

Nová perorální antidiabetika a srdeční selhání

MUDr. Jana Jiráčková, doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

¹III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta Hradec Králové

Významné rizikové faktory pro rozvoj chronického srdečního selhání (CHSS) u diabetiků představují nejen ischemická choroba srdeční a arteriální hypertenze, přispívá též specifické postižení srdeční tkáně – diabetická kardiomyopatie. Optimální diabetická kompenzace je jedním z nástrojů účinných v prevenci i terapii CHSS. V současné době je v diabetologii dostupná široká škála perorálních antidiabetik pozitivně ovlivňujících nejen glukózový metabolismus, ale též kardiovaskulární parametry. Z tradičních antidiabetik vykazuje pozitivní kardiovaskulární efekt antidiabetikum první volby – metformin, dobře využitelný i u kompenzovaných pacientů se srdečním selháním. Z novějších antidiabetik jsou u kardiovaskulárně rizikových pacientů medikovány gliptiny, ačkoliv recentní výsledky kardiovaskulárních mortalitních studií (SAVOR, TECOS, EXAMINE) nevyplnily zcela původní očekávání. Slibnou skupinou antidiabetik pro pacienty s CHSS jsou nejnověji užívané glifloziny. Výsledky první rozsáhlé kardiovaskulární studie EMPA-REG prezentují významné snížení kardiovaskulární mortality a komplikací spojených s chronickým srdečním selháním.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, glifloziny, gliptiny.

New peroral antidiabetic drugs and heart failure

Important risk factors of chronic heart failure (CHF) in diabetics represent ischaemic heart disease and arterial hypertension as well as diabetic cardiomyopathy (specific heart tissue impairment of diabetes mellitus). Optimal diabetic compensation is essential for prevention and treatment of CHF. A wide range of antidiabetic drugs can lower effectively blood glucose as well as improve cardiovascular parameters. Metformin – traditional antidiabetic drug is a very effective insulin sensitizer with positive cardiovascular effect; metformin can be used in patients with compensated CHF. Gliptins, modern peroral antidiabetic drugs, are used in patients with cardiovascular complications however results of recent cardiovascular studies (SAVOR, TECOS, EXAMINE) were a bit confusing. Gliflozins on the other hand have become very promising for patients with CHF, based on results of EMPA-REG presenting statistically significant reduction in cardiovascular mortality and complications of chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, gliflozins, gliptins.

Srdeční selhání a diabetes mellitus

Diabetes mellitus 2. typu patří k nejfrekvencovanějším diagnózám, s nimiž se setkáváme v klinické praxi. Péče o diabetika, případně řešení jeho komplikací, prostupuje širokou škálou medicínských oborů a vyžaduje jejich těsnou spolupráci. Při řešení makro-vaskulárních komplikací spjatých s diabetem

je zcela běžná a častá spolupráce s kardiologem. Nezřídka je to právě kardiolog, který pacienta s již plně rozvinutým kardiovaskulárním onemocněním odesílá do diabetologické poradny pro nově diagnostikovaný diabetes mellitus. Největší kardiovaskulární riziko pro diabetiky představuje ischemická choroba srdeční (ICHS); v populaci diabetiků je spjata s 2–3x vyšší mortalitou v porovnání s nediabetickou populací. Vlivem četných ne-

gativních faktorů (pokročilé produkty glykace, zvýšený oxidační stres, převaha produkce vazokonstrikčních a proinflamačních faktorů, atd.) progreduje endotelová dysfunkce a aterogeneze u diabetiků rychleji a má některá svá specifika. Vaskulární léze jsou difuznější, zároveň s cévy bývá postižen i vegetativní nervový systém, klinický obraz při manifestaci kardiovaskulárních onemocnění je nezřídka modifikován.

Ischemická choroba srdeční představuje v současné době nejčastější (50–80%) příčinu srdečního selhání (1, 2). **Chronické srdeční selhání (CHSS)** se projeví dominující systolickou a/nebo diastolickou dysfunkcí (nověji analogicky CHSS se **sníženou** či **zachovalou ejekční frakcí**). Dalším důležitým etiopatogenetickým mechanismem je **arteriální hypertenze**. V populaci diabetiků 2. typu bývá charakteru esenciální hypertenze a vyskytuje se 2–3× častěji v porovnání s pacienty bez poruchy glukózového metabolismu. Arteriální hypertenze spolu s diabetes mellitus významně přispívají především ke vzniku diastolické dysfunkce (se zachovalou ejekční frakcí (EF)). Ta u diabetiků charakteristicky předchází systolickou dysfunkcí (se sníženou EF), a bývá tak prvním projevem abnormální funkce myokardu. Specifické postižení myokardu u pacientů s poruchou glukózového metabolismu v základních rysech shrnuje Tabulka 1. Je projevem postižení nejen buněk myokardu jako takových, ale též poškození intersticia s cévními a nervovými svazky. Souhrnně specifické postižení srdečního svalu nazýváme *diabetickou kardiomyopatií*. Tato jednotka byla poprvé popsána v 70. letech 20. století americkou lékařkou S. Rublerovou u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, kteří zemřeli pod obrazem chronického srdečního selhání při současné absenci jiného rizikového faktoru (ICHS, arteriální hypertenze, srdeční vada, atd.) (3). Ačkoliv byla v průběhu let diabetická kardiomyopatie jako samostatná etiopatogenetická jednotka CHSS diskutována s pochybami, pravdou zůstává, že riziko chronického srdečního selhání u diabetiků je vyšší než odpovídá výskytu ICHS a arteriální hypertenze (4). Je tedy zřejmé, že k jeho vzniku přispívají specifické faktory související s diabetes mellitus jako takovým.

Přístup v prevenci CHSS u diabetiků

Základní dietní a režimová doporučení s ohledem na prevenci CHSS se prakticky neliší od běžných doporučení pro pacienty s diabetes mellitus. Důležité je upozornění na negativní vliv kouření a jeho zákaz, omezení soli a konzumace alkoholu v dietě. Při formulování dietních a režimových doporučení v praxi je třeba vycházet z celkových zvyklostí a možností pacienta. Součástí prevence rozvoje CHSS je

Tab. 1. Vliv diabetes mellitus na srdeční sval

Specifické faktory ovlivňující srdeční sval diabetiků
Endotelová dysfunkce (převaha proinflatorních a vazokonstričních faktorů atd.)
Diabetická mikroangiopatie
Diabetická makroangiopatie
Diabetická neuropatie
Poruchy koagulace
Subcelulární změny (zvýšená apoptóza kardiomyocytů a oxidativní stres, mitochondriální dysfunkce atd.)
Poruchy intersticia (intersticiální fibróza atd.)

terapie arteriální hypertenze (k cílovým hodnotám 130/85 mmHg) a ischemické choroby srdeční. Vzhledem k tomu, že míra postižení srdeční tkáně úzce souvisí s hodnotou glykovaného hemoglobinu a celkovou inzulinemií (5), nelze než zdůraznit v prevenci rozvoje CHSS u diabetiků mnohokrát skloňovanou optimální diabetickou kompenzaci. V této souvislosti je vhodné zdůraznit důležitost dobré kompenzace diabetika již v prvopočátcích poruchy glukózového metabolismu (ve stadiu prediabetu), kdy edukací a nevelkým terapeutickým zásahem můžeme neefektivněji zpomalit progresi onemocnění diabetes mellitus a přidružených komplikací.

Srdeční selhání a perorální antidiabetika prověřená praxí

Současná diabetologie nabízí mnohá perorální antidiabetika, která lze uplatnit nejen v úpravě glukózového metabolismu; disponují širokou škálou přidružených účinků pozitivně zasahujících do patofyziologie řady jiných systémů. Vedlejší kardiiovaskulární efekty patří k nejzajímavějším a nejsledovanějším charakteristikám nově vyvíjených perorálních antidiabetik.

Metformin představuje antidiabetikum 1. volby v terapii diabetes mellitus 2. typu i prediabetu (zvýšená glykémie nalačno, porucha glukózové tolerance). V současné době je neefektivnějším a zároveň neužívanějším inzulinsenzitizérem. Pokud není kontraindikace jeho užití, měl by být základní součástí terapie diabetiků 2. typu, proto též charakteristicky bývá k dispozici ve fixních kombinacích s jinými perorálními antidiabetiky.

Vliv metforminu na kardiiovaskulární systém je vesměs pozitivní (6). Nejen na glykémii závislé snížení rizika infarktu myokardu u pacientů léčených metforminem bylo prokázáno již v rámci známé studie UKPDS (7, 8). Metformin celkově významně snižuje mortalitu diabetiků trpících chronickým srdečním selháním (až o 50% v po-

rovnání se skupinou pacientů léčených deriváty sulfonylurey) (10, 11). Vzhledem k poznatkům z posledních let došlo k zásadnímu přehodnocení podávání metforminu u pacientů s CHSS, u něhož bylo donedávna kontraindikováno pro obavu z laktátové acidózy (LA) v terénu tkáňové hypoxie. Kauzalita mezi podáváním metforminu a LA byla v posledních letech zpochybněna, vzhledem k tomu, že z dosavadních údajů je zřejmý shodný výskyt LA u pacientů léčených metforminem a pacientů léčených jinými perorálními antidiabetiky (9). V Evropě bylo proto podávání metforminu doporučeno u všech nemocných se stabilním chronickým srdečním selháním (pokud mají glomerulární filtraci nad 0,5 ml/s). V klinické praxi terapii metforminem u diabetiků s pokročilým stadiem chronického srdečního selhání většinou považujeme za kontraindikovanou a medikaci vysazujeme. Pacienti s I. a II. stupněm NYHA (New York Heart Association) z takové terapie ovšem jistě profitují, při řádných kontrolách klinického stavu, kontrolách srdečních a renálních funkcí je riziko nežádoucích účinků takové terapie minimální (10, 11, 12). V případě renálních funkcí není pevná hranice ukončení terapie stanovena (nejčastěji se v literatuře/SPC setkáme s hraničními hodnotami kreatininu nad 130–150 μmol/l a eGFR pod 30–45 ml/min/1,73 m²). Podle recentních společných doporučení ČDS je metformin kontraindikován při těžké renální insuficienci (eGF pod 30 ml/min). Při eGF 30–60 ml/min léčbu metforminem nově nezahajujeme, u již léčených nemocných snižujeme dávku metforminu na polovinu. Celkově posouzení případné nevhodnosti terapie metforminem u diabetiků se srdečním selháním však zůstává individuální. Zvažujeme ostatní přispívající hypoxické stavy, vývoj funkce ledvin, přidruženou polymorbiditu a s ní související terapii (př. diuretika, věk pacienta atd.

Pioglitazon je dalším inzulinsenzitizérem, jediným dosud užívaným zástupcem thiazolidinů, tedy aktivátorů receptoru PPAR γ . Do

medikace pacientů jej zařazujeme většinou při intoleranci metforminu, v kombinaci s deriváty sulfonylurey, inhibitory dipeptidylpeptidázy IV. typu (DPPIV) či inkretinovými mimetiky. Medikace pioglitazonem u pacientů se srdečním selháním (dle SPC platí pro NYHA I-IV) celkově není doporučována pro riziko retence tekutin s progresí srdečního selhání. Toto riziko je vyjádřeno především u pacientů, kteří pioglitazon užívají v kombinaci s inzulinem. U takových pacientů, bez manifestního CHSS, je třeba hodnotit i rizikové faktory rozvoje CHSS (např. anamnéza ICHS) a v rámci kontrol cíleně sledovat příznaky retence tekutin (nárůst hmotnosti, otoky atd.). Celkově jako negativní vnímáme i nárůst hmotnosti spojený s redistribucí tuku při zahájení terapie PPAR γ agonisty.

Deriváty sulfonylurey jsou hlavními představiteli skupiny inzulinových sekretagogů. V současnosti máme k dispozici výhradně preparáty 2. generace těchto léčiv, pro nižší výskyt hypoglykemií a lékových interakcí. V klinické praxi je užíván především glimepirid a gliklazid. Vzhledem k rozvoji nových perorálních antidiabetik je terapie deriváty sulfonylurey (v zásadě akcelerujících vyčerpání β -buněk) v současné klinické praxi spíše na ústupu. Přesto stále existuje početná skupina pacientů, kteří užívají tato sekretagoga nejčastěji v kombinaci s metforminem, případně v trojkombinaci s DPPIV inhibitory. Kardiovaskulární mortalita spojená s užíváním derivátů sulfonylurey je celkově vyšší v porovnání s ostatní perorální terapií (13). Přispívající faktory nelze spatřovat pouze v tradičně zmíněném nárůstu hmotnosti a výskytu hypoglykemií. Vliv derivátů sulfonylurey na kardiovaskulární systém (myokard i hladké svaly cév) je zprostředkován účinkem na ATP – senzitivní kaliové kanály, podobné kanálům přítomným ve slinivce břišní. Interakce s kaliovými kanály kardiovaskulárního systému negativně zasahuje do endogenního protektivního systému umožňujícího srdeční tkáni vyrovnat se s obdobími krátké ischemie bez závažného poškození. Nejvyšší afinitu ke kardiovaskulární tkáni vykazuje glibenklamid a glipizid, naopak největší selektivitu k pankreatickým receptorům glimepirid a gliklazid. U posledně zmíněných je také nejméně zvýšené kardiovaskulární riziko a mortalita (14, 15). Terapie pacientů se srdečním selháním deriváty sulfonylurey

tedy v zásadě kontraindikována není, je ovšem třeba zvážit individuální rizika vedlejších účinků takové medikace (hypoglykemie atd.) a zároveň je dobré zvážit, zda není možno z hlediska dlouhodobého vlivu na kardiovaskulární systém zvolit preparát vhodnější.

Nesulfonylureová sekretagoga (glinidy)

Lze použít v kombinaci s metforminem k ovlivnění postprandiální glykemie. Jejich využití v klinické praxi je spíše okrajové (s ohledem na charakter, intenzitu účinku a frekvenci užívání tablet). U pacientů s chronickým srdečním selháním lze tyto preparáty užít.

Akarbóza jako jediný v České republice užívaný představitel inhibitorů α -glukosidázy snižuje postprandiální hyperglykémii zpomalením absorpce glukózy v zažívacím traktu. Neovlivňuje tedy využití glukózy ani sekreci inzulinu. U pacientů se srdečním selháním ji můžeme využít, je nutno ale počítat s relativně častými vedlejšími účinky – gastrointestinální dyskomfort charakteru průjmů a nadýmání.

Srdeční selhání a gliptiny

Gliptiny řadíme do skupiny inkretinových terapeutik spolu s GLP-1 (glucagon-like peptid 1) analogy. Pro tuto skupinu léků je charakteristický tzv. inkretinový efekt, tedy odlišná stimulace sekrece inzulinu při podání glukózy per os v porovnání s intravenózní aplikací (při perorálním podání glukózy je sekrece inzulinu vyšší). Inkretiny jsou tedy inzulin uvolňující látky produkované v gastrointestinálním traktu v odpověď na stimulaci dietou. Nejvýznamnějšími nativními inkretiny jsou GLP-1 (glucagon-like peptid 1) a GIP (glukozodependentní inzulinotropní peptid). Inkretiny jsou fyziologicky v řádu minut degradovány dipeptidylpeptidázou IV (DPPIV). Gliptiny jako inhibitory DPPIV tedy prodlužují efekt elevovaných hladin inkretinů. V klinické praxi se u pacientů se zachovalou endogenní sekrecí inzulinu užívají v kombinaci terapií s metforminem (zde je k dispozici i celá škála fixních kombinací), deriváty sulfonylurey či glitazony. V současnosti je v České republice dostupný sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus), saxagliptin (Onglyza), linagliptin (Trajenta) a alogliptin (Vipidia).

Pro experimentálně pozitivní kardiovaskulární efekt při stimulaci GLP-1 receptorů (především ve smyslu zpomalení progresy

endotelové dysfunkce a aterogeneze, příznivého ovlivnění krevního tlaku i lipidového spektra, a celkově kardioprotekce) byly od DPPIV inhibitorů očekávány příznivé účinky na kardiovaskulární systém i v rámci cílených klinických studií. Dosavadní výsledky neodpovídají zcela původním představám a lze je charakterizovat jako rozpačité. V současné době byla ukončena 3. velká mortalitní klinická studie s gliptiny u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním. Ačkoliv tyto studie prokázaly kardiovaskulární bezpečnost DPP4 inhibitorů, nově otevřely otázku vztahu srdečního selhání a medikace DPPIV inhibitory. Nejvýrazněji se této problematiky dotkla studie SAVOR u pacientů užívajících saxagliptin. Do studie bylo zahrnuto 16,5 tisíce diabetiků 2. typu se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a prakticky libovolnou konkomitantní antidiabetickou medikací. Střední doba trvání studie byla 2 roky. Ačkoliv byla prokázána non-inferiorita saxagliptinu z hlediska příhod ICHS, užívání saxagliptinu v porovnání s placebem bylo překvapivě spojeno se statisticky významným vzestupem počtu hospitalizací (27%) z důvodu srdečního selhání (16). Ve stejném roce (2013) byly prezentovány výsledky studie EXAMINE, v níž byl diabetikům 2. typu po recentně proběhlém akutním koronárním syndromu (15–90 dní) podáván alogliptin v porovnání s placebem. Do studie bylo zařazeno přes 5 tisíc pacientů, střední doba podávání alogliptinu byla 1,5 roku. U pacientů užívajících alogliptin nebyl zaznamenán zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod ani hospitalizací z důvodu srdečního selhání (17). Poslední dosud prezentovanou studií zabývající se kardiovaskulární bezpečností DPPIV inhibitorů je studie TECOS, v níž diabetici 2. typu (v počtu cca 14,5 tisíc pacientů) užívali sitagliptin v porovnání s placebem. Ve skupině pacientů s účinnou látkou nebyl zaznamenán statisticky významný vzestup kardiovaskulárních příhod ani hospitalizací z důvodu srdečního selhání (18). Vlivem vildagliptinu na parametry srdečního selhání se zabývala placebem kontrolovaná studie VIVID (Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes) zahrnující 254 diabetiků 2. typu. Nebyl zaznamenán rozdíl v počtu hospitalizací pro srdeční selhání ani rozdíl v hodnotách ejekční frakce levé komory. U pacientů uží-

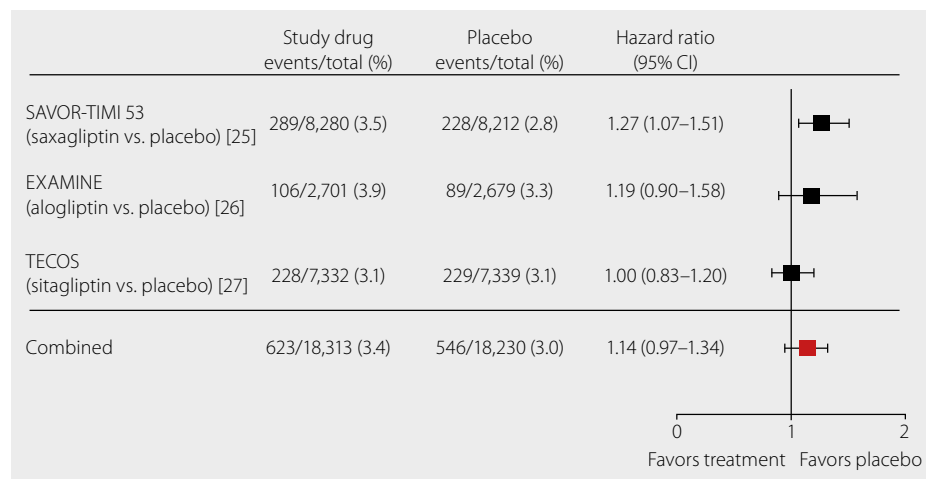
vajících vildagliptin byl ovšem signifikantně zvýšen enddiastolický objem levé komory, což by mohlo souviset se zvýšeným rizikem srdečního selhání u těchto pacientů (22). Recentně byla publikována metaanalýza prezentující non-inferioritu vildagliptinu jak ve vztahu ke kardiovaskulárním příhodám, tak k srdečnímu selhání (19). Z dosavadních dat se zdá, že linagliptin není spojen se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (20), velmi očekávané jsou výsledky intervenčních studií CAROLINA (komparátor glimepirid) a CARMELINA (placebem kontrolovaná) (21). Souhrnná analýza 3 hlavních mortalitních studií DPP-IV inhibitorů u kardiovaskulárně rizikových pacientů neprokázala signifikantní zvýšení hospitalizace z důvodu srdečního selhání (Obr. 1). S ohledem na některé dílčí výsledky je ovšem zřejmé, že vztah DPP-IV inhibitorů k srdečnímu selhání bude nadále pod drobnohledem odborné veřejnosti a jeho další přezkoumávání cílem dalších klinických studií (22). Diskutován je především vztah k natriuretickým peptidům, které jsou substrátem dipeptidylpeptidázy IV (23).

V klinické praxi prozatím zvláštní opatrnost v medikaci gliptinů u pacientů se srdečním selháním nepanuje, všeobecně je tato terapie vnímána jako kardiovaskulárně bezpečná. Nicméně v SPC většiny užívaných preparátů je upozornění na omezenou zkušenost s těmito preparáty u pacientů s NYHA II-IV.

Srdeční selhání a SGLT-2 blokátory

Glifloziny jsou nejnovější skupinou v klinické praxi užívaných perorálních antidiabetik. Jejich účinek je zprostředkován inhibicí renální reabsorpce glukózy (inhibice sodíko-glukózových kotransportérů /SGLT 2/ – v proximálních tubulárních buňkách). Vlivem glykosurie tak dochází nejen ke snížení glykémie, pozorujeme též snížení krevního tlaku, hladiny triacylglycerolů a pokles hmotnosti. Glifloziny jsou v současné době užívány v terapii pacientů s diabetes mellitus 2. typu, ačkoliv experimentální data pro diabetiky 1. typu v kombinaci s inzulinoterapií jsou slibná (24) a možnost využití této terapie u inzulindependentních pacientů je očekávána. V České republice jsou prozatím k dispozici 3 preparáty: dapagliflozin (Forxiga), empagliflozin (Jardiance)

Obr. 1. Riziko hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů zahrnutých do studie SAVOR, EXAMINE a TECOS. Převzato z ad ref. 22



a kanagliflozin (Invokana). Indikovány jsou v monoterapii při intoleranci jiných preparátů či v kombinační terapii s ostatními perorálními antidiabetiky či inzulinem (pojišťovnou hrazeno v kombinaci s inzulinem a metforminem). V klinické praxi je užíváme většinou jako preparáty 2.–3. volby, s úspěchem především u významně inzulin-rezistentních pacientů s obezitou, kde jsou účinných pomocníkem v redukci hmotnosti. Pro jejich diuretický efekt je velmi výhodné jejich užití také u pacientů s inzulinoterapií a sklonem k retenci tekutin. V takových případech zároveň bývá logicky prostor pro redukci celkové denní dávky inzulinu, a tím je i sníženo riziko případné hypoglykemie. Obezitně je ovšem třeba postupovat u geriatrických pacientů se sklonem k hypohydrataci, zároveň u pacientů s již nastavenou diuretickou terapií. Tu nezřídka po nasazení gliflozinů musíme korigovat.

Téma chronického srdečního selhání a gliflozinů je prakticky kontinuálně diskutováno od uveřejnění výsledků studie EMPA-REG, která hodnotila vliv empagliflozinu/placebo na kardiovaskulární komplikace a parametry u kardiovaskulárně rizikových diabetiků 2. typu. Do studie o středním trvání 3 roky bylo zahrnuto kolem 7 tisíc pacientů. Velkým překvapením byla výstupní data prezentující u skupiny pacientů s účinnou látkou významné snížení mortality z kardiovaskulárních příčin (o 38 %) a snížení hospitalizace pro srdeční selhávání (35 %) (25). Uspokojivé vysvětlení takových výsledků není doposud zřejmé. Odborná veřejnost v rámci nejrůznějších diskuzí velmi často zmiňuje významný vliv osmotické diuré-

zy, připomíná ovšem i pravděpodobný jiný konkomitantní mechanismus účinku, dosud neznámý. Mnohými je podporována teorie tzv. class efektu – tedy terapeutického efektu, který vykazuje skupina léčiv (gliflozinů) jako taková. Zatímco část odborné veřejnosti hovoří o průlomovém objevu a spekuluje o možném využití těchto preparátů u nediabetiků s CHSS, objevují se i skeptičtější názory upozorňující na rozdílnost konkomitantní farmakoterapie v obou sledovaných skupinách studie EMPAREG (např. v placebové skupině byla terapie častěji intenzifikována sulfonylureou a inzulinem). K potvrzení či vyvrácení současných spekulací je třeba vyčkat výsledků probíhajících kardiovaskulárních studií zaměřených na ostatní glifloziny – DECLARE TIMI58 (dapagliflozin/placebo) a CANVAS (kanagliflozin/placebo).

Závěrem

Moderní diabetologie nabízí širokou škálu perorálních antidiabetik, která lze s výhodou využít u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem či již klinicky manifestním chronickým srdečním selháním. Při preskripci je ovšem také třeba vzít v úvahu, že některá antidiabetika naopak mohou při dlouhodobém užívání zasáhnout negativně do patogeneze chronického srdečního selhání, a podílet se tak na akceleraci jeho rozvoje. Ačkoliv je vhodně vedená antidiabetická terapie účinným nástrojem snižujícím kardiovaskulární riziko, nepodstoupitelným základem zůstává compliance pacienta a jeho přístup k dietním a režimovým doporučením.

LITERATURA

1. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe, Part 1: patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24(5): 442–463.
2. Cleland JGF, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme) – an international survey. *Lancet* 2002; 360: 1631–1641.
3. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595–602.
4. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29–34.
5. Asghar O, Al-sunni A, Khavandi K, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)*, 2009; 116: 741–760.
6. DPP (Diabetes Prevention Program) Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2404–2414.
7. UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) Holman RR, Paul SK, Betel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565–1576.
8. Holman RR, Paul SK, Betel MA, et al. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
9. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med*. 2003; 163(21): 2594–2602.
10. Svačina Š. Systémové účinky metforminu. *Postgrad Med* 2010; 12: 42–45.
11. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, et al. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1006–1010.
12. Anderson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nation-wide cohort study. *Diabetologia* 2010; 53: 2546–2553.
13. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res*. 2013; 10(4): 302–314.
14. Monami M, Genovese S, Mannucci E, et al. Cardiovascular safety of sulphonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(10): 938–953.
15. Pantalone KM, Katta MW, Yu CM, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(9): 803–809.
16. Scitrica BM, Bhatt DL, Braunwald E. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1317–1326.
17. White WB, Cannon CH, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1327–1335.
18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 232–242.
19. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(11): 1085–1092.
20. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovascular diabetology* 2015; 14: 57.
21. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARDiovascular Outcome Trial of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA). *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12(3): 164–174.
22. Jang WS, Sungrae K. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A tale of three studies. *Diabetes Metab J*. 2015; 39(5): 373–383.
23. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocrine Rev* 2012; 33: 187–215.
24. Henry JJ, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes care*. 2015; 38(3): 412–419.
25. Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117–2128.