

Kardiovaskulární studie a glifloziny

Cardiovascular studies and gliflozins

Jindřich Špinar¹, Lenka Špinarová², Jiří Vítovec²

¹Fyziologický ústav LF MU, Brno

²I. Interní kardiologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

✉ **prof. MUDr. Jindřich Špinar** | jindrich.spinar@gmail.com | www.muni.cz

Doručené do redakcie 17. 9. 2019

Prijaté po recenzii 20. 10. 2019

Abstrakt

Diabetes mellitus, především druhého typu, je epidemií 21. století. Již v roce 2008 Food and Drug Administration (FDA) vyhlásila, že kardiovaskulární bezpečnost při užívání perorálních antidiabetik je významnější cíl než snížení glykemie, což byl začátek pro rozsáhlý program klinických studií s perorálními antidiabetiky a kardiovaskulárními cíli. V roce 2016 pak doporučení pro kardiovaskulární prevenci a pro srdeční selhání zdůrazňují především pozitivní kardiovaskulární účinky inhibitorů SGLT2, které mají indikaci IIa. V roce 2018 jsou prezentovány dva významné dokumenty Evropské kardiologické společnosti, tzv. position statement o nových antidiabetických a kardiovaskulárních onemocněních obecně a speciálně o ovlivnění srdečního selhání. Na podzim 2019 byla publikována „Zpráva ze setkání expertů Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti – 2019,“ jejíž první část se věnuje SGLT2, tedy gliflozinům. Klinická studie DAPA HF byla prezentována na ESC kongresu v září 2019 v Paříži a přinesla pozitivní data pro dapagliflozin u srdečního selhání.

Klíčová slova: diabetes mellitus – glifloziny – mortalita – srdeční selhání

Abstract

Diabetes mellitus type 2 is an epidemic of the 21st century. The Food and Drug Administration (FDA) announced that cardiovascular safety after peroral antidiabetics is a more important goal than the lowering of glycemia and this was the beginning of a large program with antidiabetics and cardiovascular goals. The guidelines for heart failure accent the positive effect of SGLT2 inhibitors with the indication IIa in 2016. Two important European documents on antidiabetics and cardiovascular outcomes called position statement were published by the European Society of Cardiology in 2018, especially on the effect of heart failure. "An expert consensus meeting report of the HFA of the ESC," will be published in autumn 2019 and the first part is about SGLT2 – gliflozins. Clinical study DAPA –HF was presented on ESC congress in september 2019 and showed positive effect of dapagliflozin on heart failure.

Key words: diabetes mellitus – gliflozins – heart failure – mortality

Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění

Diabetes mellitus (DM) je vážné metabolické, často dědičné onemocnění. Postihuje všechny věkové kategorie bez rozdílu pohlaví. Při cukrovce jde vlastně o soubor chorob s odlišnou příčinou, příznaky, průběhem i léčbou. Největším problémem jsou závažné zdravotní komplikace, jejichž společný jmenovatel je ateroskleróza. Změny organismu a zdraví jsou nezvratné. Diabetes mellitus je závažným zdravotnickým a ekonomickým problémem současnosti. Nemoc není vyléčitelná. Stávající terapií lze ale dosáhnout bezpříznakového stavu, proto je terapie vnímána jako prevence

pozdních komplikací diabetu. Většina farmakoeconomických analýz uvádí, že náklady spojené s terapií diabetes mellitus jsou z větší části spotřebovány na terapii komplikací [1]. Naděje dožití se u pacientů s diabetem v České republice v posledních 15 letech výrazně prodloužila [2]. V roce 2019 publikoval velmi zajímavá data z pilotní analýzy Národního diabetologického registru profesor Kvapil, zde uvádíme stručný výběr [3].

V roce 2017 zemřelo v České republice 35 715 diabetiků. U 3 739 byla jako hlavní příčina úmrtí uvedena diagnóza diabetes mellitus (3,4 % všech úmrtí v České republice). U mužů do 75 let věku bylo onemocnění oběhové soustavy uvedeno jako hlavní příčina smrti v 36 %

a novotvar v 33 %. U žen do 75 let věku bylo onemocnění oběhové soustavy uvedeno jako hlavní příčina smrti v 32 % a novotvar v 35 %. V celém souboru byla jako hlavní příčina smrti ischemická uvedena choroba srdeční ve 23,4 % a solidní zhoubný nádor ve 20,7 %. Je tedy zřejmé, že kardiovaskulární problematika a novotvary jsou hlavním problémem diabetiků.

V posledních letech se objevilo několik zajímavých lékových skupin, které řadíme mezi perorální antidiabetika. Především jsou to tzv. inkretiny a dále léky, které působí vylučováním glukózy močí, tzv. glifloziny nebo-li inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i).

SGLT2i jsou léky zvyšující uvolňování cukrů do moči a jde o moderní léky proti DM známé jako glifloziny. Léky této skupiny působí na ledviny a zvyšují ztráty **cukru do moči**, což vede ke snížení hladiny krevního cukru (schéma 1). Obávané komplikace ve smyslu zvýšení četnosti **infekcí močových cest** a snadnější **dehydratace** pacienta se prozatím nepotvrdily. Užívané preparáty jsou například: dapagliflozin, kanagliflozin nebo empagliflozin.

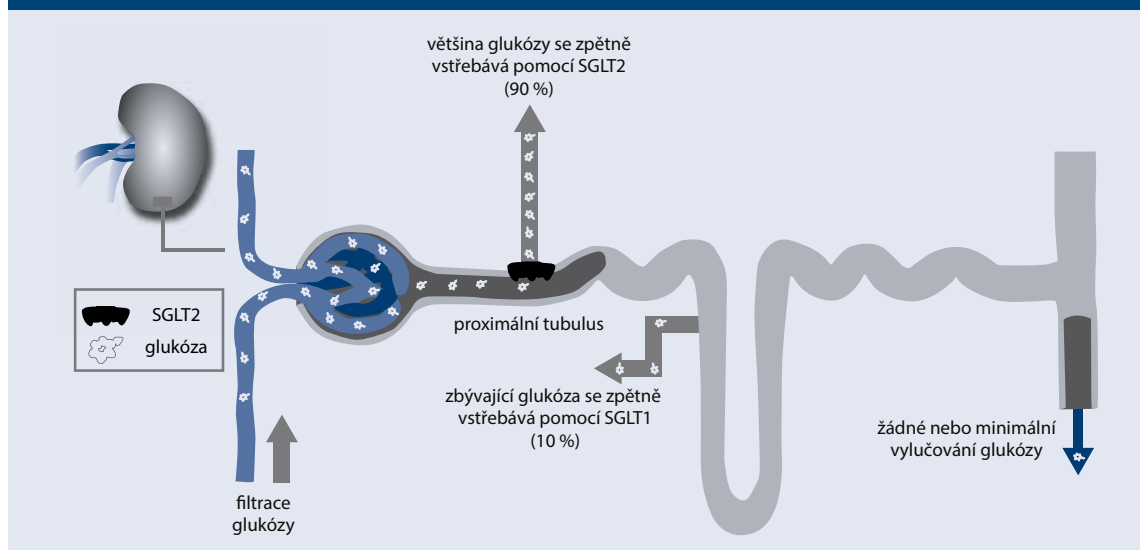
V roce 2018 byly publikovány dva významné dokumenty Evropské kardiologické společnosti týkající se léčby diabetes mellitus 2. typu (DM2T) u kardiaků, resp. u nemocných se srdečním selháním a diabetem [4,5], a o těchto dvou dokumentech jsme informovali již na podzim 2018 [6]. Na podzim roku 2018 na kongresu AHA v Chicagu byla prezentována studie DECLARE [7,8] a následně na jaře 2019 je prezentována významná shrnující práce prof. Zelnikera a kolektivu o SGLT2 [9] a na Evropském kardiologickém kongrese v Paříži v září 2019 pak první studie SGLT2 u nemocných se srdečním selháním, známá jako DAPA HF.

Pacienti s DM2T a postischemickým srdečním onemocněním (ICHS) mají vysokou pravděpodobnost reci-

div kardiovaskulárních (KV) příhod. Ve srovnání s ICHS bez diabetu je riziko 1,7krát vyšší. Udává se, že DM2T je dokonce významnější rizikový faktor než vlastní nález na koronarografii. Proto je základem léčby DM2T právě snížení rizika KV-příhod. Evropská kardiologická společnost doporučuje snížení glykovaného hemoglobinu < 7 % (70 mmol/mol) u všech nemocných s prokázanou ICHS. Doporučení České diabetologické společnosti vycházejí ze závěrů několika rozsáhlých klinických studií a jsou poměrně přísná. Podle nich by hladina glykovaného hemoglobinu neměla přesahovat 45 mmol/mol u pacientů bez vážnějších přidružených komplikací. Ze studií totiž vyplývá, že jen při takto dobře léčeném diabetu je jen malé riziko rozvoje mikro- a makrovaskulárních komplikací. Vzhledem k riziku hypoglykemií, které u starších a více nemocných osob mohou být nebezpečné, je ale v praxi vhodné od takto přísných požadavků do určité míry slevit. Zejména u osob staršího věku a pacientů s významným kardiovaskulárním onemocněním proto vyhovují hodnoty do 60 mmol/mol. Vztah mezi dobrou kontrolou glykovaného hemoglobinu a mikro- i makrovaskulárními komplikacemi je zřejmý, vztah mezi glykovaným hemoglobinem a krátko až středně dobou prognózou KV-příhod není přesně definován. Dříve jsme se domnívali, že jakákoliv dosažená dobrá kontrola glykemie vede ke snížení kardiovaskulárních příhod, dnes se ale zdá, že to neplatí obecně, ale jen pro některé lékové skupiny. Mnohé studie s antidiabetiky byly naplánovány pouze jako studie noninferiority a ne superiority. Dále je třeba rozlišovat studie u nemocných se stabilní ICHS a u nemocných s akutním koronárním syndromem jako např. studie ELIXA a EXAMINE.

Na druhé straně v roce 2018 publikoval prof. Packer zajímavý článek o nemocných s diabetes mellitus a srdečním selháním [10] a píše v něm, že současná doporučení doporučují glykovaný hemoglobin < 7,0 % (% podle

Schéma 1 | Mechanismus účinku SGLT2. Upraveno podle [20–22]



amerických norem, tedy asi 65 mmol/mol). Autoři však analyzovali 14 studií u nemocných se srdečním selháním a diabetes mellitus a u nemocných, kteří byli léčeni inzulínem, sulfonylureou či tiazolidindiony a popsali U křivku, podle které měli nemocní s glykovaným hemoglobinem < 7 % zvýšenou mortalitu. V závěru ale shrnují, že není jasné, co je příčina a co následek a že příčinou mohla být použitá medikace, protože u nemocných léčených metforminem nebo SGLT2i byla mortalita nižší u nemocných s glykovaným hemoglobinem < 7 %, proto tuto hodnotu můžeme i nemocných se srdečním selháním doporučit za předpokladu, že jsou léčeni doporučenými antidiabetiky, což je dnes metformin a SGLT2i.

Pro možnost srovnání americké a evropské literatury si připomeňme přepočty mezi mmol/mol a %. Dříve se udával glykovaný Hb v % – ale v České republice to byla procenta IFCC a v USA to byla (a dosud jsou) procenta NGSP/DCCT – výsledky se tedy neshodují, obojí mají jiné referenční meze.

Autoři evropských doporučení rozdělují klinické studie s perorálními antidiabetiky u srdečního selhání na negativní, neutrální a pozitivní (tab. 1). Současný výskyt DM2T a srdečního selhání (SS) se snížena, ale i se zachovalou ejekční frakcí je velmi častý a udává se, že 30–40 % nemocných se srdečním selháním má DM2T, a to je spojeno se zvýšenou morbiditou (hospitalizacemi) i mortalitou [5]. Hlavní příčinou srdečního selhání u DM2T je

ischemická choroba srdeční, hypertenze, ale i přímý účinek DM2T na srdeční sval (dříve se používal pojem diabetická kardiomyopatie). Léčba srdečního selhání není nijak limitována přítomností DM2T a metaanalýzy neprokázaly žádný negativní efekt léčby srdečního selhání na diabetes mellitus, ale obráceně některá perorální antidiabetika nejsou vhodná u nemocných se srdečním selháním. Většina doporučení pro léčbu DM2T na prvním místě u nemocných se srdečním selháním zdůrazňují metformin, naopak sulfonylurea je na ústupu. DPP4 a GLP1 mají neutrální, někdy dokonce mírně negativní účinek na SS, proto se názory na tyto lékové skupiny různí. Tiazolidindiony nejsou u nemocných se srdečním selháním doporučeny, naopak SGLT2i získávají stále nová data o prospěšnosti u nemocných se srdečním selháním, o snížení hospitalizací i mortality, o jejich renoprotektivním účinku atd (tab. 2) [6]. Konečné výsledky studie DECLARE byly prezentovány na kongresu American Heart Association (AHA) v Chicagu v listopadu 2018 a současně publikovány v časopise New England Journal of Medicine a souhrn uvádíme i zde [7].

Na základě dosavadních klinických studií současná doporučení pro léčbu diabetes mellitus doporučují SGLT2i pro léčbu nemocných s diabetes mellitus a prokázaným kardiovaskulárním onemocněním [11–16]. Tato nová data posouvají SGLT2i i do oblasti nemocných bez KV-onemocnění, ale s vícečetnými rizikovými faktory. Tomu se věnují dva komentáře publikované současně se studií DECLARE

Schéma 1 | Mechanismus účinku SGLT2. Upraveno podle [20–22]

| antidiabetika s nepříznivým efektem na srdeční selhání | antidiabetika s neutrálním efektem na srdeční selhání | antidiabetika s pozitivním efektem na srdeční selhání |
|--|---|---|
| tiazolidindiony (pioglitazon, rosiglitazon) | inzulín glargin | metformin |
| sulfonylurea | GLP1 (lixisenatid, liraglutid, semaglutid, exenatid) | SGLT2i (empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin) |
| DPP4 (saxagliptin, alogliptin) | DPP4 (sitagliptin) | |

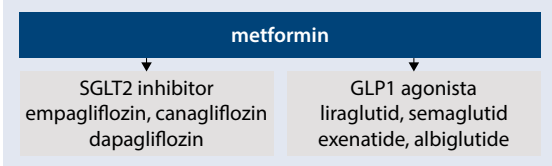
Tab. 2 | Antidiabetika a hospitalizace pro srdečního selhání

| srdeční selhání ve velkých klinických studiích s DM2T | | | |
|---|---------------|------------|---|
| studie | lék | komparátor | výsledek vzhledem k srdečnímu selhání |
| DPP4 inhibitory | | | |
| SAVOR TIMI 53 | saxagliptin | placebo | zvýšení hospitalizací |
| EXAMINE | alogliptin | placebo | statisticky nesignifikantní zvýšení hospitalizací |
| TECOS | sitagliptin | placebo | žádný efekt na hospitalizace |
| CARMELINA | linagliptin | placebo | žádný efekt na hospitalizace |
| agonisté GLP1 | | | |
| ELIXA | lixisenatid | placebo | žádný efekt na hospitalizace |
| LEADER | liraglutid | placebo | žádný efekt na hospitalizace + snížení KV-úmrtní + snížení celkové mortality |
| SUSTAIN-6 | lemaglutid | placebo | žádný efekt na hospitalizace |
| EXSCEL | exenatid | placebo | žádný efekt na hospitalizace |
| HARMONY | albiglutid | placebo | snížení hospitalizací + snížení infarktů myokardu |
| REWIND | dulaglutid | placebo | snížení nefatálních CMP, neovlivnění hospitalizací, celkové mortality ani nefatálních infarktů myokardu |
| SGLT2i | | | |
| EMPA-REG OUTCOME | empagliflozin | placebo | snížení hospitalizací + snížení KV-úmrtní |
| CANVAS | kanagliflozin | placebo | snížení hospitalizací |
| CREDESCENCE | kanagliflozin | placebo | snížení hospitalizací + významný renoprotektivní efekt (primární cíl) |
| DECLARE | dapagliflozin | placebo | snížení hospitalizací + významný renoprotektivní efekt |

[5,9], které upozorňují, že u nemocných s prokázaným KV-onemocněním je prokázano snížení kardiovaskulárních příhod, zatímco u nemocných s vícečetnými rizikovými faktory je prokázána nefroprotektce a snížení hospitalizací

pro srdeční selhání. Ve svých závěrech pak nastiňují i budoucnost klinického výzkumu v této oblasti a to, že SGLT2i mají důkaz na prospěšnost u nemocných se srdečním selháním a diabetes mellitus a do budoucna je třeba zjistit, zda budou účinné i u nemocných se srdečním selháním bez diabetes mellitus a zda zůstane zachován jejich glykosurický efekt.

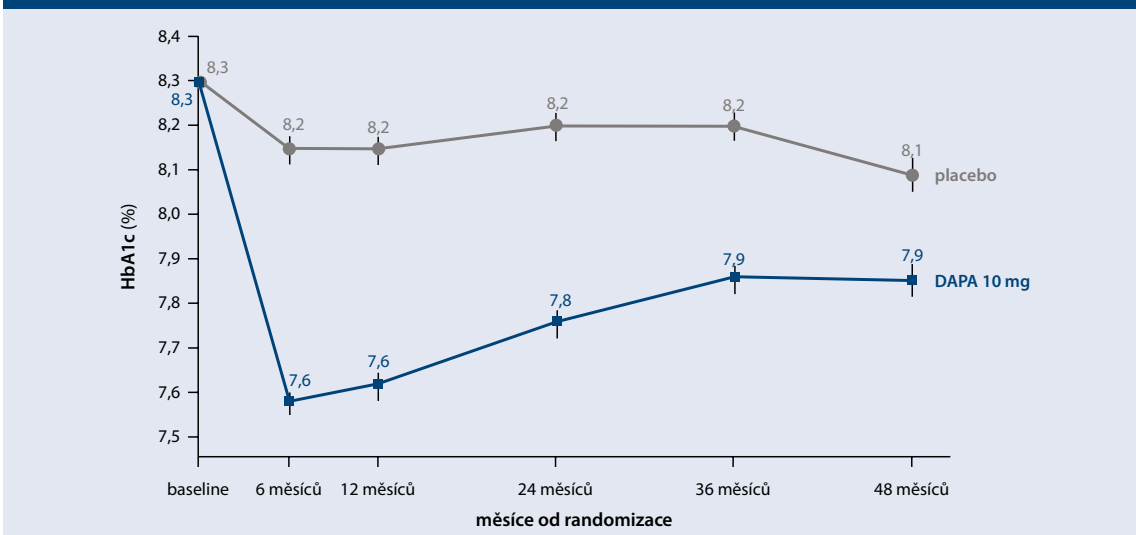
Schéma 2 | Výběr antidiabetik



Kardiovaskulární příhody u nemocných DM2T a prokázaným KV-onemocněním

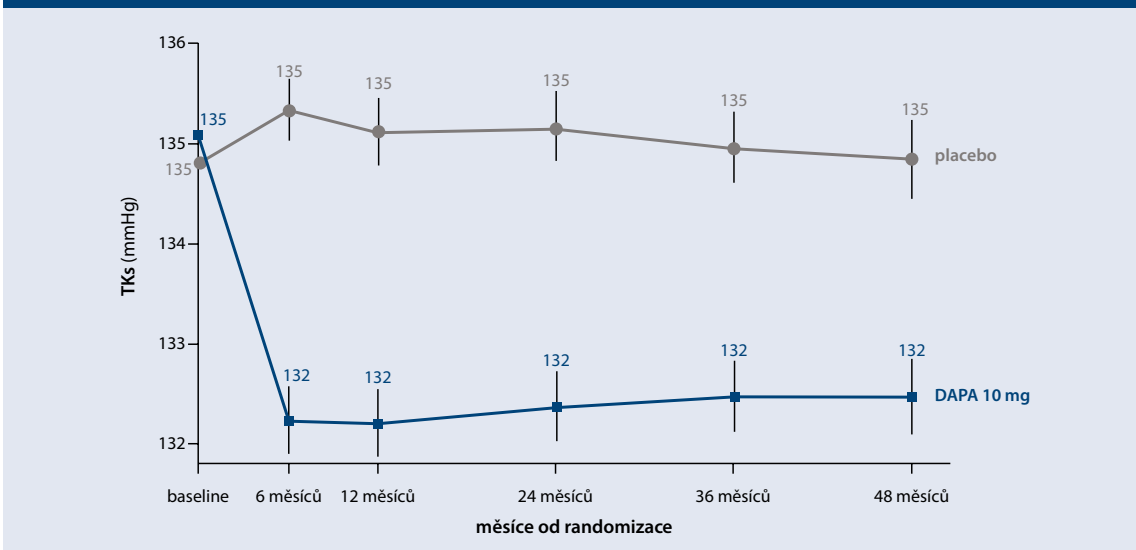
U nemocných s DM2T a prokázaným KV-onemocněním by výběr farmakoterapie diabetu měl být založen na výsledcích klinických studií fáze III, případně postmarketingových

Graf 1 | Pokles glykovaného hemoglobinu ve studii DECLARE. Upraveno podle [7]



DAPA – dapagliflozin

Graf 2 | Pokles systolického krevního tlaku. Upraveno podle [7]



DAPA – dapagliflozin

registrech. Jednoduché schéma klade na první místo metformin, ke kterému přidáváme SGLT2i (pravděpodobně skupinový efekt), případně GLP1 agonistu (schéma 2).

EMA (European Medical Association) uvádí, že snížení kardiovaskulárních příhod je hlavním cílem léčby DM2T, a proto upřednostňuje SGLT2i empagliflozin, kanagliflozin a dapagliflozin a agonisty GLP1 liraglutid a semaglutid, exenatid a albiglutid protože mají tento efekt prokázán. U kanagliflozinu je ovšem limitující možný výskyt amputací dolních končetin a u semaglutidu není dosud postavení zcela jasné. Již v roce 2016 Evropská doporučení pro kardiovaskulární prevenci i Evropská doporučení pro srdeční selhání upřednostňují SGLT2i ke snížení kardiovaskulární mortality – indikace IIa, B [17,18]. U nemocných starších 75 let se doporučuje nižší dávka empagliflozinu, aby se zabránilo volumové depleci. Metformin sice nemá tak silná data z klinických studií, ale ekonomické důvody a mnohaleté klinické zkušenosti jej stále staví na první místo, a to jak pro monoterapii, tak do kombináční léčby.

Zásadní informace přinesla studie DECLARE [7,8]. Studie zařadila 17 160 nemocných s DM2T, kteří byli randomizováni na léčbu placebem nebo dapagliflozinem v dávce 10 mg/den. Průměrný věk nemocných byl 63,8 + 6,8 let, průměrná doba trvání diabetu 11,8 + 7,8 let, průměrný glykovaný hemoglobin 8,3 % + 1,2 %. 6 971 (40,6 %) nemocných mělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění a 10 189 (59,4 %) mělo vícečetné rizikové faktory.

Dapagliflozin snížil glykovaný hemoglobin i krevní tlak (graf 1, graf 2). V primárním bezpečnostním cíli dapagliflozin prokázal noninferioritu. Ve dvou účinnostních cílech měl dapagliflozin menší výskyt MACE (8,8 % dapagliflozin a 9,4 % placebo; $p = 0,17$) a prokázal nižší

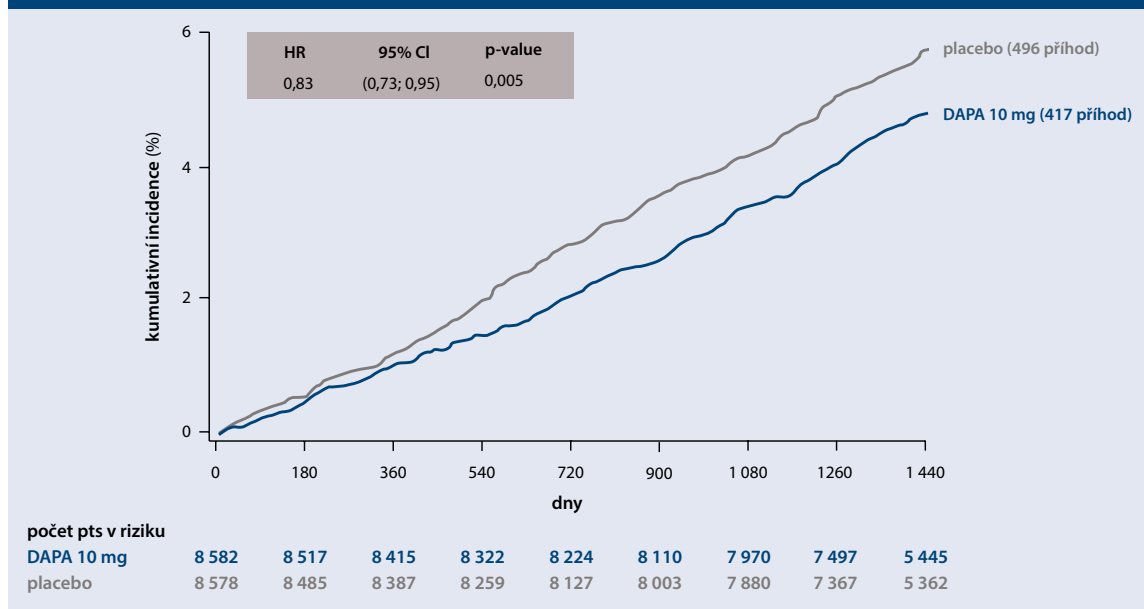
výskyt hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalitu (4,9 % vs 5,8 %; $p = 0,005$), graf 3. Renální cíl byl 4,3 % vs 5,6 % a úmrtí z jakékoliv příčiny 6,2 % vs 6,6 % – vše ve prospěch dapagliflozinu.

Na Evropském kongrese chronického srdečního selhání byl prezentován Position paper ESC o DM2T a srdečním selhání a jeho publikace se očekává na podzim 2019 [6]. První část je věnována právě SGLT2i, přinášíme jen struční shrnutí hlavních informací:

Koncenzus expertů z roku 2019 je, že rovněž podávání kanagliflozinu nebo dapagliflozinu by mělo být zváženo u pacientů s DM2T s KV-onemocněním nebo s vysokým KV-rizikem s cílem předcházení vzniku SS nebo hospitalizací pro SS, nebo jejich oddálení. V současné době není možno vydat specifické doporučení pro použití SGLT2i u pacientů s již diagnostikovaným SS.

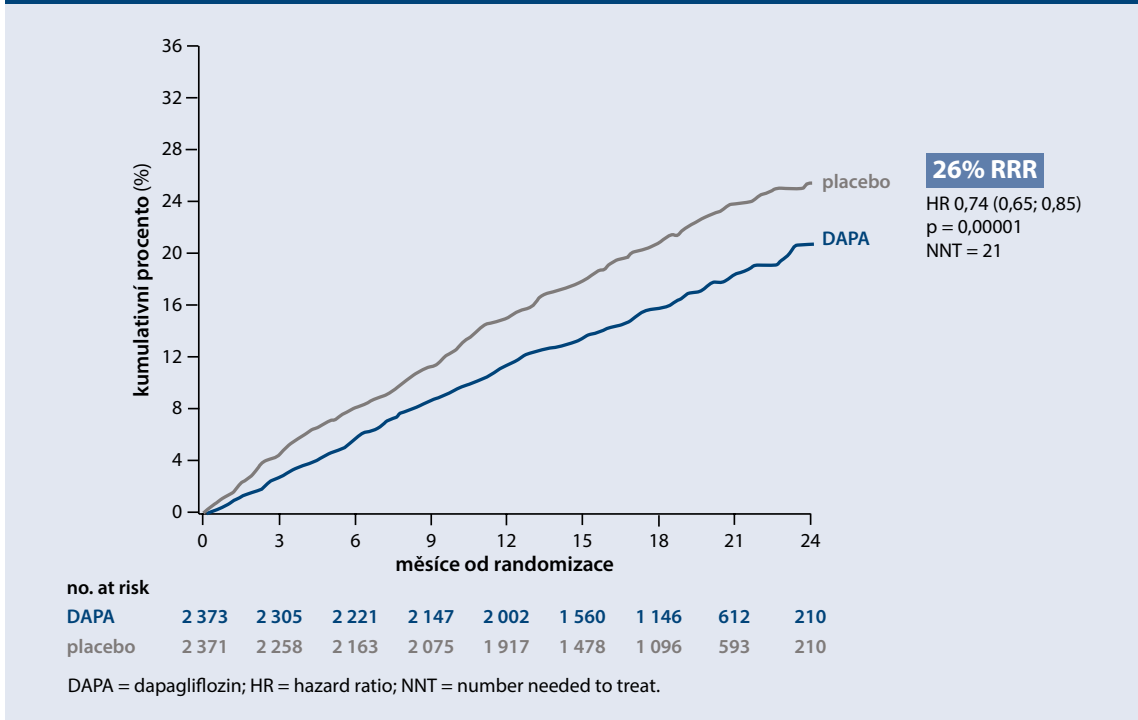
U pacientů s DM2T a prokázaným SS bylo ve studii EMPA-REG OUTCOME porovnáno podávání empagliflozinu s placebem. U pacientů dostávajících empagliflozin bylo zjištěno 30% snížení celkové mortality, 38% snížení KV-mortality a 35% snížení hospitalizací pro SS. Poté byly obdobné nálezy snížení počtu hospitalizací pro SS získány ve studii DECLARE-TIMI 58 také pro dapagliflozin a v programu CANVAS pro kanagliflozin. V nedávno publikované studii CREDENCE, která zařazovala pacienty s vysokým KV-rizikem a lehkým až středně závažným chronickým onemocněním ledvin (CKD), vedlo podávání kanagliflozinu ke snížení počtu hospitalizací pro SS o 39 % ($p < 0,001$) a úmrtí z KV-příčin o 22 % ($p = 0,05$). Odborníci se shodují, že existuje dostatek důkazů umožňujících považovat vliv SGLT2i na snížení počtu hospitalizací pro SS u pacientů s DM2T za skupinový účinek.

Graf 3 | Primární cíl: mortalita a hospitalizace pro SS ve studii DECLARE. Upraveno podle [7]



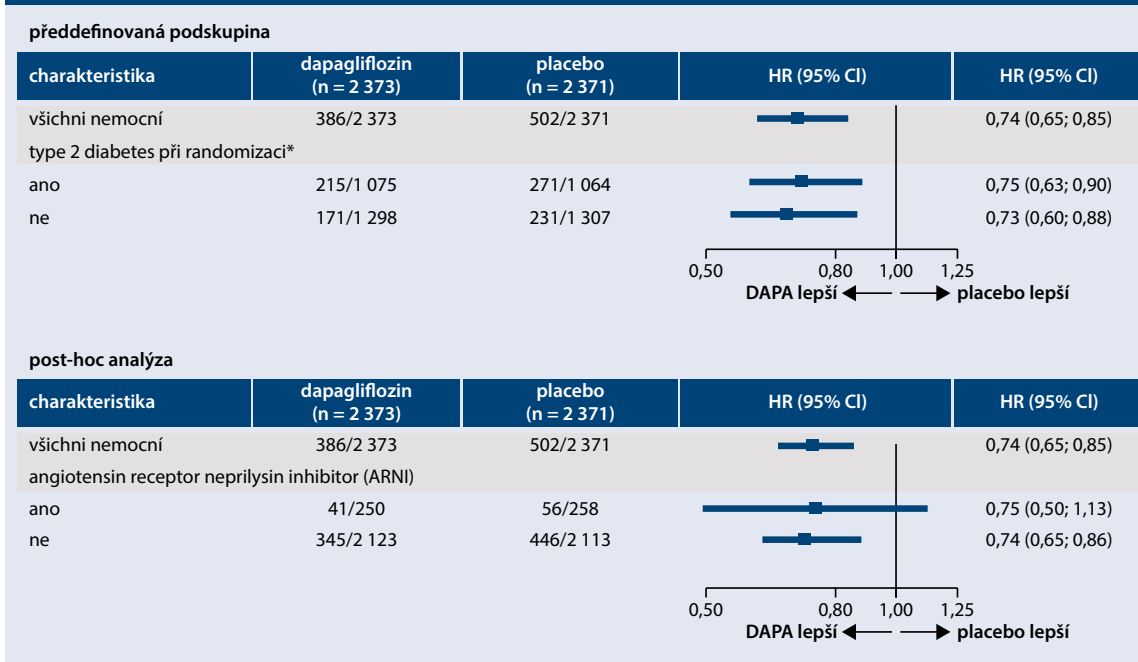
DAPA – dapagliflozin

Graf 4 | Primární cíl: KV-úmrtní nebo hospitalizace pro SS a urgentní návštěva pro SS ve studii DAPA HF



DAPA – dapagliflozin HR – poměr rizik/hazard ratio NNT – počet pacientů, které musíte lékem léčit, aby se zabránilo jedné příhodě/number needed to treat
zdroj: McMurray J. Presentation at European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France (ústní sdělení)

Graf 5 | Analýza podskupin ve studii DAPA HF



*definice DM2T: buď anamnéza DM2T nebo HbA_{1c} ≥ 6,5 % při randomizaci
zdroj: McMurray J. Presentation at European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France (ústní sdělení)

Analýza primárních cílových ukazatelů v podskupinách výše uvedených studií prokázala obecně stejný relativní přínos u pacientů s preexistujícím SS i bez něj, což naznačuje, že u pacientů s SS by mohl být absolutní přínos vyšší vzhledem k vyššímu vstupnímu riziku. V post-hoc analýze studie DECLARE-TIMI 58 bylo zlepšení některých parametrů významnější u pacientů s SS se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) ve srovnání s pacienty se SS se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF).

Na studii DECLARE navazuje studie DAPA HF prezentovaná na kongrese ESC v Paříži na začátku září 2019. Studie DECLARE ukázala snížení KV-příhod u nemocných s DM2T se srdečním selháním i bez něj. V této studii mělo srdeční selhání pouze 10 % nemocných. Dapagliflozin u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a DM2T snížil nejen hospitalizace pro SS, ale i kardiovaskulární a celkovou mortalitu. Studie DAPA HF je první klinická studie s SGLT2i dapagliflozinem u nemocných se srdečním selháním i bez něj. Studie randomizovala 4 744 nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (< 40 %) k léčbě dapagliflozinem 10 mg a placebem, které byly přidány ke standardní léčbě ACE-inhibitory, All-antagonisty nebo sakubitřil/valsartanem (94 %), betablokátory (96 %) a mineralkortikoidními blokátoři (71 %). Primárním cílem bylo zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí. Průměrná doba sledování byla 18,2 měsíců. Základní charakteristika nemocných byla podobná registrům srdečního selhání a polovina nemocných (58 %) neměla DM. Průměrný věk byl 66 let a 23 % bylo žen. Průměrná ejekční frakce byla 31 %, 68 % (resp. 67 %) nemocných bylo NYHA II, 31, resp. 32 % NYHA III a 1 % NYHA IV. Primární cíl ukazuje graf 4. Dapagliflozin snížil primární cíl o 26 % ($p < 0,00001$). První epizoda zhoršení pro srdeční selhání byla snížena o 30 % ($p < 0,00003$) a riziko kardiovaskulárního úmrtí o 18 % ($p = 0,029$). O 17 % bylo sníženo i riziko celkového úmrtí ($p = 0,022$). Zajímavé bylo, že nebyl rozdíl u nemocných s DM2T či bez diabetu, ani podle toho, zda užívali či neužívali ARNI (sakubitřil/valsartan – angiotenzin receptor neprilyzin inhibitor). Bezpečnostní profil dapagliflozinu byl vynikající, výskyt nežádoucích příhod byl 7,5 % u dapagliflozinu a 6,8 % u placeba, u pacientů s renální insuficiencí byly nežádoucí příhody v 6,5 % u dapagliflozinu a 7,2 % u placeba. Velmi významné bylo hodnocení kvality života: pacientů užívajících dapagliflozin se zlepšilo o 15 % více ($p < 0,001$) a zhoršilo se o 16 % méně ($p < 0,001$). Autoři uzavírají, že SGLT2i (dapagliflozin) se v budoucnosti stanou léky pro chronické srdeční selhání i pro pacienty bez diabetes mellitus.

U pacientů s DM2T je rozvoj nového SS častý a je spojen s vyšší mortalitou. Je třeba analyzovat podskupiny provedených studií s SGLT2i a ověřit jejich vliv na rozvoj nového SS u pacientů, kteří SS vstupně neměli. Musíme si počkat na výsledky klinických studií u pacientů s diagnostikovaným HFrEF a HFpEF (s DM2T při vstupním vyšetření i bez něj), než bude možno se vyjádřit k indikaci SGLT2i v léčbě samotného SS, nejen u pacientů s DM2T [6]. Studie DAPA HF však mnohé naznačuje a také nová doporučení ESC

pro léčbu diabetes mellitus staví SGLT2i u nemocných s diabetes mellitus a kardiovaskulárním onemocněním na první místo (graf 5) [19].

Literatura

1. Bartáškova D, Kožnarová R, Kvapil M. Analýza farmakoeconomických aspektů léčby diabetes mellitus v České republice. *Remedia* 2004; 14(4): 377–384
2. Brož J, Honěk P, Dušek L, Pavlík T, Kvapil M. [The mortality of patients with diabetes mellitus using oral antidiabetic drugs in the Czech Republic decreased over the decade of 2003–2013 and came closer to the population average]. *Vnitř Lek* 2015; 61(11 Suppl 3): 3514–3520.
3. Kvapil M, Benešová K, Jarkovský J et al. Nejčastější příčiny hospitalizace a úmrtí u pacientů s diabetem – výsledky českého diabetologického registru. *Kardiol Rev Int Med* 2019; 21(1): 5–6.
4. Niessner A, Tamargo J, Koller L et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2018; 39(24): 2274–2281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx625>>.
5. Seferovic PE, Petrie MC, Filipatos GS et al. [Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy]. Type 2 diabetes mellitus and Heart failure: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018; 20(5): 853–872. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1170>>.
6. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1531>>.
7. Wiviott SD, Raz M, Bonaca O et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
8. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Studie DECLARE potvrdila příznivý efekt dapagliflozinu. *Kardiol Rev Int Med* 2019; 21(1): 7–12.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trial. *Lancet* 2019; 393(10166): 31–39. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)>.
10. Packer M. Higher mortality rate in patients with heart failure who are taking commonly prescribed antidiabetic medications and achieve recommended levels of glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(7): 1766–1769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13265>>.
11. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění. *Kardiol Rev Int Med* 2018; 20(2): 118–122.
12. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Glifloziny – naděje pro diabetiky s kardiovaskulárním onemocněním. *Acta Medicinæ* 2018; 2–3: 71–77.
13. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1115–1122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0542>>.
14. Neal B, Perkovic P, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
15. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 137(2): 119–129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268>>.
16. Verma S, Juni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet* 2019; 393(10166): 3–5. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32824-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32824-1)>.
17. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. Dostupné

z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>>. Erratum in Erratum. [Eur Heart J. 2018]

18. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Přípraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2016; 58(5):e530-e568. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.09.004>>.

19. Cosentino F, Grant JP, Aboyans V et al 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.

20. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(1):F10–8. Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1152/ajprenal.2001.280.1.F10>>.

21. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ et al. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl* 2007; 106(Suppl): S27–S35. Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1038/sj.ki.5002383>>.

22. Hummel CS, Lu C, Loo DD et al. Glucose transport by human renal Na+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 300(1): C14–21. Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1152/ajpcell.00388.2010>>.