzín-aldosterónového systému (inhibítory ACE a AT₁ blokátory – sartany) redukujú incidencia prípadov DM2T o 30 %, respektíve o 25 %. Svojím komplexným priaznivým vplyvom neovplyvňujú len samotnú AH, ale i celú kaskádu metabolických zmien. Lieky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón sú preto základom farmakologickej liečby artériovej hypertenzie pri DM a metabolickým syndrómom (MS). Zo skupiny sartanov je v tomto ohľade jedinečnou látkou telmisartan, ktorý významne zlepšuje inzulínovú senzitivitu, ako potvrdila i metaanalýza 21 randomizovaných štúdií [10]. V porovnaní s ostatnými sartanmi bol signifikantne efektívnejší v znížení nielen inzulínovej rezistencie, ale aj glykémie nalačno, hladiny inzulínu nalačno, ako i v znížení hodnôt diastolického TK. V redukcii systolického TK neboli medzi porovnávanými sartanmi signifikantné rozdiely. Jednou z významných štúdií, ktoré potvrdili priaznivý vplyv inhibítorov ACE na globálne zníženie závažných komplikácií (IM, NCMP, KV-úmrtie) u diabetikov, bola štúdia HOPE [11]. 3 577 diabetikov už s potvrdenou prekonnou KV-príhodou bolo rozdelených do dvoch terapeutických ramien, pričom v jednom z nich boli liečení ramiprilom. Štúdia bola predčasne ukončená, nakoľko v terapeutickom ramene s ramiprilom došlo ku signifikantnému poklesu relatívneho rizika všetkých sledovaných závažných veľkých koncových ukazovateľov (o 25 %). Obdobne priaznivé výsledky boli dosiahnuté



DM2T – diabetes mellitus 2. typu MK – mastné kyseliny SNS – sympatikový nervový systém

tiež v iných štúdiách s inhibítormi ACE. V tejto súvislosti treba ale zdôrazniť skutočnosť, že priaznivý vplyv ACE inhibítorov na výskyt závažných koncových ukazovateľov nie je podmienený len samotným znížením TK, ale sa tu uplatňujú tiež ďalšie priaznivé účinky inhibítorov ACE. Pre inhibítory ACE je typická znížená degradácia bradykinínu, s uvoľnením monoxidu dusíka a prostaglandínov s následnou vazodilatáciou. To má veľký klinický význam práve u pacientov s artériovou hypertenziou, syndrómom chronického srdcového zlyhávania a DM. Metaanalýza 20 randomizovaných klinických štúdií s inhibítormi systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), ktorá zahrňovala 158 998 hypertonikov, potvrdila, že ako inhibítory ACE tak i sartany (AT₁ blokátory) majú porovnateľne priaznivý efekt na KV-mortalitu, avšak v parametre zníženia celkovej mortality boli efektívne iba inhibítory ACE [12].

Včasná a účinná liečba artériovej hypertenzie u diabetikov sa významne podieľa na redukcii KV- a obličkových komplikácií aj diabetickej retinopatie. V stratégii liečby AH u pacientov s DM sa odporúča začať medikamentóznou liečbu hypertenzie kombináciou blokátora RAAS s BKK alebo s tiazidovým, resp. tiazidu podobným diuretikom. Súčasné podanie dvoch blokátorov RAAS, napr. inhibítora ACE a sartanu, nie je indikované.

Fixné kombinácie antihypertenzív prispievajú ku zlepšeniu kompliance a adherencie pacienta k liečbe. Indikované sú nielen u hypertonikov s DM, metabolickým syndrómom, u osôb s prítomným poškodením cieľových orgánov, obličkovým ochorením, koronárnou chorobou srdca a stavoch po cievnych mozgových príhodách, ale tiež u geriatrických pacientov.

V populácii obéznych hypertonikov je častý výskyt uvedených ochorení a polymorbidita. Výsledky populačných štúdií poukazujú na to, že aspoň dve tretiny prevalencie AH môžu byť priamo prisúdené vplyvu obezity [13]. Redukcia hmotnosti je asociovaná so signifikantnou redukciou TK a má tiež priaznivý efekt na ostatné KV-rizikové faktory (schéma).

Aj mierna redukcia telesnej hmotnosti môže vyvolať významnú redukciu aktivity RAAS v cirkulácii a v tkanivách, vrátane tukového tkaniva. Strata hmotnosti o 5 % je spojená s redukciami hladín angiotenzinogénu o 27 %, renínu o 43 %, aldosterónu o 31 %, aktivity angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) o 12 % a expresie angiotenzinogénu v tukovom tkanive o 20 % [14]. Redukcia hmotnosti vedie tiež k zlepšeniu endotelovej dysfunkcie, znižuje sympatickú nervovú aktivitu a zlepšuje funkciu baroreceptorov. Všetky tieto spomenuté faktory sa podieľajú na poklese TK.

U osôb vo vyšších vekových skupinách, u pacientov s DM, pri anamnéze zrávratov a pri terapii niektorými liekmi, predovšetkým alfa 1 sympatolytikami, je dôle-

žité zmerať TK nielen v sede, ale aj po postavení, nakoľko je potrebné cielene myslieť na ortostatickú hypotenziu.

V manažmente artériovej hypertenzie u diabetika je dôležité pristupovať komplexne k prevencii a liečbe z dôvodov multifaktoriálnej etiológie a zložitej patofyziológie diabetu a obezity (diabesity) a metabolického syndrómu. Počnúc globálnou populačnou stratégiou, cez individuálnu stratégiu KV vysokorizikového pacienta, až po sekundárnu a terciárnu prevenciu. Ne-fajčiť! Menej a racionálne jesť a piť! Viac sa pohybovať! To sú tri základné nefarmakologické a profylaktické imperatívy zdravého životného štýlu a prevencie všetkých cievnych chorôb [15].

Základným perspektívnym terapeutickým cieľom liečby diabetikov s artériovou hypertenziou je zníženie morbiditý a mortality. Okrem správnej voľby antihypertenzív pri DM je preto dôležitá s ohľadom na TK aj voľba antidiabetika. Dnes používané lieky, ktoré pôsobia na inkretínovom princípe (inhibítory DPP4, inkretínové analógy) znižujú TK u pacientov s DM, pričom ešte významnejšiu redukciu TK je možné dosiahnuť i gliflozínmi (inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2/SGLT2) [16].

Liečba AH u osôb s DM má byť vždy **komplexná**, so zahrnutím nefarmakologických i farmakologických prístupov. Nakoľko liečba AH aj DM predstavuje od diagnostikovania celoživotný problém, z praktického hľadiska by sme mali postupovať pri liečbe AH u diabetikov aj nediabetikov vždy s ohľadom na prítomnosť/ neprítomnosť DM: zvoliť také antihypertenzívum, ktoré je metabolicky neutrálne, nefroprotektívne, zlepšujúce inzulínovú rezistenciu a znižujúce riziko vzniku/progresie DM. Súčasne je dôležité voliť také antidiabetiká, ktoré nezvyšujú TK, resp. ho znižujú. To znamená, že vo svojich účinkoch by obe skupiny liečiv mali súčasne zlepšovať i prognózu pacientov.

Literatúra

1. Zidek W. Arterielle Hypertonie bei Menschen mit Diabetes. *Diabetologie* 2019; 15(1): 55–64.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC/ ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guidelines for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (19): 2199–2269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.005>>. Erratum in Correction. [*J Am Coll Cardiol* 2018]
3. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). Australian Comparative Outcome Trial of ACE inhibitor- and diuretic-based treatment of hypertension in the elderly. Management Committee on behalf of the High Blood Pressure Research Council of Australia. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19(5–6): 779–791. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10641969709083186>>.

4. Banegas JR, Ruilope LM, dela Sierra A et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018; 378(16): 1509–1520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1712231>>.
5. Böhm M, Schumacher H, Teo KK et al. Cardiovascular outcomes and achieved blood pressure in patients with and without diabetes at high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 40(25): 2032–2043. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz149>>.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351 (9118): 1755–1762. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)04311-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(98)04311-6)>.
7. Leal J, Hayes AJ, Gray AM et al. Temporal validation of the UKPDS outcomes model using 10-year posttrial monitoring data. *Diabetes Care* 2013; 36(6): 1541–1546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1120>>.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>>.
9. Filipová S, Gašpar L, Vachulová A et al. Komentár k 2018 ESC/ESH Odporúčaniam manažmentu artériovej hypertenzie. *Cardiology Lett* 2018; 27(6): 282–288.
10. Wang Y, Qiao S, Han DW et al. Telmisartan improves insulin resistance. A meta-analysis. *Am J Therapeut* 2018; 25(6): e642–e651. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000000733>>.
11. Yusuf S, Sleight P, Dagenais G et al. [Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators]. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *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.
12. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2088–2097. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075>>.
13. Steensma C, Loukine L, Orpana H et al. Comparing life expectancy and health-adjusted life expectancy by body mass index category in adult Canadians: a descriptive study. *Popul Health Metr* 2013; 11(1): 21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1478-7954-11-21>>.
14. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K et al. Weight loss and the Renin-Angiotensin – Aldosterone System. *Hypertension* 2005; 45(3): 356–362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000154361.47683.d3>>.
15. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L' et al. Komplexná starostlivosť o diabetikov s končatinovocievnuou artériovou chorobou. *Forum Diab* 2018; 7(1): 40–46.
16. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I et al. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. *Hypertension* 2016; 68(6): 1355–1364. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07703>>.

Kalendárium odborných domácich a medzinárodných podujatí v roku 2020

56. diabetologické dny

1.–4. 4. 2020, Luhačovice, Česká republika

16. vedecká konferencia venovaná pamiatke prof. MUDr. Rudolfa Koreca, DrSc.

24. 4. 2020, Zámok Topoľčianky

XXX. diabetologické dni s medzinárodnou účasťou

28.–30. 5. 2020, Hotel Patria, Štrbské Pleso

80th Scientific Sessions of American Diabetes Association 2020

12.–16. 6. 2020, Chicago (IL), USA

56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes

21.–25. 9. 2020, Viedeň, Rakúsko